

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(26)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 21,75. Уч.-изд. л. 13,99.
Зак. 81.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силян (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 2(26)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Величко, С.Л. Ачинович, Ю.В. Бондарева**
Морфологические аспекты в диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- Б.О. Кабешев**
Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства 13
- В.М. Мицура**
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 и возможности реабилитации пациентов с пост-ковидным синдромом 22
- Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова**
Сахарный диабет и глаукома: взаимосвязи патогенетических механизмов развития заболеваний 28

Медико-биологические проблемы

- О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, Г.Г. Шимчук**
Дифференциальная визуализация злокачественных и доброкачественных процессов с использованием фторированного тимидина у лабораторных животных 38
- В.А. Лемеш, В.Н. Кипень, М.В. Богданова, А.А. Буракова, А.Г. Булгак, А.В. Байда, О.В. Зотова, М.А. Кругликова, О.И. Добыш, В.И. Сакович**
Метилирование ДНК в образцах буккального эпителия человека в связи с определением возраста 44
- В.П. Невзоров, Т.М. Буланова, В.В. Пырву**
Математическая модель изменения состояния здоровья населения и демографии в едином территориально-временном пространстве 53
- Е.С. Пашинская**
Экспрессия сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы 63

Reviews and problem articles

- A.V. Velichko, S.L. Achinovich, Y.V. Bondareva**
Morphological aspects in the diagnosis of adenoma and parathyroid hyperplasia (literature review) 6
- B. Kabeshev**
Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection 13
- V.M. Mitsura**
Long-term consequences of COVID-19 infection and the rehabilitation options for patients with post-covid syndrome 22
- E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova**
Diabetes mellitus and glaucoma: interrelations of pathogenetic mechanisms of disease development 28

Medical-biological problems

- O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk**
Differential visualization of malignant and benign processes using fluorinated thymidine in laboratory animals 38
- V.A. Lemesh, V.N. Kipen, M.V. Bahdanava, A.A. Burakova, A.G. Bulgak, A.V. Bayda, O.V. Zotova, M.A. Kruglikova, O.I. Dobysh, V.I. Sakovich**
DNA methylation in human buccal epithelium samples in determining age 44
- V.P. Nevzorov, T.M. Bulanova, V.V. Pyrvu**
Mathematical model of change of a state of health of the population and demography in uniform territorial and time space 53
- E.S. Pashinskaya**
Expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* in toxoplasmosis during the development of experimental glioma 63

Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Т.М. Алферова К вопросу сочетанного действия ионизирующей радиации и вредных факторов на организм человека	70	N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, T.M. Alferova To the question of the combined effect of ionizing radiation and harmful factors on the human body	
М.Н. Стародубцева, И.А. Челнокова, А.Н. Шклярора, Е.В. Цуканова, О.В. Шаховская, Н.И. Егоренков, Н.Н. Веялкина Наноархитектоника и наномеханические свойства поверхности эритроцитов человека и мыши линии BALB/c после облучения цельной крови рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр	77	M.N. Starodubtseva, I.A. Chelnokova, A.N. Shklyarova, A.U. Tsukanava, O.V. Shakhovskaya, N.I. Yegorenkov, N.N. Veyalkina Nanoarchitectonics and nanomechanical properties of the surface of human and mouse erythrocytes of the BALB/c line after irradiation of whole blood with x-ray radiation at a dose of 0,5 Gy	
Д.А. Чечетин Динамика антропометрических показателей позвоночника и стоп в процессе реабилитационных мероприятий при нарушениях осанки у детей	85	D.A. Chechetin Dynamics of anthropometric indicators of spine and feet during the process of rehabilitation measures for children posture disorders	
Клиническая медицина		Clinical medicine	
О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Я.А. Боровец, Ю.И. Ярец, Я.Л. Навменова, Е.П. Науменко, Т.В. Мохорт Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа	91	V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets, Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort Cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin: clinical and instrumental assessment of structural and functional parameters of the heart and cardiac markers in patients with diabetes type 2	
В.В. Гарькавенко Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и эффективность их хирургического лечения в Красноярском крае	99	V.V. Gar'kavenko Clinical and demographic characteristics of patients with primary open-angle glaucoma and the efficiency of their surgical treatment in Krasnoyarsk region	
С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева, Л.Е.Коротаева Цитокиновый профиль реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде	105	S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva Cytokine profile in kidney transplant recipients in the early postoperative period	
Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, В.В. Кореньков, О.В. Щербатых Психофизиологическая адаптация двух пациентов с острой лучевой болезнью и лейкозом, пострадавших в аварии на ЧАЭС	111	N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, V.V. Korenykov, O.V. Shcherbatykh Psychophysiological adaptation of two patients with acute radiation sickness and leukemia affected in the accident at Chernobyl NPP	

Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Д.В. Луцкович, М.В. Белевцев

Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЕК у недоношенных новорожденных

121

В.В. Татчихин

Клинические результаты хирургического лечения пациентов при раке оррофарингеальной области

128

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, В.Н. Мартинков
Биологические свойства *Staphylococcus aureus*-продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов

134

Обмен опытом

Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов

Современный взгляд на эпидемиологию, классификацию и генетику закрытоугольной глаукомы

144

А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, В.А. Ратников

Метрологическое обеспечение и стандартизация основных направлений деятельности ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в области радиобиологии, радиационной и химической защиты и безопасности, радиационного и дозиметрического контроля, медико-биологической безопасности неионизирующих излучений

153

Л.П. Зайцева, В.Н. Беляковский, Д.М. Лось, В.В. Похожай

Способы стандартизации цитологического исследования клеточного осадка мочи

159

Ю.И. Рожко, И.А. Глушнёв, Н.А. Ребенок, А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев

Оригинальные авторские идеи в сфере лечения глаукомы (обзор изобретений по базам патентов)

165

E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M. V. Stegantseva, I.E. Guryanova, D.V. Lutsckovich, M.V. Belevtsev

Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants

V.V. Tatchikhin

Clinical results of surgical treatment of patients with oropharyngeal cancer

Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov

Biological properties of *Staphylococcus aureus* – biofilm producers isolated from wound swabs from patients

Experience exchange

N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov

Modern aspects of epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma

A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, V.A. Ratnikov

Metrological support and standardization of the main activities of State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency in the field of radiobiology, radiation and chemical protection and safety, radiation and dosimetric control, medical and biological safety of non-ionizing radiation

L.P. Zaitsava, V.N. Belyakovski, D.M. Los, V.V. Pohozhay

Ways to standardize the cytological examination of urine cell sludge

Yu.I. Razhko, I.A. Glushnev, N.A. Rebenok, A.V. Kuroyedov, A.Yu. Brezhnev

Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases)

УДК 616.379-008.64:616.12-008.46

О.Н. Василькова¹, И.Ю. Пчелин²,
В.К. Байрашева³, Я.А. Боровец¹,
Ю.И. Ярец⁴, Я.Л. Навменова⁴,
Е.П. Науменко⁴, Т.В. Мохорт⁵

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И
ВИЛДАГЛИПТИНА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА
И СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА**

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. С.-Петербург, Россия;

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
г. С.-Петербург, Россия;

⁴ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

⁵УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

В данной статье приводятся результаты проспективного исследования по изучению кардиопротективного потенциала двух групп сахароснижающих препаратов: ингибиторов натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2 типа (эмплаглифлозин) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (вилдаглиптин). 90 пациентов с СД 2 типа были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел на 3 группы в зависимости от назначаемой на последующие 6 месяцев сахароснижающей терапии: группа, продолжившая получать гликлазид и метформин, группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки, группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая эмплаглифлозин в дозе 25 мг/сутки. Терапия эмплаглифлозином сопровождалась регрессией индекса массы миокарда левого желудочка (118,00 (116,00; 121,00) г/м² против 121,00 (118,00; 122,00) г/м²) и снижением концентрации натрийуретического пептида (proBNP) (23,50 (16,70; 33,30) пг/мл против 31,00 (24,30; 46,20) пг/мл (p<0,05).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, хроническая болезнь почек, вилдаглиптин, эмплаглифлозин

Введение

Современные стратегии ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) базируются на концепции стратификации индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений и применении всего арсенала средств, соответствующих как степени риска, так и достижению индивидуальных целей для каждого пациента [1]. В настоящее время наибольшее внимание привлекают сахароснижающие препараты, реализующие концепцию многоцелевой монотерапии, которые позволяют адекватно контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемии, и обладающие внегликемическими эффек-

тами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра. С этой позиции перспективными представляются 2 класса сахароснижающих препаратов (ССП) – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), влияющие на баланс глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2 типа (иНГЛТ-2), подавляющие реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек.

В последние годы стало известно, что ГПП-1 не только способен глюкозозависимо регулировать секрецию инсулина и глюкагона, но и улучшать функцию эндотелия у пациентов с СД 2 типа [2], снижать тонус

сосудов [3]. Некоторые клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии иДПП-4 на уровень артериального давления [4, 5]. С участием этих механизмов связывают потенциальные возможности иДПП-4 снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД 2 типа.

В ряде крупномасштабных клинических исследований иНГЛТ-2 показали свое преимущество в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности перед стандартной терапией у пациентов с СД 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска [6, 7]. Однако основные патофизиологические механизмы реализации подобных клинических эффектов в настоящее время находятся на стадии активного обсуждения.

Цель исследования: оценить кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина у пациентов с СД 2 типа по результатам клинико-инструментальной оценки структурно-функциональных показателей сердца и некоторых сердечных маркеров.

Материал и методы исследования

В исследование включено 90 пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) 1-3 стадии, которые были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел на 3 группы в зависимости от назначаемой на последующие 6 месяцев сахароснижающей терапии: 1 – контрольная группа, продолжившая получать гликлазид и метформин – группа Гл+Мет (n=30); 2 – группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки (препарат Галвус, Novartis Pharma Stein, Швейцария) – (группа Гл+Мет+В, n=30); 3 – группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сутки (препарат Джардинс, Boehringer Ingelheim Pharma, Германия) – (группа Гл+Мет+Э, n=30).

Критерии включения в группу терапии: СД 2 типа; концентрация альбумин/креатинин в утренней порции мочи <30 мг/ммоль, подтвержденная как минимум в 2 из 3 анализов мочи; рСКФкр, рассчитанная по формуле СКД EPI, >45 мл/мин/1,73 м²; стабильная доза БРА в течение 3-х месяцев до и на протяжении всего периода исследования, с целью исключения влияния данного фактора на уровни ренальных маркеров; смешанный характер питания; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: беременность, кормление грудью или женщины, планирующие беременность; назначение/смена антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также изменение получаемой базовой сахароснижающей терапии в течение всего срока исследования; нарушение функции печени, определенное как АЛТ, АСТ ≥ 2,5 раз выше верхней границы нормы; патологически измененный мочевой осадок, первично-почечная патология недиабетического генеза; хронический панкреатит или идиопатический острый панкреатит в анамнезе; диабетический кетоацидоз в анамнезе; указания на злоупотребление алкоголем; анемия средней и тяжелой степени; в течение последних 180 дней любое из нижеперечисленного: приступ нестабильной стенокардии, острый коронарный синдром, инсульт/транзиторная ишемическая атака или другие значимые сердечно-сосудистые события (включая аритмию или нарушения проводимости на ЭКГ); сердечная недостаточность III-IV ФК согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); систолическое артериальное давление > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт.ст.; СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3б); возраст старше 85 лет; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); низкая комплаентность пациента; планирующиеся хирургические вмешательства в период исследования; гиперчувствительность к любым компонен-

там, входящим в состав таблетки вилдаглиптина и эмпаглифлозина.

Всем пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторное обследование, с определением уровней натрийуретических пептидов (BNP и proBNP) в сыворотке крови.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате VIVID 9 EXP (M + B режим + цветное картирование) в положении пациента лежа на спине и на левом боку в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 90 включенных в проспективное 6-месячное наблюдательное клиническое исследование пациентов с СД 2 типа завершили 80 участников. Из них 30 человек – в группе продолжения терапии гликлазид (в дозе 120 мг в сутки) + метформин (2000 мг

в сутки) (контрольная группа Г+М), 25 пациентов – в группе добавления к гликлазиду и метформину вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки (группа Г+М+В) и 25 человек – в группе добавления к гликлазиду и метформину эмпаглифлозина в дозе 50 мг в сутки (группа Г+М+Э).

Сравниваемые группы были сопоставимы по половозрастным, антропометрическим и основным клиническим характеристикам (таблица 1).

Далее мы проанализировали маркеры сердечной функции и структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов в трех группах терапии исходно и через 6 месяцев (таблица 2).

Как видно из данных таблицы 2, значимые изменения, связанные с уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (121,00 (118,00; 122,00) г/м² против 118,00 (116,00; 121,00) г/м²), произошли в группе пациентов, дополнительно получавших эмпаглифлозин в дозе 50 мг/сутки в течение 6 месяцев. Кроме того, в этой группе терапии отмечалось снижение proBNP по сравнению с исходным уровнем (23,50 (16,70; 33,30) пг/мл против 31,00 (24,30; 46,20) пг/мл, $p=0,03$). По остальным показателям достоверных значений получено не было, однако имелась тенденция к увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ в группе Г+М+Э ($p=0,06$).

При анализе абсолютных показателей динамики натрийуретических пептидов и структурно-функциональных параметров сердца наибольшая динамика снижения proBNP наблюдалась в группе Г+М+Э, а также динамика ИММЛЖ была значимо больше в группе дополнительной терапии эмпаглифлозином (таблица 3).

Для поиска взаимосвязей между динамикой значимо изменившихся в группах Г+М+Э натрийуретических пептидов и отдельных структурно-функциональных параметров ЛЖ и динамикой показателей гликемического контроля, метаболического статуса и АД был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 4. Как видно из представленных

Таблица 1 – Характеристика пациентов с СД 2 типа в группах продолжения терапии гликлазидом и метформином или добавления к ней вилдаглиптина или эмпаглифлозина

Показатель	Г+М, n=30	Г+М+В, n=25	Г+М+Э, n=25	p
Возраст, лет	59,63±6,67	59,20±6,71	57,04±7,42	>0,05
Мужской пол, n (%)	6 (20%)	8 (32%)	6 (24%)	>0,05
Длительность СД, лет	12,33±6,28	11,90±9,68	9,72±5,53	>0,05
ИМТ, кг/м ²	33,25±8,34	31,36±6,13	37,17±19,85	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	9,08±2,32	8,56±2,15	9,22±2,34	>0,05
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	10,15±1,56	9,71±1,31	10,53±1,38	>0,05
Уровень HbA _{1c} , %	9,33±1,27	8,84±1,12	9,62±1,78	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,01±0,92	1,78±0,65	2,05±0,77	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25±1,33	3,20±0,63	2,90±0,58	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,52±1,68	5,58±0,82	5,23±0,79	>0,05
ДАД, мм рт ст	82,00±9,52	82,4±5,23	83,60±6,38	>0,05
САД, мм рт ст	133,17±18,91	133,68±12,07	134,40±11,58	>0,05
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,93±10,71	74,4±9,39	73,96±11,71	>0,05
рСКФкр (СКД ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	76,11±15,98	83,53±14,26	83,63±13,78	>0,05
А/К, мг/ммоль	6,12±10,73	6,75±14,77	6,49±7,79	>0,05
Гиполипидемическая терапия, n (%)	26 (87%)	21 (84%)	21 (84%)	>0,05
Антигипертензивная терапия, n (%)	27 (90%)	22 (88%)	23 (92%)	>0,05
Приём иАПФ/БРА, n (%)	27 (90%)	22 (88%)	23 (92%)	>0,05
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	15 (50%)	10 (40%)	4 (16%)	>0,05
Курение, n(%)	3 (10%)	3 (12%)	2 (8%)	>0,05

Таблица 2 – Показатели сердечной функции и структурно-функциональные параметры миокарда у пациентов с СД 2 типа в зависимости от вида сахароснижающей терапии

Показатель		Г+М (n=30)	Г+М+В (n=25)	Г+М+Э (n=25)
BNP, пг/мл	Исходно	120,00 (75,60; 215,00)	102,50 (58,60; 147,60)	75,60 (49,80; 101,50)
	Через 24 недели	128,90 (65,40; 203,40)	104,50 (65,40; 144,50)	76,50 (54,80; 94,30)
proBNP, пг/мл	Исходно	48,45 (26,40; 97,40)	28,40 (23,40; 36,50)	31,00 (24,30; 46,20)
	Через 24 недели	56,50 (26,50; 93,30)	29,70 (21,30; 39,30)	23,50 (16,70; 33,30)*
ФВ, %	Исходно	65,00 (63,00; 67,00)	65,00 (63,00; 68,00)	64,00 (62,00; 66,00)
	Через 24 недели	64,00 (62,00; 67,00)	64,00 (62,00; 67,00)	66,00 (64,00; 68,00)
ММЛЖ, г	Исходно	191,00 (180,00; 208,00)	235,00 (214,00; 249,00)	220,00 (207,00; 240,00)
	Через 24 недели	194,00 (177,00; 213,00)	228,00 (207,00; 246,00)	213,00 (200,00; 235,00)
ИММЛЖ, г/м ²	Исходно	98,50 (95,00; 105,00)	125,00 (120,00; 127,50)	121,00 (118,00; 122,00)
	Через 24 недели	99,00 (95,00; 106,00)	125,00 (120,00; 128,00)	118,00 (116,00; 121,00)*

Примечание – Достоверность различий показателей *p<0,05 по отношению к группе исходно.

Таблица 3 – Абсолютные значения динамики показателей (Me (Q₁; Q₃)) сердечной функции и структурно-функциональные параметры миокарда за 6 месяцев в группах продолжения терапии гликлазидом и метформином или добавления к ней вилдаглиптина или эмпаглифлозина

Оцениваемые показатели в группах сравнения	Г+М n=30	Г+М+В n=25	Г+М+Э n=25	p
BNP, пг/мл	0,65 (-14,70; 30,50)	0,20 (-10,60; 13,60)	-2,10 (-15,60; 16,90)	>0,05
proBNP, пг/мл	0,45 (-10,00; 13,80)	0,99 (-12,56; 15,90)	-7,80 (-13,80; -4,20)*^	0,008
ФВ, %	-1,00 (-4,00; 2,00)	0,00 (-2,00; 2,00)	1,00 (-2,00; 3,00)	>0,05
ММЛЖ, г	0,50 (-9,00; 23,90)	0,00 (-20,00; 34,00)	-1,00 (-22,00; 14,00)	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	0,00 (-1,00; 1,00)	0,00 (-1,00; 1,00)	-1,00 (-3,00; 0,00)*^	0,004

Примечание – Достоверность различий показателей *p<0,05 по отношению к группе Г+М, достоверность различий показателей ^p<0,05 по отношению к группе Г+М+В.

Таблица 4 – Характер корреляционных связей между динамикой значимо изменившихся показателей сердечной функции и изменением отдельных факторов риска развития кардиальной патологии

Группа терапии гликлазидом, метформинном и эмпаглифлозином (группа М+Г+Э) n=25		
Показатели динамики (абсолютные значения)	Показатели сердечной функции, значимо изменившиеся в сравниваемых группах за 6 месяцев	
	proBNP	ИММЛЖ
НbA _{1c} , %	-0,07	-0,23
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	-0,39	0,07
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	0,09	-0,13
САД, мм рт ст	0,11	0,01
ИМТ, кг/м ²	-0,12	0,12
ТГ, ммоль/л	-0,04	0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,06	-0,13

ных данных, полученное в группе Г+М+Э снижение экскреции уровня proBNP не зависело от сахароснижающего действия эмпаглифлозина. Улучшение показателей контроля гликемии значимо не повлияло на динамику ИММЛЖ, при этом динамика гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, уровня САД, ИМТ и ТГ также не оказывала существенного влияния на изменение уровня экскреции proBNP.

По данным регрессионного анализа с пошаговым включением переменных, в котором динамика изменившегося натрий-уретического пептида и ИММЛЖ являлась зависимой переменной, при поиске значимых ковариант в группе Г+М+Э также не было выявлено достоверной взаимосвязи с улучшением компенсации СД 2 типа.

Также при проведении регрессионного анализа с пошаговым включением номинальных переменных было показано, что курение, сопутствующая сердеч-

но-сосудистая патология и прием иАПФ/БРА (по отдельности) не оказывали значимого влияние на реализацию выявленных кардиальных эффектов эмпаглифлозина (таблица 5).

Динамика показателей морфофункционального состояния миокарда по данным Эхо-КГ подтверждает кардиопротективные свойства эмпаглифлозина: препарат благоприятно влияет на регрессию ИММЛЖ. В свою очередь, механизмы реализации благоприятного воздействия эмпаглифлозина на миокард могут иметь сложный и многокомпонентный характер.

В исследовании EMPA-REG Outcome, где принимали участие пациенты с высоким СС риском, было продемонстрировано дополнительное на фоне приема эмпаглифлозина 38%-процентное снижение относительного риска (ОР) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо; 32%-процентное снижение ОР

Таблица 5 – Результаты регрессионного анализа зависимости динамики значимо изменившихся кардиальных показателей в группе Г+М+Э от табакокурения, сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов (n=25)

Независимые номинальные переменные	Показатели сердечной функции, значимо изменившиеся в сравниваемых группах за 6 месяцев	
	proBNP	ИММЛЖ
	Стандартизованный коэффициент (бета)/ Уровень значимости (p)	
Прием иАПФ/БРА (да/нет)	-0,05/0,82	-0,10/ 0,62
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (да/нет)	0,16/0,46	-0,11/0,59
Прием гиполипидемических препаратов (да/нет)	-0,10/0,62	-0,23/0,27
Курение (да/нет)	0,09/0,66	0,04/0,86

общей смертности, 14%-процентное снижение ОР развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нелетальных инфаркта миокарда и нелетальных мозговых инсультов), 35%-процентное уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с плацебо [8]. Одним из механизмов кардиопротективного действия эмпаглифлозина, вероятно, является снижение ОЦК и усиления натрийуреза. Предполагается, что усиление натрийуреза и ингибирование НГЛТ-2 может приводить к снижению предсердных натрийуретических пептидов [9], что и было продемонстрировано в нашем исследовании, где в течение 6 месяцев дополнительной терапии эмпаглифлозином произошло значимое снижение концентрации proBNP с 31,00 (24,30; 46,20) пг/мл до 23,50 (16,70; 33,30) пг/мл ($p < 0,05$).

Кроме отмеченного влияния эмпаглифлозина на снижение натрийуретических пептидов нами также была выявлена регрессия ИММЛЖ на фоне терапии данным препаратом. При этом отсутствие корреляционной связи с компенсацией СД говорит о самостоятельном положительном эффекте эмпаглифлозина на кардиальные риски, независимые от уровня глюкозы крови.

Можно было бы предположить, что регрессия ИММЛЖ была опосредована антигипертензивным эффектом эмпаглифлозина, однако ряд проведенных исследований показал, что наблюдаемое снижение ИММЛЖ не зависит от изменений уровня АД [10, 11]. Это полностью согласуется с полученными нами результатами и изменения ИММЛЖ не были ассоциированы ни с уровнем АД, ни с приемом гипотензивной и гиполипидемической терапии в течение 6 месяцев наблюдения. Эти результаты предполагают, что в регрессию ИММЛЖ, отмеченную после воздействия эмпаглифлозина, могут быть вовлечены другие механизмы, помимо вышеперечисленных. Тем не менее, снижение АД на данный момент нельзя полностью исключить как способствующий механизм действия.

Накопленные в последнее время результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретинов, в частности о кардиопротективных [12, 13]. Рецепторы ГПП-1 обнаружены на эндотелио- и кардиомиоцитах, моноцитах, макрофагах нейронах, костной, жировой ткани и других органах-мишенях [14]. Точные механизмы, лежащие в основе влияния ГПП-1 на сердечную мышцу, до сих пор не установлены. Предполагается, что ГПП-1 может положительно влиять на апоптоз кардиомиоцитов, окислительный стресс и эндогенные антиоксидантные защитные механизмы, при этом оказывая благоприятное воздействие в отношении кардиопротекции миокарда [15].

В нашей работе мы показали, что терапия в течение 6 месяцев иДПП-4 (вилдаглиптином) не оказывает клинически значимого влияния на BNP и proBNP. Так же в течение этого короткого периода наблюдения не было выявлено значимых изменений в размерах ЛЖ. Однако, согласно имеющихся данных, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты были продемонстрированы в исследованиях с применением вилдаглиптина: терапия вилдаглиптином приводила к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых событий, а общая частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов была ниже, чем в группе плацебо и сравнения (0,88% и 1,02% против 1,15% и 1,29% соответственно) [16]. Следует отметить, что анализ исследований эффективности вилдаглиптина проводился с учетом новых требований регуляторного агентства США (FDA) в отношении сердечно-сосудистой безопасности.

Несмотря на отрицательный результат, полученные нами данные в отношении комбинированной терапии гликлазида, метформина и вилдаглиптина показывают нейтральное и тем самым относительное положительное влияние терапии ингибиторами ДПП-4 на сердечно-сосудистый профиль у пациентов с СД 2 типа. Терапия иДПП-4, особенно в комбинации с метфор-

мином, может рассматриваться как один из первых выборов в терапии пациентов с СД 2 типа как в дебюте заболевания, так и на разных стадиях течения болезни, с учетом высокой эффективности, низкого риска развития гипогликемий, нейтрального эффекта в отношении динамики массы тела.

Следует отметить несколько лимитирующих факторов данного клинического исследования. Во-первых, для оценки измерения массы ЛЖ мы не использовали МРТ, которое, как известно, обеспечивает более точное измерение независимо от геометрических допущений. Во-вторых, общий размер выборки был небольшим, а сроки наблюдения – короткими.

Заключение

Терапия эмпаглифлозином в течение 6 месяцев сопровождается регрессией ИММЛЖ (118,00 (116,00; 121,00) г/м² против 121,00 (118,00; 122,00) г/м²) и снижением концентрации proBNP (23,50 (16,70; 33,30) пг/мл против 31,00 (24,30; 46,20) пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, терапия эмпаглифлозином в составе комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа способна оказывать комплексное и многофункциональное действие на организм, что может снизить риски развития и прогрессирования макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Терапия иДПП-4 (вилдаглиптином) не оказывает клинически значимого влияния на BNP и proBNP и не приводит к значимым изменениям в размерах ЛЖ.

Библиографический список

1. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations-challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy / F. Zannad [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2012 – Vol. 19(6). – P. 1454–1464.
2. Possible mechanisms of direct cardiovascular impact of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors / V. Bis-

tola [et al.] // J. Heart Fail Rev. – 2018. – Vol. 23(3). – P. 377–388.

3. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis / Y. Fei [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol. 18(1). – P. 112.

4. Deedwania, P. Cardiovascular Protection with Anti-hyperglycemic Agents / P. Deedwania, T. Acharya // Am J Cardiovasc Drugs. – 2019. – Vol. 19(3). – P. 249–257.

5. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.D. Wiviott [et al.] // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380. – P. 347–357.

6. Scheen, A.J. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors / A.J. Scheen // Circ Res. – 2018. – Vol. 122(10). – P. 1439–1459.

7. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial / S. Verma [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – P. e42–e44.

8. Verma, S. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure / S. Verma, J.J.V. McMurray // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. 2537–2541.

9. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373(22). – P. 2117–2128.

10. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / T. Toyama [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2019. – Vol. 21(5). – P. 1237–1250.

11. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков / Т.Д. Власов [и др.] // Кардиология. Сахарный диабет. – 2016. – № 19. – С. 66–23.

12. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции / Е.Н. Трунина [и др.] // Кардиология. Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 59–64.

13. Nauck, M.A. Incretin hormones: Their role in health and disease / M.A. Nauck, J.J. Meier // Diabetes Obes Metab. – 2018. – Vol. 20. Suppl 1. – P. 5–21.

14. The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis / H. Liu [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 15. – P. 875:173037.

15. Heme oxygenase-1 regulates mitochondrial quality control in the heart / T.D. Hull [et al.] // Cardiology. – 2016. – Vol. 1(2). – P. 378–383.

16. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population / A. Schweizer [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2010. – Vol. 12. – P. 485–494.

**V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets,
Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort**

**CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN AND
VILDAGLIPTIN: CLINICAL AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART
AND CARDIAC MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2**

This article presents the results of a prospective study of the cardioprotective potential of two groups of hypoglycemic drugs: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (empagliflozin) and dipeptidyl peptidase 4 (vildagliptin). 90 patients with type 2 diabetes were randomized using a random number generator into 3 groups, depending on the antihyperglycemic therapy prescribed for the next 6 months: the group that continued to receive gliclazide and metformin, the group in addition to gliclazide and metformin received vildagliptin at a dose of 100 mg/day, the group in addition to gliclazide and metformin received empagliflozin at a dose of 25 mg/day. Empagliflozin therapy was accompanied by regression of the left ventricular myocardial mass index (118,00 [116,00; 121,00] g/m² versus 121,00 [118,00; 122,00] g/m²) and a decrease of the natriuretic peptide (proBNP) (23,50 [16,70; 33,30] pg/ml versus 31,00 [24,30; 46,20] pg/ml (p <0,05).

Key words: *diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, vildagliptin, empagliflozin*

Поступила 27.07.21