

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

М.В. Краснова^{1,*}, С.В. Оковитый¹, А.Н. Куликов², Д.Ю. Ивкин¹, Е. Кашина³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —
Universitätsmedizin Berlin

10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

Изучена противоаритмическая активность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина на модели, вызванной хлоридом кальция, у мышей линии C57BL. Установлено, что предварительное введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг в течение четырех периодов полувыведения препарата эффективно предотвращало CaCl₂-индуцированную желудочковую аритмию и смерть.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, желудочковые аритмии, нарушение ритма

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Краснова М.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Кашина Е. Изучение антиаритмической активности эмпаглифлозина на экспериментальном скрининговом исследовании. *Биомедицина*. 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

EXPERIMENTAL SCREENING STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF EMPAGLIFLOSI

Marina V. Krasnova^{1,*}, Sergey V. Okovityi¹, Alexander N. Kulikov², Dmitry Yu. Ivkin¹,
Elena Kaschina³

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8

³ Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —
Universitätsmedizin Berlin

10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

The antiarrhythmic activity of the type 2 sodium glucose co-transporter inhibitor Empagliflozin was studied in a model induced by calcium chloride in C57BL mice. It was found that preliminary administration of Empagliflozin at a dose of 1 mg/kg prevented CaCl₂-induced ventricular arrhythmia and death during four periods of the biological half-life of the drug.

Keywords: empagliflozin, ventricular arrhythmias, rhythm disturbances

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Krasnova M.V., Okovityi S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Kaschina E. Experimental Screening Study of the Antiarrhythmic Activity of Empagliflozin. *Journal Biomed.* 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

Подробный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME [5] показывает, что достигнутое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД2), получавших лечение эмпаглифлозином, не может быть объяснено только снижением риска декомпенсации сердечной недостаточности. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при использовании эмпаглифлозина, вероятно, связано с его способностью предотвращать развитие тяжелых, угрожающих жизни аритмий [3, 4]. В исследовании EMBODY было предположено, что эмпаглифлозин способен улучшать симпатическую активность нервной системы, которая играет важную роль в возникновении внезапной сердечной смерти после острого инфаркта миокарда у пациентов с СД2 [1]. В работе Mustroph J. и др. [2] впервые было показано, что эмпаглифлозин эффективно снижает активность кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) в изолированных поврежденных и неповрежденных желудочковых миоцитах мышей, а также CaMKII-зависимое фосфорилирование рианодин-чувствительного канала не только в миоцитах мышей, но и в поврежденных желудочковых миоцитах человека. Это приводило к значительному снижению потери саркоплазматического Ca^{2+} и к улучшению сократительной способности миоцитов.

Целью экспериментального исследования было проверить гипотезу о том, что эмпаглифлозин может снизить смертность от желудочковых аритмий, вызванных хлоридом кальция.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Все животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14-ти сут.

Воспроизведение экспериментальной модели желудочковой аритмии было проведено на мышах линии C57BL (масса 20–22 г), полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Нарушения ритма моделировали болюсной инъекцией 10% р-ра CaCl_2 в хвостовую вену (*v. cava caudalis*) (доза 300 мг/кг). Экспериментальные животные ($n=30$) были разделены на 3 равные группы. 10 мышей контрольной группы не получали никакого лечения, 10 мышей первой исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг на протяжении четырех периодов полувыведения препарата до моделирования аритмии, 10 мышей второй исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/кг в том же режиме.

Электрокардиограммы были записаны и обработаны с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/В» («Нейрософт», Россия) в стандартных отведениях (I, II, III).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программы GraphPad Prism 8 с использованием точного теста Фишера.

Результаты исследования

Все животные контрольной группы умерли от желудочковой аритмии (желудочковой фибрилляции) (рис.). В первой исследуемой группе только у 5-ти из 10-ти животных были спровоцированы нарушения ритма, выживаемость составила 90% (9 из 10-ти мышей). Во второй исследуемой группе желудочковая аритмия была спровоцирована у всех 10-ти животных при выжи-

ваемости 50% (5 из 10-ти мышей). В первой группе частота провокации аритмии (5:10 против 10:10, $p<0,03$) и смертность мышей (1:10 против 10:10, $p<0,0001$) была значительно ниже, чем в контрольной группе. Подобная тенденция смертности наблюдалась и для второй исследовательской группы в сравнении с контролем (5:10 против 10:10, $p<0,03$), но в частоте провокаций аритмий не наблюдалось различия с контролем ($p>0,05$).

Таким образом, введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг мышам эффективно предотвращало CaCl_2 -индуцированную желудочковую аритмию и смерть. Но эффект, вероятно, является обратно зависимым от дозы препарата. Потенциальное антиаритмическое действие эмпаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 требует дальнейшего исследования.

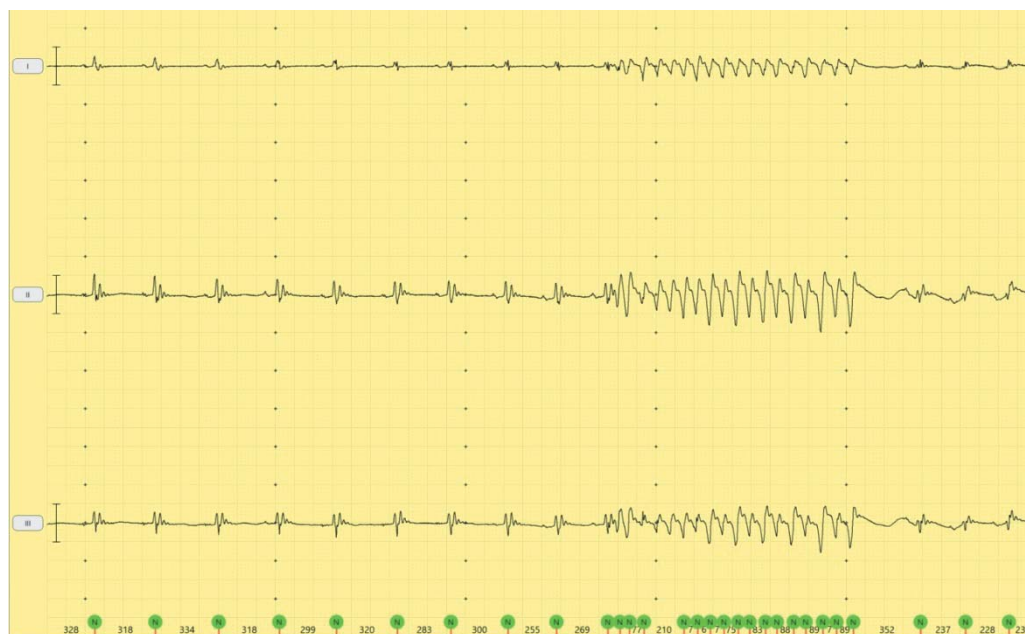


Рис. Репрезентативное изображение желудочковой аритмии (фибрилляции) у животного контрольной группы.
Fig. Representative image of ventricular arrhythmia (fibrillation) in an animal from the control group.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kubota Y., Yamamoto T., Tara S., et al. Effect of Empagliflozin versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2107-2116.
2. Mustroph J., Wagemann O., Lucht C.M., et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):642-648. DOI: 10.1002/ehf2.12336.
3. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney International.* 2016;89(3):524-526.
4. Scheen A.J. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes & Metabolism.* 2016;42(2):71-76.
5. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117-2128.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Краснова Марина Викторовна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Куликов Александр Николаевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;
e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Ивкин Дмитрий Юрьевич, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Кашина Елена, д.м.н., Центр сердечно-сосудистых исследований, Институт фармакологии, «Шарите» — Университетский медицинский комплекс;
e-mail: elena.kaschina@charite.de

Marina V. Krasnova*, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Alexander N. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Dmitry Yu. Ivkin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Elena Kaschina, Dr. Sci. (Med.), Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité — Universitätsmedizin Berlin;
e-mail: elena.kaschina@charite.de

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author