

Писаренко О. И., Студнева И. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННЫХ С-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ АПЕЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Разработка новых препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе эндогенных пептидных гормонов вызывает несомненный интерес и стимулирует интенсивные экспериментальные исследования. Одним из путей развития этой области является синтез коротких биоактивных пептидов, имитирующих эффекты более крупных пептидных молекул и обладающих улучшенными физико-химическими характеристиками. В последние годы обнаружено, что С-концевые фрагменты пептида апелина снижают метаболические и функциональные нарушения при повреждении сердца. В обзоре представлены данные литературы и результаты собственных экспериментов о влиянии апелина-13, [Pyr1] апелина-13, апелина-12 и его химически модифицированных аналогов на сердце при моделировании патофизиологических состояний *in vitro* и *in vivo*. Показано, что спектр действия аналогов апелина-12 на поврежденный миокард охватывает уменьшение гибели кардиомиоцитов, снижение повреждения клеточных мембран, улучшение метаболического состояния миокарда, снижение образования активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов. Сделан вывод о перспективности молекулярного конструирования фармакологических агонистов рецептора апелина (APJ), обладающих протеолитической устойчивостью и стабильностью при хранении, которые могут служить основой для разработки нового класса лекарственных средств.

Ключевые слова Апелин; агонисты рецептора APJ; модели экспериментальной патологии сердца; механизмы кардиопротекторного действия апелина

Для цитирования Pisarenko O. I., Studneva I. M. Cardiometabolic and Antioxidant Properties of Modified C-Terminal Fragments of Apelin in Experimental Cardiac Pathology. *Kardiologiia*. 2026;66(2):85–95. [Russian: Писаренко О. И., Студнева И. М. Кардиометаболические и антиоксидантные свойства модифицированных С-концевых фрагментов апелина при экспериментальной патологии сердца. *Кардиология*. 2026;66(2):85–95].

Автор для переписки Писаренко Олег Иванович. E-mail: olpi@live.ru

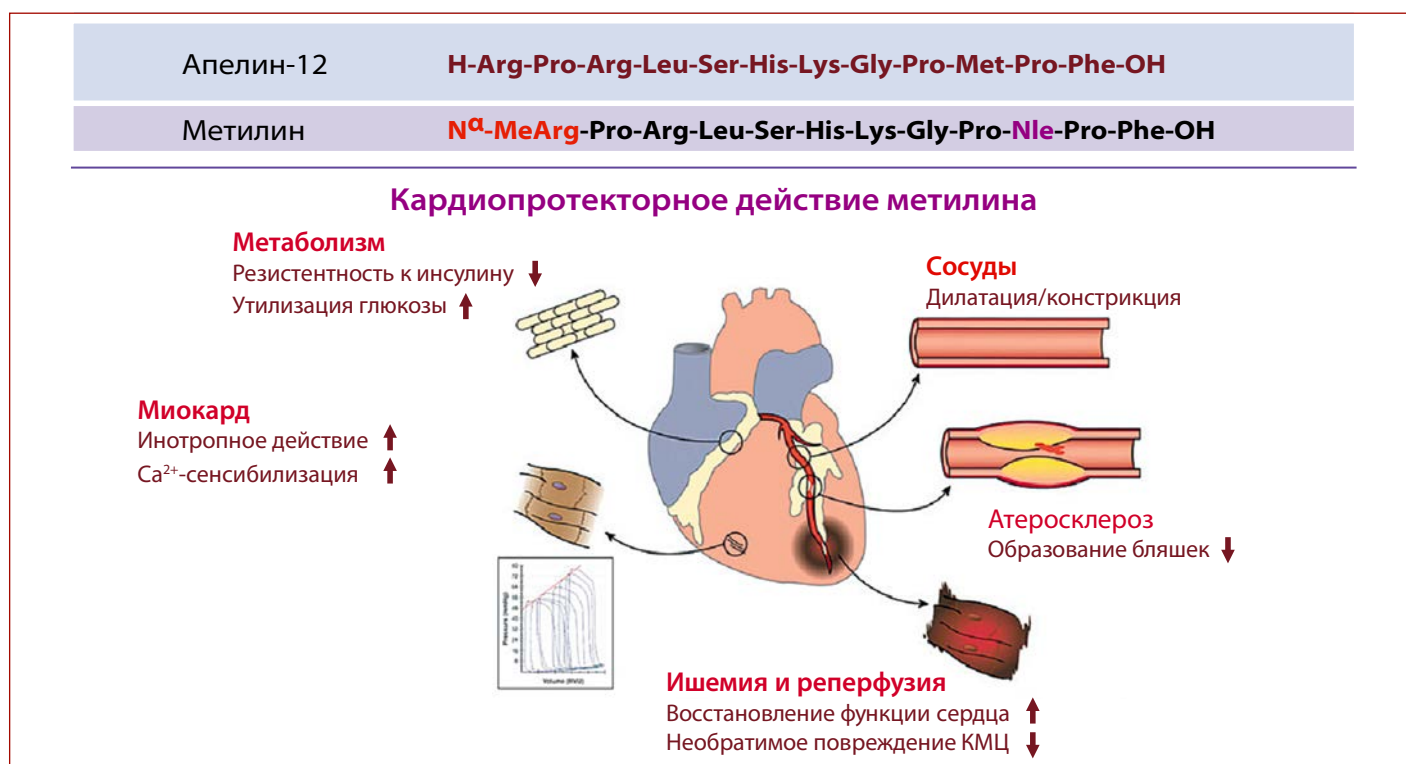
Введение

Пептидные гормоны адипокины дают разнообразные биологические эффекты и оказывают влияние во многих органах прямо или через нейроэндокринные механизмы, взаимодействуя с гормонами гипофиза, инсулином и катехоламинами [1]. Одним из наиболее активно изучающихся адипокинов является апелин – лиганд семи-доменного трансмембранного рецептора апелина (APJ). Особый интерес вызывает связь апелина с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Система апелин–рецептор APJ тормозит образование атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие, способствует транспорту ионов кальция в кардиомиоциты, тем самым улучшая сократимость миокарда [2]. Пептиды апелина служат одними из наиболее мощных эндогенных стимуляторов сократимости миокарда [3]. Эти факты указывают на возможность использования этих природных соединений для создания лекарственных средств. В связи с этим конструирование фармакологических агонистов рецептора APJ с улучшенными физико-химическими свойствами и изучение их биологической активности является актуальной задачей экспериментальной молекулярно-клеточной кардиологии. Основная цель на-

стоящего обзора состоит в систематизации знаний, полученных за последние годы при изучении действия природных и модифицированных С-концевых фрагментов апелина-12 на сердечно-сосудистую систему. Для этого рассмотрены этапы изучения аналогов апелина-12 на моделях различного физиологического уровня, структурные и функциональные свойства этих соединений, а также молекулярные механизмы их действия.

Материал и методы

Обзор представляет анализ отечественных и зарубежных источников литературы по исследуемой теме, который проводили с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: структурные аналоги апелина (structural analogs of apelin), ишемическое/реперфузионное повреждение сердца (ischemic/reperfusion injury of the heart), сердечная недостаточность (heart failure), сахарный диабет (diabetes mellitus), окислительный стресс (oxidative stress), механизмы действия апелина (mechanisms of apelin action), а также их комбинаций. Проанализирована информация, представленная в оригинальных исследованиях и обзорах литературы (всего 40 источников). Глубина



поиска составила 15 лет (с 2010 по 2025 г.). В обзор также включены источники, опубликованные ранее 2010 г., содержащие данные о роли апелинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой системы при патологии и методах ее исследования.

Молекулярный дизайн модифицированных аналогов апелина

Ген апелина локализован в хромосоме X (локус Xq25–q26.1) [4] и кодирует препробелок, состоящий из 77 аминокислотных остатков (а.о.), с сигнальной последовательностью в N-концевой области. После транслокации в эндоплазматический ретикулум и отделения сигнального пептида образуется пробелок из 55 а.о., из которого затем образуются С-концевые фрагменты апелин-36, -17, -13 и -12 [5]. С-концевые фрагменты апелина, состоящие из 13 и 12 аминокислотных остатков, обладают высоким сродством к рецептору APJ и имеют большую биологическую активность, чем остальные. Экспрессия генов апелина и рецептора APJ обнаружена преимущественно в жировой ткани и органах, влияющих на метаболические процессы – мозг, сердце, легкие и почки. Особый интерес вызывает связь апелина с ССЗ. В последнее десятилетие в ряде исследовательских центров были предприняты попытки использования апелина-13 и апелина-12 для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии и других ССЗ. Эти исследования показали, что чувствительность пептидов апелина к протеолитической деградации значительно ограни-

чивает продолжительность и эффективность их действия в биологических средах и возможность использования в клинических исследованиях. Так, период полувыведения апелина-13 у человека составляет несколько минут [3]. Эта нестабильность вызвана ферментативной активностью неприлизина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), пролилкарбоксипептидазы и калликреина [6]. Большинство образующихся продуктов деградации лишены способности активировать рецептор APJ. Необходимость повышения устойчивости природных пептидов апелина по отношению к действию амино- и карбоксипептидаз в биологических системах обусловила новое направление работ, связанных с синтезом фармакологических агонистов рецептора APJ.

На клеточных моделях показано, что циклические аналоги апелина-12 и -13 связываются с рецептором апелина и обладают функциональной активностью, обусловленной запуском внутриклеточной сигнализации [7]. В работе W. Wang и соавт. [8] изучено влияние структурных аналогов [Pyr1] апелина-13, включающих бромирование С-концевого Phe, на ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП) сердца у мышей *in vivo*. Оптимальная модификация пептида вдвое снижала размер инфаркта по сравнению с контролем и меньше деградировала под действием АПФ-2. Влияние модификации апелина-36 по N-концу полиэтиленгликолем (ПЭГ, 40кДа) изучено на крысах в работе Z. Jia и соавт. [9]. Инфузия конъюгата ПЭГ – апелин-36 поддерживала более высокий уровень апелина-36 в плазме крови в течение 2 ч и обеспечива-

Таблица 1. Апелин-12 и его структурные аналоги

Обозначения	Структура
Апелин-12	H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH
AI (Метилин)	H-(N ^α Me) Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH
АII	H-(N ^α Me) Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH ₂
АIII	H-(N ^α NO ₂) Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH ₂
АIV	H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-dAla-OH

Модификации в структуре природного апелина-12 выделены жирным шрифтом.

ла увеличение фракции выброса (ФВ) сердца по сравнению с инфузией немодифицированного апелина-36 после моделирования инфаркта миокарда (ИМ) у крыс. Однако ограничения использования упомянутых модифицированных апелинов в клинике связаны с плохой растворимостью в воде, токсичностью и другими побочными действиями, а также низкой воспроизводимостью результатов на физиологических моделях.

Мы изучили влияние структурной модификации природного апелина-12 для повышения его протеолитической устойчивости и стабильности при хранении. Некоторые из синтезированных аналогов апелина-12 представлены в таблице 1. Известно, что введение в пептидную цепь N^α-метиламинокислот существенно повышает устойчивость пептидов к ферментативной биодеградации, в том числе к действию аминопептидаз [10]. Одна из принципиальных модификаций заключалась в метилировании N-концевого Arg (пептиды AI и AII). Кроме того, C-концевая часть молекул пептидов AII и AIII была защищена от действия карбоксипептидаз амидной группой. Модификация AIII включала также введение нитрогруппы в гуанидиновую группу остатка Arg для увеличения продукции NO. Стабильность этих структурных аналогов при хранении была повышена за счет замены легко окисляющегося Met на Nle – природную аминокислоту небелкового происхождения, устойчивую к окислению кислородом. Для оценки роли C-концевого Phe в кардиопротекторном действии апелина-12 эта аминокислота была заменена на d-Ala в модификации AIV. Структура синтезированных пептидов была подтверждена методами протонного ядерно-магнитного резонанса (1H-ЯМР) и масс-спектрометрии.

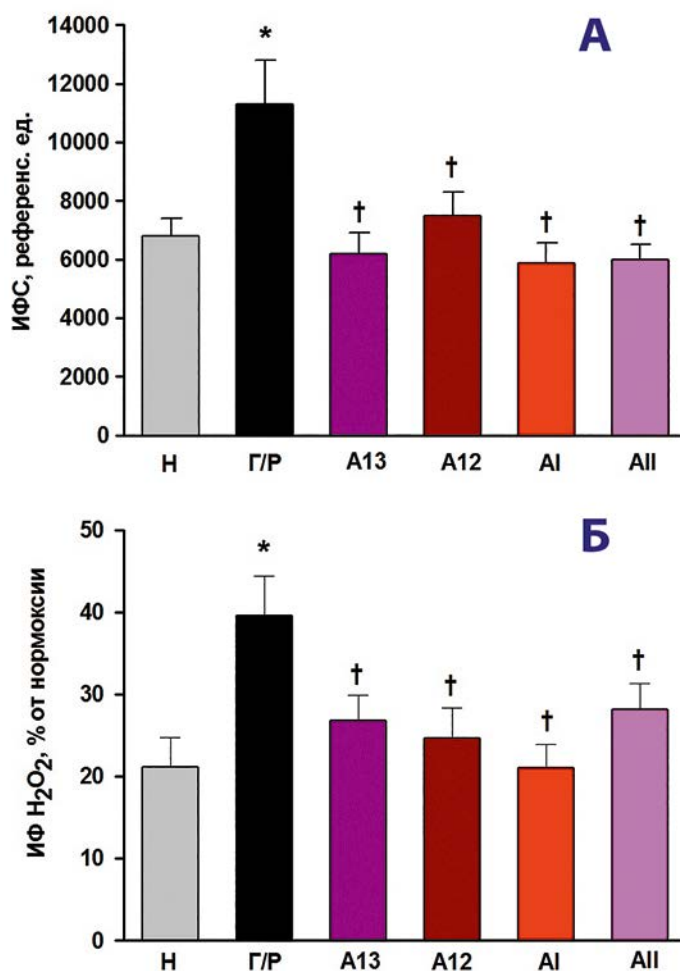
Изолированные кардиомиоциты, клетки H9c2

Влияние [Pyr1] апелина-13, апелина-12 и структурных аналогов AI и AII на апоптотное повреждение клеток H9c2 было изучено при гипоксии и реоксигенации (Г/Р) [11]. При внесении пептидов апелина в диапазоне концентраций 10⁻⁸–10⁻⁶ М в инкубационную среду за 10 мин до гипоксии обнаружено дозозависимое снижение TUNEL-позитивных клеток. Антиапоптотные эффекты аналогов AI и AII для концентрации 10⁻⁷ М были сопоставимы с действием природных апелинов. На клетках H9c2 и изолированных кардиомиоцитах мышей ис-

следовано влияние пептидов апелина на образование активных форм кислорода (АФК) в условиях Г/Р. При помощи флуоресцентных зондов – MitoSOX Red, индикатора митохондриального супероксида и MitoPY1, зонда для оценки уровня H₂O₂ в митохондриях, оценено влияние пептидов апелина на образова-

ние АФК в митохондриях. Конфокальная микроскопическая визуализация продемонстрировала значительное снижение интенсивности флуоресценции клеток, обработанных апелином-12 и аналогами AI и AII (рис. 1). Эти данные указывают на взаимосвязь селективного блокирования образования митохондриальных АФК аналогами апелина-12 с ингибированием апоптоза.

Рисунок 1. Влияние пептидов апелина на интенсивность флуоресценции митохондриального супероксида (А) и пероксида водорода (Б) в H9c2 клетках левого желудочка сердца крысы

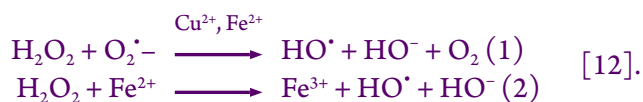


Значения выражены как M±m для n=5, p<0,05 от: * – нормоксии; † – Г/Р. ИФС – интенсивность флуоресценции супероксида; Н – нормоксия; Г/Р – гипоксия/реоксигенация; A13 – [Pyr1] апелин-13; A12 – апелин-12; AI, AII – структурные аналоги апелина-12.

Изолированное перфузируемое сердце крысы

В этих исследованиях использовали изолированное перфузируемое раствором Кребса–Хензелейта (РКХ) сердце крысы в работающем режиме [11]. Под действием апелинов не наблюдалось увеличение показателей функции сосудов сердца – коронарного потока и коронарного сопротивления – по сравнению с таковыми при использовании РКХ без пептидов. Однако каждый из пептидов улучшал восстановление сократительной функции сердца – развиваемого левым желудочком (ЛЖ) давления ($P_{разв.}$) и интенсивности сократительной функции, выраженной произведением $P_{разв.}$ на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Под влиянием пептидов апелина улучшалось восстановление показателей насосной функции сердца – минутного объема, ударного объема и аортального выброса. Улучшение восстановления большинства показателей функции сердца снижалось в следующем ряду: AI>AII>апелин-12>[Pyr1] апелин-13>AIII>AIV. Восстановление функции сердца было наиболее эффективным при их введении перед ишемией, а не в период реперфузии, что указывало на запуск фармакологического preconditionирования пептидами.

Для изучения действия структурных аналогов апелина AI, AII и природных [Pyr1] апелина-13 и апелина-12 на образование АФК в опытах на изолированном перфузируемом сердце была выбрана спиновая ловушка 5,5-диметил-пирролин-N-оксид (ДМПО). Это соединение образует квазистабильные аддукты ДМПО–ОН при взаимодействии с АФК, регистрируемые методом электронного парамагнитного резонанса. Предышемическое введение модифицированных и природных фрагментов пептидов апелина снижало образование ДМПО–ОН во время реперфузии по сравнению с контролем. Этот эффект был статистически значимым для всех пептидов в начале реперфузии – в этом случае концентрации ДМПО–ОН не отличались от предышемических. Отметим, что аддукт ДМПО–ОН мог быть образован в результате распада аддукта супероксидного радикала ДМПО–ООН или в результате прямого захвата гидроксильных радикалов $HO^{\bullet}$, генерируемых в реакциях Хабер–Вайса (1) и Фентона (2):



Таким образом, обнаружение ДМПО–ОН в коронарном эффуенте не отражало напрямую образование АФК в сердце. Однако полученные данные свидетельствовали о способности пептидов апелина снижать высвобождение из ткани миокарда систем, генерирующих АФК и пероксид водорода.

Для понимания природы антирадикального действия пептидов на этой же модели изучено влияние пептида AI и его природного прототипа апелина-12 на активность ключевых антиоксидантных ферментов сердца Cu/Zn супероксиддисмутазы (Cu/Zn СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП) и на образование продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) [13]. Оказалось, что инфузия апелина-12 и AI перед ишемией увеличивала сниженную активность Cu/Zn СОД и КАТ в поврежденном сердце к окончанию реперфузии по сравнению с контролем, но не влияла на активность ГП. Инфузия AI дополнительно снижала содержание МДА в сердце до исходного. Такое действие пептидов связано с увеличением экспрессии генов антиоксидантных ферментов, о чем свидетельствуют результаты работы Yu. Pelogeuykina и соавт. [14]. Из этих опытов следует, что химическое модифицирование апелина-12 не ухудшало его антиоксидантных свойств – аналог AI предупреждал снижение активности Cu/Zn СОД и КАТ и уменьшал образование ПОЛ в реперфузированном сердце. Таким образом, снижение генерации короткоживущих АФК и уменьшение образования продуктов ПОЛ происходит благодаря улучшению антиоксидантной защиты сердца при реперфузии и является одним из принципиальных механизмов действия аналога AI.

Способно ли обнаруженное под действием пептидов апелина улучшение антиоксидантной защиты сердца повлиять на энергетическое состояние миокарда? Для выяснения этого вопроса изучено содержание адениннуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) и лактата в ЛЖ сердца крысы, перфузируемого пептидами [11]. Предышемическая перфузия [Pyr1] апелином-13, апелином-12, аналогом AI или AII снижала содержание лактата в миокарде до исходного. Этот эффект сочетался с усилением восстановления АТФ и энергетического потенциала ($\Sigma П = (АТФ + 0,5АДФ) \Sigma АН$) кардиомиоцитов. Все пептиды улучшали сохранение общего количества адениннуклеотидов ($\Sigma АН = АТФ + АДФ + АМФ$). Аналоги AI и AII сохраняли АТФ и $\Sigma П$ в реперфузируемом сердце лучше, чем [Pyr1] апелин-13. Кроме того, аналог AI значительно улучшал восстановление АТФ по сравнению с апелином-12. Полученные данные однозначно свидетельствовали, что структурные аналоги апелина-12 способны эффективно поддерживать аэробный обмен после периода глобальной ишемии. В целом изучение пептидов апелина-12 на модели ИРП изолированного сердца крысы показало, что наибольшую защиту сердца, оцененную по восстановлению функциональных показателей, метаболического и антиоксидантного состояния, обеспечивает аналог AI, получивший название «метилин».

Оценка протеолитической стабильности метилина

Протеолитическая стабильность аналога АІ (метилина) по сравнению с природным апелином-12 изучена в плазме крови человека с помощью спектроскопии ¹H-ЯМР [15]. Было выяснено, что определяющим фактором в деградации апелина-12 является последовательное отщепление N-концевых аминокислотных остатков, начиная с Arg1. В отличие от апелина-12 в спектрах метилина не наблюдалось каких-либо существенных изменений в аминокислотных остатках N-концевой части пептида, указывая на то, что связь MeArg1-Pro2 в метилине не гидролизуется. Время полувыведения метилина из плазмы крови определялось только медленной скоростью отщепления C-концевого остатка Phe12. Из этого следует, что время полувыведения метилина больше, чем апелина-12. Очевидно, что большая протеолитическая устойчивость метилина должна повысить эффективность его введения больным с различной патологией сердца, в том числе при кардиохирургических вмешательствах.

Кардиоплегия с пептидами апелина

Повышение эффективности кардиоплегии для снижения частоты интраоперационных повреждений миокарда и улучшения функционального восстановления сердца при возобновлении реперфузии является ключевым элементом успешного выполнения сердечно-сосудистых операций [16]. Несмотря на очевидную рациональность использования C-концевых фрагментов апелина и их синтетических аналогов для уменьшения ИРП сердца, эти соединения до последнего времени не были изучены в качестве фармакологических добавок к кардиоплегическим и реперфузионным растворам. Мы оценили действие введения пептидов апелина-12, АІ (метилина) и АІІІ – потенциального донора NO в кардиоплегический раствор госпиталя Св. Томаса № 2 (КПР2) на восстановление функции и метаболизма сердца, а также стабильность мембран кардиомиоцитов при реперфузии изолированного работающего сердца крысы, подвергнутого холодовой кардиоплегической остановке и глобальной ишемии [17]. Включение этих пептидов в КПР2 значительно улучшало восстановление насосной и сократительной функции сердца крысы после глобальной ишемии. Эти эффекты сопровождалось снижением реперфузионного повреждения клеточных мембран и генерацией АФК на ранней реперфузии. На это указывало уменьшение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и концентрации аддукта ДМПО-ОН в миокардиальном эффуенте по сравнению с этими показателями при проведении опытов без пептидов. К окончанию реперфузии в сердцах, защищенных КПР2 с пептидами, обнаружено более высокое содержание АТФ и ФКр и сниженное накопление лактата, что свидетельствовало об улучшении аэробно-

го обмена в кардиомиоцитах. В целом полезное действие пептидов в составе КПР2 на функциональном и метаболическом уровне и способность снижать образование АФК оказались сопоставимыми, хотя наибольшая эффективность обнаружена у аналога АІІІ.

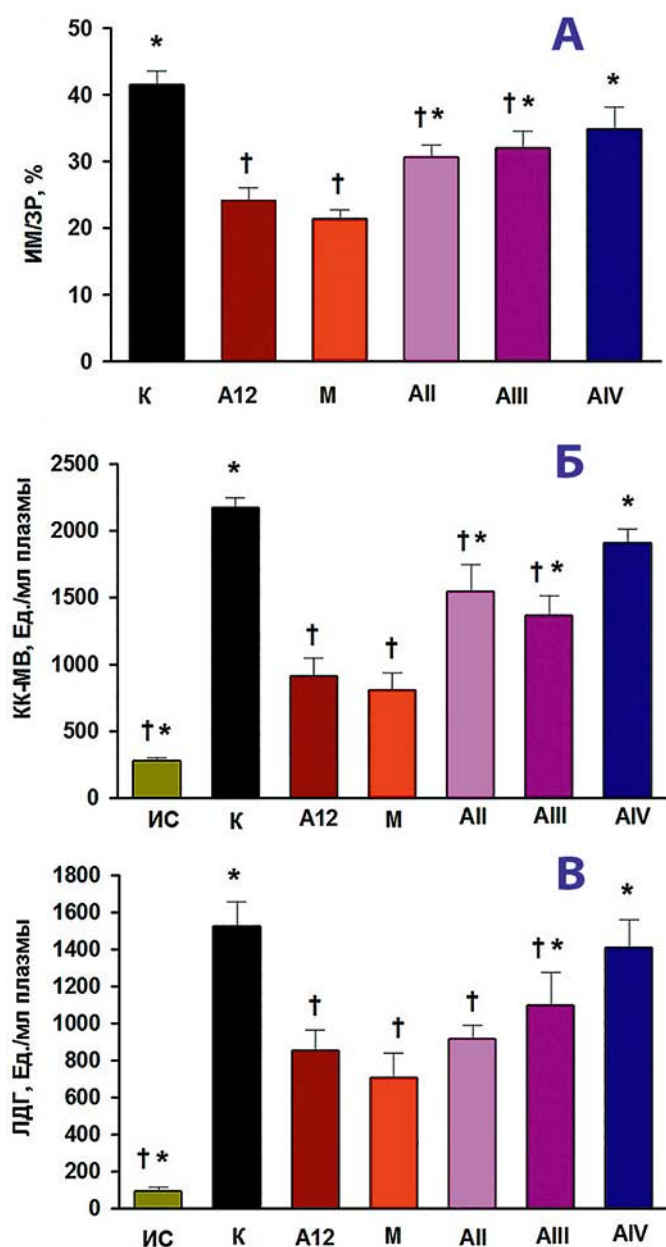
Важно, что одним из преимуществ метилина и аналога АІІІ по сравнению с природным апелином-12 является их устойчивость к действию протеаз и, следовательно, возможность использования в составе не только кристаллоидных, но и кровяных КПР. Поскольку биодоступность эндогенного апелина у пациентов с острым коронарным синдромом и ХСН значительно снижена [18], можно предположить, что кардиоплегия с модифицированными аналогами этого пептида должна обеспечить более эффективную защиту миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования при длительной остановке сердца.

Региональная ишемия и реперфузия сердца крысы *in vivo*

Возможность применения химически модифицированных пептидов апелина-12 при ИМ до последнего времени оставалась неизученной. Как известно, развитие ИМ служит главной причиной смертности в большинстве стран [19]. В связи с этим представлялось целесообразным выяснить способность структурных аналогов апелина-12 ограничивать размеры ИМ и уменьшать активность маркеров некроза *in vivo*. Региональную ишемию миокарда у наркотизированных крыс моделировали окклюзией передней нисходящей артерии (ПНА) в условиях искусственной вентиляции легких воздухом. После периода стабилизации гемодинамических показателей проводили 40-минутную окклюзию ПНА, а затем восстанавливали коронарный кровоток в течение 60 мин. Пептиды вводили внутривенно болюсно одновременно с началом реперфузии в диапазоне доз 0,05–1,0 мг/кг массы тела, в контроле вводили такой же объем изотонического раствора хлорида натрия. Для гистохимического определения размеров зоны риска (ЗР) и ИМ поперечные срезы ЛЖ окрашивали 2,3,5-трифенилтетразолий хлоридом. Площади ИМ и ЗР определяли методом компьютерной планиметрии и рассчитывали отношения ЗР к массе левого желудочка (ЗР/ЛЖ) и зоны ИМ к зоне риска (ИМ/ЗР) в процентах [20].

ЗР при введении пептидов не отличалась от контрольной ($40,5 \pm 2,1\%$) и в среднем составляла $38,7 \pm 0,6\%$ от массы ЛЖ. Все изученные пептиды уменьшали размеры острого ИМ. Оптимальные дозы метилина, АІ и АІІІ достоверно уменьшали величину ИМ/ЗР на 34–47% по сравнению с контролем, что не отличалось от этого показателя для апелина-12 ($40,3 \pm 3,6\%$; рис. 2). Под действием структурных аналогов апели-

Рисунок 2. Влияние пептидов апелина на размеры инфаркта миокарда (А) и активность КК-МВ (Б) и ЛДГ (В) в плазме крови крыс в конце реперфузии



Значения выражены как $M \pm m$ для $n=10$. $p < 0,05$ от: * – метилин; † – контроля. ИС – исходное состояние; К – контроль; А12 – апелин-12; М – метилин; АII, АIII, АIV – структурные аналоги апелина-12.

на активность креатинкиназы – КК-МВ и ЛДГ в плазме крови крыс к окончанию реперфузии снижалась по сравнению с контролем. Эффективность защиты миокарда, оцененная по этим показателям, увеличивалась в следующем ряду $AIV < AIII < AII < \text{апелин-12} < \text{метилин}$. Это предполагало высокую терапевтическую активность метилина при ИРП сердца. Самая низкая защитная активность обнаружена у пептида АIV с С-концевым d-Ala. Замена С-концевого остатка Phe, являющегося структурным элементом эпитопа, ответственного за связывание

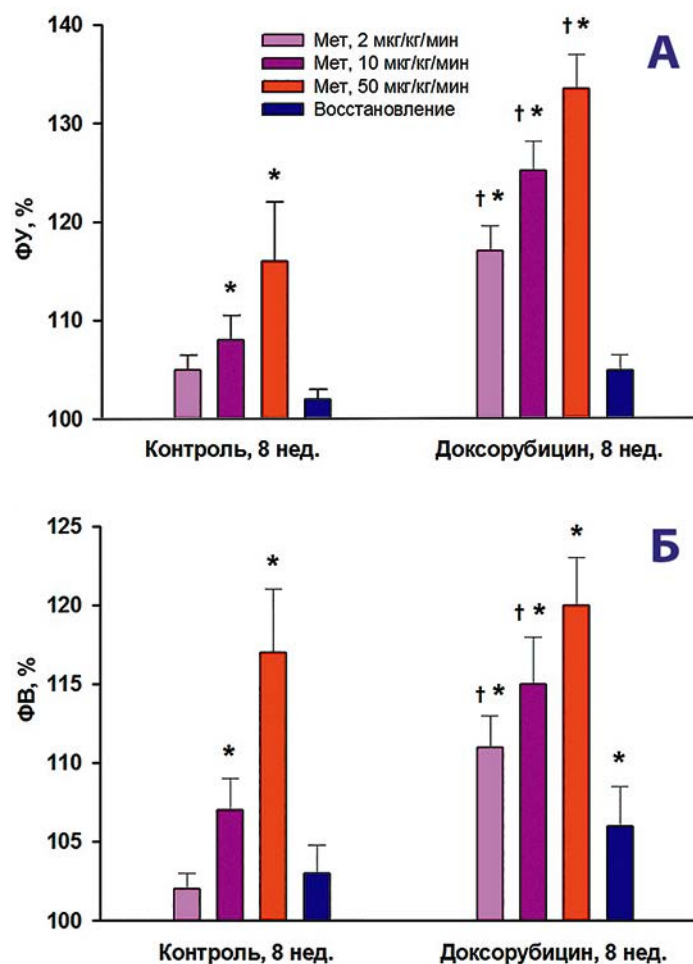
апелина с рецептором APJ [13], ухудшала метаболическое и функциональное восстановление сердца по сравнению с другими аналогами. Важно, что внутривенное введение структурных аналогов апелина-12 не приводило к заметному снижению среднего артериального давления и ЧСС, которые наблюдались под действием природного пептида. Под действием метилина отмечено улучшение энергетического обмена в ЗР ЛЖ сердца крыс. Оно заключалось в лучшем сохранении Σ АН, фосфокреатина (ФКр) и ЭП кардиомиоцитов, а также в уменьшении накопления лактата по сравнению с контролем. Изменения в ЭП и содержании лактата под влиянием метилина были достоверно больше, чем при использовании апелина-12. Сдвиги в антиоксидантном состоянии ЗР в реперфузированном миокарде крыс *in vivo*, вызванные метилином, были сходными с обнаруженными при реперфузии изолированного сердца крысы. Внутривенное введение метилина после периода региональной ишемии достоверно увеличивало активность Cu/Zn СОД, КАТ и ГП в ЗР в конце реперфузии по сравнению с контролем, а также снижало образование МДА.

Исследования, выполненные на моделях ИРП сердца *in vitro* и *in vivo*, показали, что модифицированные аналоги апелина-12 характеризуются комплексным воздействием на метаболизм поврежденного миокарда. Они обеспечивают лучшее восстановление функции сердца и уменьшение размеров ИМ после ишемического и реперфузионного стресса, снижают повреждения мембран кардиомиоцитов. Метилин не уступает по эффективности кардиозащиты природному пептиду апелин-12 и является более устойчивым к действию протеолитических ферментов.

Хроническая сердечная недостаточность у кроликов, вызванная доксорубицином

Препарат антрациклинового ряда доксорубицин – один из широко применяемых цитостатиков [21]. Однако кардиотоксичность, вызванная терапией доксорубицином, ограничивает применению этого противоопухолевого средства [22]. Влияние внутривенного введения метилина изучено на показатели функции сердца кроликов, получавших доксорубицин в течение 8 нед. (2 мг/кг в неделю); животным контрольной группы водили изотонический раствор натрия хлорида [23]. У животных доксорубициновой группы отмечено достоверное снижение массы тела, вызванное дистрофией внутренних органов вследствие системного токсического действия препарата. Трансторакальная эхокардиография выявила снижение сократимости ЛЖ, которое проявлялось в увеличении конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ и уменьшении фракции укорочения (ФУ) и ФВ по сравнению с исходными значениями. Эти изме-

Рисунок 3. Влияние инфузии метилина в дозах 2, 10 и 50 мкг/кг/мин в течение 10 мин на увеличение показателей сократимости ЛЖ у кроликов контрольной и опытной группы



А – ФУ, % (фракция укорочения); Б – ФВ, % (фракция выброса). Данные представлены как $M \pm m$ для групп из 9 животных. За 100% принята величина показателя до инфузии метилина. Восстановление – 30 мин после окончания инфузии. $p < 0,05$ по сравнению с: * – исходными значениями (до инфузии препарата), – контролем.

нения указывали на развитие у животных ХСН. Морфологическое исследование полутонких срезов сердца кроликов опытной группы после введения доксорубина выявило значительные изменения структуры мышечных волокон и микрососудов сердца. Они сопровождались увеличением активности КК-МВ, концентрации ТнI и МДА в венозной крови, свидетельствующих о повреждении сарколеммы кардиомиоцитов и активации ПОЛ. На этом фоне инфузия возрастающих доз метилина (2, 10 и 50 мкг/кг/мин по 10 мин) достоверно увеличивала ФУ и ФВ по сравнению с таковыми до введения пептида (рис. 3), но не влияла на ЧСС. Градуальное увеличение ФУ и ФВ под действием метилина у кроликов, получавших доксорубин, было достоверно больше, чем у животных контрольной группы. В противоположность

метилену инфузия такого же объема изотонического раствора натрия хлорида не увеличивала ФУ и ФВ у животных обеих групп.

Дополнительно было выполнено инвазивное исследование действия метилина на сократительную функцию сердца кроликов с помощью милларовского катетера [23]. Оно показало, что введение метилина кроликам контрольной группы практически не влияло на параметры сократительной функции сердца. В отличие от этого, метилин оказывал достоверное положительное действие на показатели сократимости (dP/dt_{max} , $(dP/dt_{max})/P$) и расслабимости (dP/dt_{min} и $(dP/dt_{min})/P$), что подтверждалось также снижением диастолического давления. Эти данные свидетельствуют о большей чувствительности сердца к действию препарата при развитии ХСН, что повышает его значение как кардиопротективного средства.

Действие метилина при сахарном диабете 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа опасное метаболическое заболевание, которое увеличивает риск развития многих осложнений. Одним из последствий СД 1-го типа является развитие диабетической кардиомиопатии. Современные данные свидетельствуют, что диабетическая кардиомиопатия связана с изменениями в образовании энергии в миокарде, и дисфункция митохондрий может играть решающую роль в ее патогенезе [24]. Влияние метилина на гипергликемию, параметры дыхания митохондрий в волокнах ЛЖ сердца, энергетическое состояние миокарда и целостность мембран кардиомиоцитов изучено при моделировании СД 1-го типа у крыс стрептозотинном (СТЗ) [25].

Под действием СТЗ у крыс обнаруживалась гипергликемия, потеря прироста массы тела, повышение активности КК-МВ и ЛДГ в плазме и выраженные нарушения энергетики сердца: уменьшение содержания ФКр и Кр и снижение отношения ФКр/ТФ в миокарде. Кроме того, выявлены существенные изменения параметров дыхания волокон ЛЖ – двукратное уменьшение дыхательного контроля (ДК) у животных, получавших СТЗ, которое обусловлено глубоким снижением АДФ-стимулированного потребления кислорода (состояние 3). Обычно такие изменения связывают с ограничением продукции АТФ [26] и увеличением образования АФК [27]. В дополнение у животных с СД по сравнению с контролем обнаружено снижение функциональной активности митохондриальной КК (мт-КК), что служит индикатором ухудшения биоэнергетики кардиомиоцитов [28]. Введение метилина вместе с СТЗ снижало уровень гипергликемии к концу эксперимента. В результате его влияния повышалось содержание ФКр, предотвращалась потеря СКр и восстанавливалось сниженное отношение ФКр/АТФ в диабетическом сер-

це. Как правило, снижение отношения ФКр/АТФ обнаруживается в миокарде пациентов с СД 2-го типа [29] и ХСН [30]. Полагают, что такие изменения могут отражать нарушение функции митохондрий при кардио-метаболических заболеваниях [31]. Устранение потерь ΣКр под действием метилина сочеталось с увеличением функционального сопряжения мт-КК с окислительным фосфорилированием у крыс, получавших СТЗ. Этому соответствовало увеличение дыхания митохондрий в АДФ-стимулированном состоянии 3 и увеличение ДК. Введение метилина крысам с СД также проявлялось в снижении активности КК-МВ и АДГ в плазме до исходных уровней. Обычно повышенные уровни циркулирующих КК-МВ и АДГ наблюдаются на моделях диабетической кардиомиопатии, вызванной введением СТЗ лабораторным животным и у больных СД. Они могут служить маркерами риска развития ССЗ и повреждения миокарда [32]. Этот эффект метилина отражает лучшее метаболическое состояние сердца и меньшее повреждение мембран кардиомиоцитов [33]. Данное исследование убедительно продемонстрировало антидиабетический эффект метилина. Вероятно, использование протеолитически стабильных модифицированных пептидных агонистов рецептора APJ может быть перспективной фармакологической стратегией защиты сердца при СД 1-го типа.

Обсуждение

Механизмы защитного действия пептидов апелина

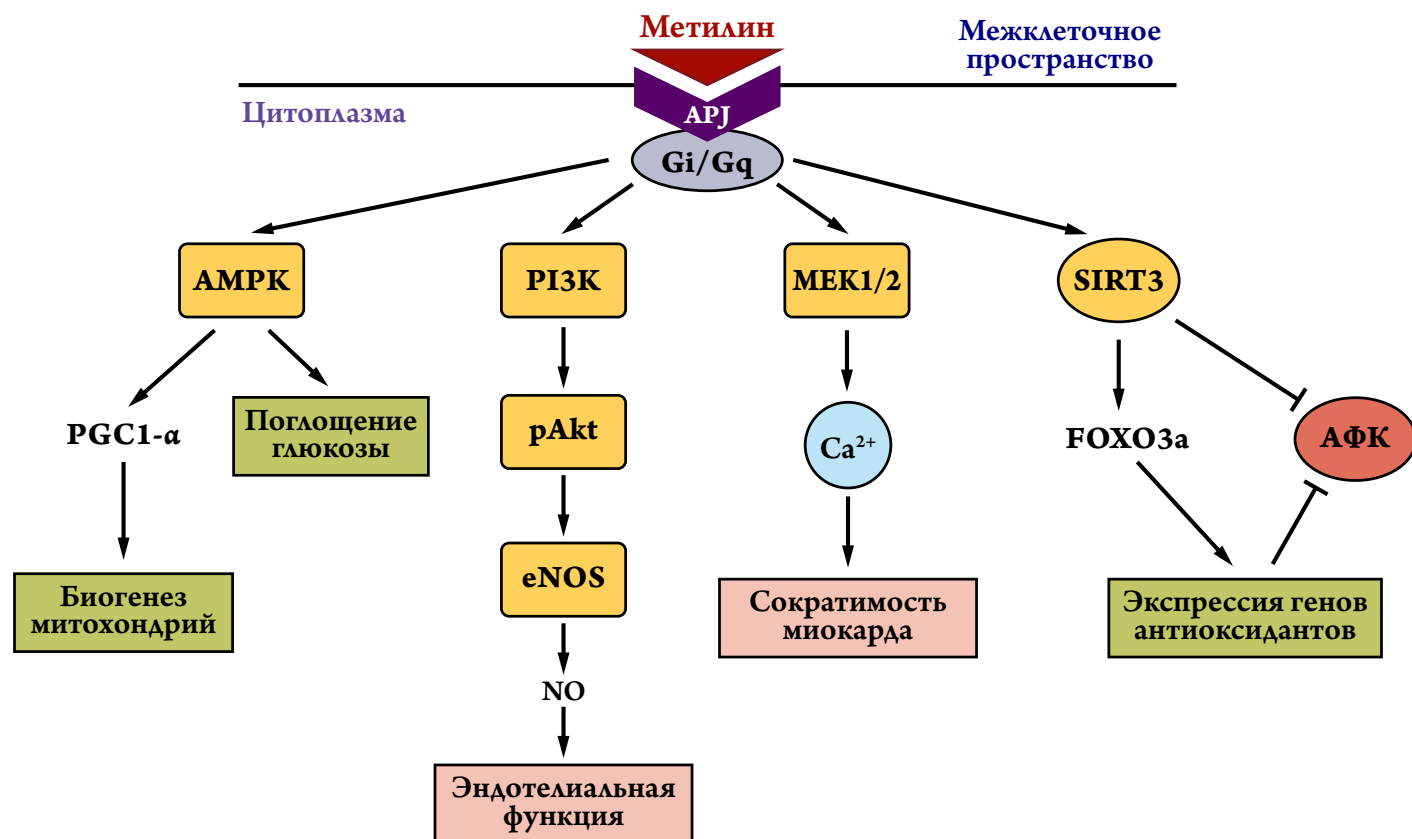
Результаты опытов, выполненных на моделях ИРП сердца, кардиоплегической остановки сердца, ХСН и СД 1-го типа показывают, что кардиопротективное действие метилина обусловлено его влиянием на энергетику поврежденных кардиомиоцитов и антиоксидантными свойствами. Имеются подтверждения того, что улучшение функции митохондрий сердца под действием метилина у кроликов с доксорубининдуцируемой ХСН, у крыс с ИРП сердца и СД 1-го типа и ИРП сопровождается снижением образования АФК. Нами показано, что снижение продукции АФК, вызванное метилином, тесно связано с активацией антиоксидантных ферментов Cu, Zn СОД, КАТ и ГП в сердце и сопутствующим снижением образования МДА – вторичного продукта ПОЛ [13, 14]. Другой возможностью снижения продукции АФК является мобилизация реперфузионных киназ PI3K-Akt и MEK1/2-ERK1/2 [34], приводящая к ингибированию открытия поры перехода проницаемости митохондрий (mPTP) и защите от апоптоза. Происходящее при этом уменьшение высвобождения цитохрома С из межмембранного пространства способствует снижению образования митохондриального супероксида. В совокупности эти результаты демонстрируют антиоксидантную природу метилина, которая обеспечивает кардиозащиту. В на-

стоящее время накоплен обширный экспериментальный материал, подтверждающий участие избыточной генерации АФК в энергетическом дефиците сердца при СД и реперфузионном повреждении [35]. В связи с этим влияние метилина на источники и продукцию АФК может стать полезным подходом для профилактики и лечения сердца при нарушении образования энергии.

Особое внимание заслуживает снижение уровня глюкозы под действием метилина при экспериментальном СД 1-го типа. Это согласуется с более ранними сообщениями о том, что природные С-концевые фрагменты апелина проявляют глюкозоснижающее действие при СД, вызванном СТЗ, увеличивая утилизацию глюкозы в различных тканях и в первую очередь в скелетных мышцах, жировой ткани и сердечной мышце [25, 27]. Установлено, что это действие связано со стимулируемым апелином фосфорилированием АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и отменяется в присутствии ингибиторов этих сигнальных ферментов [6, 13]. В некоторых исследованиях отмечается, что помимо снижения уровня глюкозы и увеличения ее утилизации пептиды апелина могут стимулировать выработку инсулина и снижать резистентность к нему [27]. В частности, введение экзогенного апелина-13 значительно улучшало массу островков поджелудочной железы и повышало уровень инсулина в сыворотке на моделях СД1-го типа [36].

Система метилин–APJ может влиять на энергетику поврежденного миокарда за счет изменений в биогенезе митохондрий. Показано, что природные пептиды апелина увеличивают экспрессию коактиватора рецептора-1 активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1, регулирующего клеточный энергетический обмен ядерных респираторных факторов 1-го и 2-го типов, а также фактора А митохондриальной транскрипции в скелетных мышцах инсулинорезистентных мышцей [37]. Эти эффекты сочетались с увеличением отношения мтДНК/ядерная ДНК и плотности интрамиофибриллярных и субсарколеммных митохондрий. Экспрессия комплексов II, III и V электронтранспортной цепи и активность цитратсинтазы – маркера содержания митохондрий, также увеличивается у мышцей, получавших апелин-13 [38]. Таким образом, усиление биогенеза митохондрий метилином может способствовать улучшению дыхательной функции в скинированных волокнах сердца крыс с СД в наших экспериментах. Следует отметить, что пептиды апелина усиливают экспрессию PGC-1α через путь АМФК в клетках сердца [6, 13]. Именно за счет этого механизма природные апелины и метилин могут регулировать индукцию антиоксидантной защиты, включая активность СОД, КАТ и ГП, а также повышать экспрессию сиртуина 3 – ключевого регулятора митохондриальной антиок-

Рисунок 4. Активация метилином рецептора APJ запускает сигнальные каскады, которые оказывают защитное действие на поврежденное сердце



AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа; PGC-1 α – коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1- α ; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; pAkt – фосфорилированная протеинкиназа B; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; MEK1/2 – митоген-активируемые протеинкиназы киназы 1-го и 2-го типов; SIRT3 – NAD-зависимая протеиндеацетилаза сиртуин-3; FOXO3a – член семейства факторов транскрипции forkhead (FoxO); АФК – активные формы кислорода.

сидантной системы. Это демонстрирует связь между биогенезом митохондрий и антиоксидантной способностью митохондрий, реализуемой пептидами апелина.

Важным аспектом действия метилина является уменьшение ИРП сердца. Ранее мы изучали сигнальные механизмы, участвующие в ограничении размеров острого ИМ метилином на модели ИРП сердца у крыс *in vivo* [39]. Было установлено, что защитное действие метилина связано с передачей сигналов через компоненты киназных каскадов PI3K и MEK1/2, сопровождающейся активацией нижестоящих мишеней – eNOS и митохондриальных АТР-зависимых K⁺-каналов, а также сарколеммных Na⁺/H⁺ и Na⁺/Ca²⁺ обменников. Недавние исследования показали, что апелин-12 ингибирует апоптоз и окислительный стресс при СД через пути, в которых участвует PI3K и p38-МАРК, что приводит к уменьшению ИРП сердца [6]. В соответствии с этим введение апелина-12 устраняло потери мышечных волокон, некроз и уменьшало дисфункцию диабетического сердца. Кроме того, апелин-13 уменьшал экспрессию молекул адгезии, увеличивал пролиферацию и ангиогенез в результате активации пути APJ рецептор – ядерный фактор кВ, что снижало

дисфункцию эндотелия, вызванную СД [40]. Эти данные предполагают, что применение метилина у коморбидных больных СД 1-го типа с ИРП миокарда может быть перспективным. Механизмы действия метилина на поврежденное сердце схематически суммированы на рисунок 4.

Заключение

В последние годы создание лекарственных средств на основе биоактивных пептидов ускорилося благодаря исследованиям генома, расширившим выбор клеточных мишеней и успехам твердофазного синтеза пептидов с помощью методологии Fmoc. Использование природных пептидных биорегуляторов привлекает внимание высокой эффективностью, возможностью использования малых доз и отсутствием побочных и токсикологических реакций. Выяснено, что система апелин–рецептор APJ является мощным регулятором сердечно-сосудистой системы не только в нормальных, но и в патологических условиях. Создание фармакологических лигандов рецептора APJ, которые обладают повышенной устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и стабильностью при хранении, указывает на возможность раз-

работки новых лекарственных средств для применения при реперфузионном повреждении сердца, ХСН, окислительном стрессе и СД. Наши работы показывают, что одним из перспективных кандидатов в лекарственные средства нового класса является структурный аналог природного апелина-12 $\text{H}-(\text{N}^{\text{t}}\text{Me})\text{Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH}$ – метилин, оказывающий защитное действие на сердце в условиях дефицита кислорода, энергетических субстратов и повышенного образования АФК. Он обеспечивает меньшее повреждение функции сердца, снижает необратимые повреждения кардиомиоцитов и улучшает метаболическое состояние миокарда, оказывает полезное действие на процессы свободнорадикального окисления и обладает выраженными

антиоксидантными свойствами. Мы полагаем, что это соединение, доклиническое исследование которого завершается в настоящее время, может найти применение при терапии целого ряда заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Финансирование

Настоящий литературный обзор проведен без финансирования со стороны публичных, коммерческих или некоммерческих организаций.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. [Russian: Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(1):73–80]. DOI: 10.14341/probl12805
2. Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F. Apelin: biological and pathophysiological effects. *Pharmateca*. 2018;11:34–8. [Russian: Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф. Апельин: биологические и патофизиологические эффекты. *Фарматека*. 2018;11:34–8]. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.11.34-38
3. Japp AG, Newby DE. Unlocking the Therapeutic Potential of Apelin. *Hypertension*. 2016;68(2):307–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.116.07057
4. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y et al. Characterization of Apelin, the Ligand for the APJ Receptor. *Journal of Neurochemistry*. 2000;74(1):34–41. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740034.x
5. Yu X-H, Tang Z-B, Liu L-J, Qian H, Tang S-L, Zhang D-W et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2014;428:1–8. DOI: 10.1016/j.cca.2013.09.001
6. Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Sirotnina M.A., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K. et al. Apelin is a peptide increasing tolerance of organs and cells to ischemia and reperfusion. The molecular mechanism (the review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;38(4):29–39. [Russian: Попов С.В., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К. и др. Апельин – пептид, повышающий устойчивость органов и клеток к ишемии и реперфузии. Молекулярный механизм (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;38(4):29–39]. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-29-39
7. Macaluso NJM, Glen RC. Exploring the 'RPRL' Motif of Apelin-13 through Molecular Simulation and Biological Evaluation of Cyclic Peptide Analogues. *ChemMedChem*. 2010;5(8):1247–53. DOI: 10.1002/cmdc.201000061
8. Wang W, McKinnie SMK, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P et al. Loss of Apelin Exacerbates Myocardial Infarction Adverse Remodeling and Ischemia-reperfusion Injury: Therapeutic Potential of Synthetic Apelin Analogues. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000249. DOI: 10.1161/JAHA.113.000249
9. Jia ZQ, Hou L, Leger A, Wu I, Kudej AB, Stefano J et al. Cardiovascular effects of a PEGylated apelin. *Peptides*. 2012;38(1):181–8. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.09.003
10. Filatova M.P., Krit N.A., Komarova O.M., Orekhovich V.N., Reissmann Z., Liepinya I.T. et al. Synthesis and study of conformationally restricted analogues of peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Bioorganic Chemistry*. 1986;12(1):59–70. [Russian: Филатова М.П., Крит Н.А., Комарова О.М., Орехович В.Н., Рейсманн З., Лиепиня И.Т. и др. Синтез и исследование конформационно ограниченных аналогов пептидных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Биоорганическая химия*. 1986;12(1):59–70]
11. Pisarenko O, Shulzhenko V, Studneva I, Pelogeyskina Y, Timoshin A, Anesia R et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischemia reperfusion injury. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(12):2933–45. DOI: 10.1111/bph.13038
12. Tosaki A, Blasig IE, Pali T, Ebert B. Heart protection and radical trapping by DMPO during reperfusion in isolated working rat hearts. *Free Radical Biology and Medicine*. 1990;8(4):363–72. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90102-O
13. Pisarenko O.I., Studneva I.M. Apelin C-Terminal Fragments: Biological Properties and Therapeutic Potential. *Biochemistry*. 2023;88(11):2271–88. [Russian: Писаренко О.И., Студнева И.М. С-концевые фрагменты апелина: Биологические свойства и терапевтический потенциал. *Биохимия*. 2023;88(11):2271–88]. DOI: 10.1134/S0006297923110160
14. Pelogeyskina Yu.A., Konovalova G.G., Pisarenko O.I., Lankin V.Z. Antioxidant action of the peptide apelin-12 and its structural analogue in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(5):557–60. [Russian: Пелогейкина Ю.А., Коновалова Г.Г., Писаренко О.И., Ланкин В.З. Антиоксидантное действие пептида апелина-12 и его структурного аналога in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(5):557–60]
15. Sidorova M.V., Palkeeva M.E., Azmuko A.A., Ovchinnikov M.V., Molokoevov A.S., Bushuev V.N. et al. Optimization of [MeArg1,Nle10]apelin-12 synthesis and study of its stability in human blood plasma by proton magnetic resonance. *Bioorganic Chemistry*. 2019;45(2):145–54. [Russian: Сидорова М.В., Палькеева М.Е., Азьмуко А.А., Овчинников М.В., Молокоедов А.С., Бушуев В.Н. и др. Оптимизация синтеза [MeArg1,Nle10]апелина-12 и изучение его стабильности в плазме крови человека методом протонного магнитного резонанса. *Биоорганическая химия*. 2019; 45(2):145–54]. DOI: 10.1134/S0132342319010159
16. Angeli E. The crystalloid cardioplegia : advantages with a word of caution. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2011;30(Suppl 1):S17–9. DOI: 10.1016/S0750-7658(11)70003-X
17. Pelogeyskina Yu.A., Shulzhenko V.S., Studneva I.M., Veselova O.M., Pavlovich E.R., Prosvirnin A.V. et al. Therapeutic potential of structural analogues of apelin-12 peptide in intraoperative myocardial protection. *Cardiological Bulletin*. 2015;10(4):16–26. [Russian: Пелогейкина Ю.А., Шульженко В.С., Студнева И.М., Веселова О.М., Павлович Е.Р., Просвирнин А.В. и др. Терапевтический потенциал структурных аналогов пептида апелина-12 при ин-

- траоперационной защите миокарда. Кардиологический вестник. 2015;10(4):16-26]
18. Weir RAP, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(6):551–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp043
19. Khan Z, Rakhit R. Secondary prevention lipid management following ACS: a missed opportunity? *British Journal of Cardiology*. 2022;29(4):35. DOI: 10.5837/bjc.2022.035
20. Sidorova M.V., Azmuko A.A., Palkeeva M.E., Molokoedov A.S., Bushuev V.N., Dvoryantsev S.N. et al. Synthesis and cardioprotective properties of apelin-12 and its structural analogues. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012;38(1):40–51. [Russian: Сидорова М.В., Азмукко А.А., Палькеева М.Е., Молокоедов А.С., Бушуев В.Н., Дворянцев С.Н. и др. Синтез и изучение кардиопротекторных свойств апелина -12 и его структурных аналогов. *Биоорганическая химия*. 2012;38(1):40-51]. DOI: 10.1134/S1068162012010177
21. Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Muhamadiyarov R.A., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Sinitsky M.Yu. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):171–9. [Russian: Асанов М.А., Поддубняк А.О., Мухамадияров Р.А., Синицкая А.В., Хуторная М.В., Синицкий М.Ю. Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доксорубина на модели крыс линии Wistar. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):171-9]. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179
22. Ionov S.V., Orlova V.S., Kulbachevskaya N.Yu. Effect of metformin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in experiment. *Problems in oncology*. 2021;67(1):35–9. [Russian: Ионов С.В., Орлова В.С., Кульбачевская Н.Ю. Влияние метформина на доксорубин-индуцированную кардиотоксичность в эксперименте. *Вопросы онкологии*. 2021;67(1):35-9]. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-35-39
23. Studneva I.M., Lakomkin V.L., Veselova O.M., Prosvirnin A.V., Abramov A.A., Pavlovich E.R. et al. Metilin Improves Cardiac Function in Rabbits With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(7):66–74. [Russian: Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Веселова О.М., Просвирнин А.В., Абрамов А.А., Павлович Е.Р. и др. Улучшение функции сердца у кроликов с хронической сердечной недостаточностью под действием метилина. *Кардиология*. 2018;58(7):66-74]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10146
24. Jubaidi FF, Zainalabidin S, Mariappan V, Budin SB. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy: The Possible Therapeutic Roles of Phenolic Acids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6043. DOI: 10.3390/ijms21176043
25. Studneva I.M., Veselova O.M., Dobrokhoto I.V., Serebryakova L.I., Palkeeva M.E., Avdeev D.V. et al. The structural analogue of apelin-12 prevents energy disorders in the heart in experimental type 1 diabetes mellitus. *Biomedical Chemistry*. 2024;70(3):135–44. [Russian: Студнева И.М., Веселова О.М., Доброхотов И.В., Серебрякова Л.И., Палькеева М.Е., Авдеев Д.В. и др. Структурный аналог апелина-12 препятствует нарушениям энергетики сердца при экспериментальном сахарном диабете 1 типа. *Биомедицинская химия*. 2024;70(3):135-44]. DOI: 10.18097/pbmc20247003135
26. Gollmer J, Zirlik A, Bugger H. Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(1):33–53. DOI: 10.4093/dmj.2019.0185
27. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W et al. The Role of Apelin–APJ System in Diabetes and Obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:820002. DOI: 10.3389/fendo.2022.820002
28. Guzun R, Timohhina N, Tepp K, Monge C, Kaambre T, Sikk P et al. Regulation of respiration controlled by mitochondrial creatine kinase in permeabilized cardiac cells in situ: Importance of system level properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2009;1787(9):1089–105. DOI: 10.1016/j.bbabi.2009.03.024
29. Zhi F, Zhang Q, Liu L, Chang X, Xu H. Novel insights into the role of mitochondria in diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms and potential treatments. *Cell Stress and Chaperones*. 2023;28(6):641–55. DOI: 10.1007/s12192-023-01361-w
30. De Wit-Verheggen VHW, Schrauwen-Hinderling VB, Brouwers K, Jørgensen JA, Schaart G, Gemmink A et al. PCr/ATP ratios and mitochondrial function in the heart. A comparative study in humans. *Scientific Reports*. 2023;13(1):8346. DOI: 10.1038/s41598-023-35041-7
31. Tolstik T.V., Kirichenko T.V., Bogatyreva A.I., Markina Yu.V., Markin A.M., Kozlov S.G. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases and atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;3(52):10–7. [Russian: Толстик Т.В., Кириченко Т.В., Богатырева А.И., Маркина Ю.В., Маркин А.М., Козлов С.Г. Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;3(52):10-7]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0002
32. Fuleshwor M, Pratik A, Deepak K. Study of lipid profile and the effect of cardiac enzymes in type 2 diabetes mellitus patient developing coronary heart disease. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2013;3(4):51–4
33. Zervou S, J. Whittington H, J. Russell A, A. Lygate C. Augmentation of Creatine in the Heart. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2015;16(1):19–28. DOI: 10.2174/1389557515666150722102151
34. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Studneva I.M., Pelogeykina Yu.A., Veselova O.M. The study of mechanisms of the action of metilin in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Molecular Medicine*. 2018;16(2):41–4. [Russian: Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М., Пелогейкина Ю.А., Веселова О.М. Изучение механизмов действия метилина при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. *Молекулярная медицина*. 2018;16(2):41-4]. DOI: 10.29296/24999490-2018-02-06
35. Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Advances in Biological Chemistry*. 2013;53:245–96. [Russian: Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии*. 2013;53:245–96]
36. Gao Z, Zhong X, Tan Y-X, Liu D. Apelin-13 alleviates diabetic nephropathy by enhancing nitric oxide production and suppressing kidney tissue fibrosis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;48(3):175–81. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5008
37. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E et al. Apelin Treatment Increases Complete Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Oxidative Capacity, and Biogenesis in Muscle of Insulin-Resistant Mice. *Diabetes*. 2012;61(2):310–20. DOI: 10.2337/db11-0100
38. Alfarano C, Foussal C, Lairez O, Calise D, Attané C, Anesia R et al. Transition from metabolic adaptation to maladaptation of the heart in obesity: role of apelin. *International Journal of Obesity*. 2015;39(2):312–20. DOI: 10.1038/ijo.2014.122
39. Pisarenko OI, Shulzhenko VS, Studneva IM, Serebryakova LI, Pelogeykina YA, Veselova OM. Signaling pathways of a structural analogue of apelin-12 involved in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. *Peptides*. 2015;73:67–76. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.09.001
40. Li B, Yin J, Chang J, Zhang J, Wang Y, Huang H et al. Apelin/APJ relieve diabetic cardiomyopathy by reducing microvascular dysfunction. *Journal of Endocrinology*. 2021;249(1):1–18. DOI: 10.1530/JOE-20-0398