

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ЛИРАГЛУТИДА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС

Д. Д. Лагутина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Т. В. Степанова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **А. А. Савкина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **А. Н. Иванов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук.

THE INFLUENCE OF LIRAGLUTIDE DOSE ON THE EFFECTIVENESS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS CORRECTION IN WHITE RATS WITH ABSOLUTE INSULIN DEFICIENCY

D. D. Lagutina — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **T. V. Stepanova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **A. A. Savkina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **A. N. Ivanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, DSc.

Дата поступления — 15.03.2021 г.

Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Лагутина Д. Д., Степанова Т. В., Савкина А. А., Иванов А. Н. Влияние дозы лираглутида на эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений при абсолютной инсулиновой недостаточности у белых крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (2): 231–236.

Цель: исследовать действие агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутида — на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс в зависимости от применяемой дозы препарата. **Материал и методы.** Исследования проведены на 70 белых крысах, разделенных на четыре группы: 20 контрольных интактных животных, 20 животных группы сравнения с аллоксановым диабетом, 10 животных опытной группы № 1, которым на фоне инсулиновой недостаточности вводили лираглутид в дозе 0,2 мг/кг/сутки, 20 животных опытной группы № 2, у которых лираглутид применяли в дозе 0,4 мг/кг/сутки. У крыс оценивали диабетический статус, перфузию кожи тыльной поверхности стопы и механизмы модуляции кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Результаты.** Установлено, что лираглутид в дозе 0,4 мг/кг/сутки, введенный крысам с аллоксан-индуцированной недостаточностью инсулина, полностью нормализует углеводный обмен и эффективнее улучшает состояние микроциркуляции по сравнению с его действием в дозе 0,2 мг/кг/сутки. **Заключение.** Коррекция лираглутидом микроциркуляторных нарушений происходит одновременно с коррекцией углеводного обмена у крыс с инсулиновой недостаточностью и зависит от дозы препарата. Дозозависимый эффект определяется влиянием на эндотелиальный механизм модуляции микрокровотока. Вместе с тем восстановление нейрогенного компонента сосудистого тонуса осуществляется независимо от дозы лираглутида.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроциркуляция, лираглутид, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия.

Lagutina DD, Stepanova TV, Savkina AA, Ivanov AN. The influence of liraglutide dose on the effectiveness of microcirculatory disorders correction in white rats with absolute insulin deficiency. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (2): 231–236.

The aim is to study of the dose-dependent effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist liraglutide on the microcirculation of white rats under the alloxan-induced insulin deficiency. **Material and methods.** The studies were carried out on 70 white rats, divided into 4 groups: 20 control intact animals, 20 animals of the comparison group with alloxan diabetes, 10 animals with insulin deficiency, which were injected with liraglutide at a dose of 0.2 mg/kg/day (experimental group No 1) and, 20 animals with insulin deficiency of which were treated with liraglutide at a dose of 0.4 mg/kg/day (experimental group No 2). Diabetic status, skin perfusion of the posterior paw and mechanisms of blood flow modulation were assessed in all groups of animals. **Results.** It was found that the administration of liraglutide at a dosage of 0.4 mg/kg/day allows achieving complete normalization of carbohydrate metabolism in rats with alloxan-induced insulin deficiency, and it is more effectively improves the state of microcirculation compared with the use of a dosage of 0.2 mg/kg/day. **Conclusion.** The effectiveness of the correction of microcirculatory disorders with liraglutide correlates to the correction of carbohydrate metabolism in rats with insulin deficiency and depends on the dose of the drug. The dose-dependent effect is determined by the endothelial mechanism of microcirculation modulation. At the same time, the restoration of the neurogenic component of the vascular tone is independent from the dose of liraglutide.

Keywords: diabetes mellitus, microcirculation, liraglutide, endothelial dysfunction, angiopathy.

Введение. В настоящее время во всем мире наблюдается беспрецедентный рост заболеваемости сахарным диабетом, а также ассоциированных с ним сосудистых осложнений [1]. Микро- и макроангиопатии являются одной из основных причин инвалидности и смертности при сахарном диабете, развитие которых, как правило, начинается с поражений сосудов микроциркуляторного русла [2]. Это обусловлено высокой ролью последнего в обеспечении транскапиллярного обмена [3]. В результате расстройства кровообращения на уровне микроциркуляции возникают трофические нарушения с вовлечением крупных сосудов и нервных стволов в патологический процесс, что приводит к нарушению сосудистой иннервации и прогрессированию осложнений [4].

Известно, что одним из ключевых факторов риска развития сосудистых осложнений сахарного диабета является эндотелиальная дисфункция, возникающая под влиянием хронической гипергликемии, дислипидемии и окислительного стресса [5]. Это определяет эндотелий как одну из терапевтических мишеней при лечении пациентов с сахарным диабетом. Особое значение эффективная коррекция микроциркуляторных нарушений приобретает у больных диабетом I типа, сопровождающимся абсолютной инсулиновой недостаточностью. Это связано с тем, что коррекция гипергликемии у этой категории больных осуществляется заместительной терапией инсулином, который оказывает негативное влияние на эндотелий-зависимую дилатацию сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции, а следовательно, и прогрессированию микроциркуляторных нарушений [6]. Именно поэтому целесообразно изучение ангиопротекторных свойств альтернативных сахароснижающих препаратов, в частности аналогов инкретиннов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), обладающих инсулиннезависимым механизмом действия у пациентов с I типом сахарного диабета.

В настоящее время доказана высокая эффективность в коррекции гликемического профиля при лечении пациентов с сахарным диабетом II типа лираглутида [7]. Вместе с тем некоторыми авторами показаны положительные эффекты лираглутида и при сахарном диабете I типа, такие как снижение уровня гликированного гемоглобина, концентрации глюкозы, массы тела, а также потребности больных в инсулине [8]. Кроме того, имеются некоторые данные, согласно которым лираглутид обладает непосредственным ангиопротекторным действием, препятствуя развитию эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете II типа [9].

Учитывая лидирующие позиции сосудистых осложнений в структуре инвалидности и смертности пациентов с сахарным диабетом, ключевую роль поражений микроциркуляторного русла в качестве начального этапа развития диабетических ангиопатий, а также перспективы применения лираглутида для совершенствования терапевтической коррекции гипергликемии, значительный научный и практический интерес представляет исследование ангиотропных эффектов препарата и их зависимость от используемой дозы.

Цель — исследовать действие агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — лираглути-

да — на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс в зависимости от применяемой дозы препарата.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на 70 белых крысах, разделенных случайным образом на следующие группы: 1) контрольная — 20 интактных животных; 2) группа сравнения — 20 животных с аллоксановой инсулиновой недостаточностью; 3) опытная группа №1 — 10 животных, который на фоне экспериментального диабета вводили лираглутид в дозировке 0,2 мг/кг/сутки, 4) опытная группа №2 — 20 животных, получавших инъекции лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки на фоне экспериментального диабета. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Проведенные исследования соответствовали положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требованиям национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными и одобрены этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского (протокол №1 от 5 февраля 2019 г.). Экспериментальную инсулиновую недостаточность у животных моделировали подкожным введением 5%-го раствора аллоксана в 0,9%-м растворе NaCl из расчета 100 мг/кг массы тела животного [10].

Анализ современной литературы показывает возможность применения у крыс двух доз лираглутида — 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки [11], поэтому коррекцию нарушений углеводного обмена и микроциркуляции осуществляли подкожным введением лираглутида с 21-х по 42-е сутки эксперимента в дозировках 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки.

Выраженность нарушений углеводного обмена у крыс интактной группы, группы сравнения и опытных групп оценивали натощак по уровню глюкозы крови, определяемой портативным глюкометром Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics, Швейцария) и концентрации HbA1c в крови с использованием реактивов фирмы Diagnostic Systems GmbH (Германия) на анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Япония).

Для исследования параметров микроциркуляции применяли метод ЛДФ с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Регистрацию ЛДФ-грамм осуществляли на 42-е сутки эксперимента у всех групп животных на коже тыльной поверхности стопы. Определяли показатель перфузии в перфузионных единицах. С помощью вейвлет-анализа определяли нормированные амплитуды эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных производили с помощью программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Проводили проверку нормальности распределения полученных данных с помощью *W*-критерия Шапиро — Уилка. Большинство полученных данных не соответствуют закону нормального распределения. В связи с этим проводили расчет медианы (*Me*), верхнего и нижнего квартилей (*Q1*; *Q3*), а для сравнения групп между собой использовали непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. Критический уровень *p* при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. В ходе проведенных исследований у животных группы сравнения обнаружено значимое увеличение концентраций глюкозы натощак и гликированного гемоглобина по сравнению с таковыми

Ответственный автор — Лагутина Дарья Дмитриевна
Тел.: +7 (937) 1428883
E-mail: darya.lagutina@yandex.ru

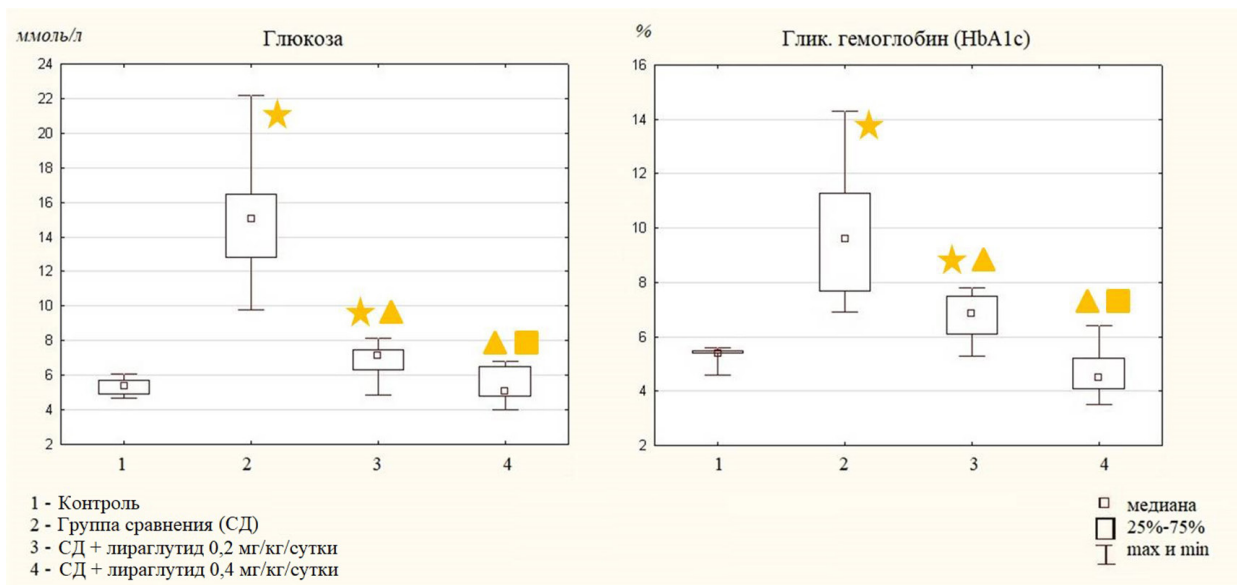


Рис. 1. Изменение показателей углеводного обмена у крыс при курсовом введении лираглутида на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности. Статистически значимые различия обозначаются: звездой — по сравнению с контролем, треугольником — по сравнению с группой сравнения, прямоугольником — по сравнению с дозировкой 0,2 мг/кг/сутки; СД — сахарный диабет

у контрольных животных, что верифицировало развитие аллоксанового диабета (рис. 1).

У животных опытной группы № 1 лираглутид, применяемый в дозе 0,2 мг/кг/сутки в течение 21 суток (в период с 21-х по 42-е сутки эксперимента), достоверно снижал уровень глюкозы в крови натощак на 52% относительно группы сравнения, однако значения оставались выше контрольных. Концентрация гликированного гемоглобина в крови у крыс этой опытной группы на 42-е сутки эксперимента была на 23% ниже, чем у крыс группы сравнения, но на 28% выше контрольных значений.

Уровень глюкозы в крови натощак на 42-е сутки эксперимента у животных опытной группы № 2, которым лираглутид вводили в дозе 0,4 мг/кг/сутки, был в 3 раза ниже относительно значений группы сравнения и не имел статистически значимой разницы с контрольной группой. Концентрация гликированного гемоглобина у данных животных на 42-е сутки эксперимента была на 53% ниже, чем у крыс с аллоксановым диабетом, и статистически значимо не отличалась от контроля.

При сравнении двух опытных групп между собой установлено, что при введении препарата в дозировке 0,4 мг/кг/сутки уровень глюкозы натощак на 42-е сутки эксперимента на 30% ниже, чем при дозировке 0,2 мг/кг/сутки. При этом концентрация гликированного гемоглобина также достоверно ниже значений группы с меньшей дозировкой препарата.

Из этого можно заключить, что введение лираглутида белым крысам с абсолютной инсулиновой недостаточностью в течение 21 суток в дозировке 0,2 мг/кг/сутки позволяет добиться частичной нормализации углеводного обмена. В то же время увеличение дозы лираглутида до 0,4 мг/кг/сутки приводит к полной нормализации уровней глюкозы и гликированного гемоглобина у животных с аллоксановым диабетом.

При оценке состояния микроциркуляторного русла установлено, что у животных группы сравнения на 42-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение перфузионного показате-

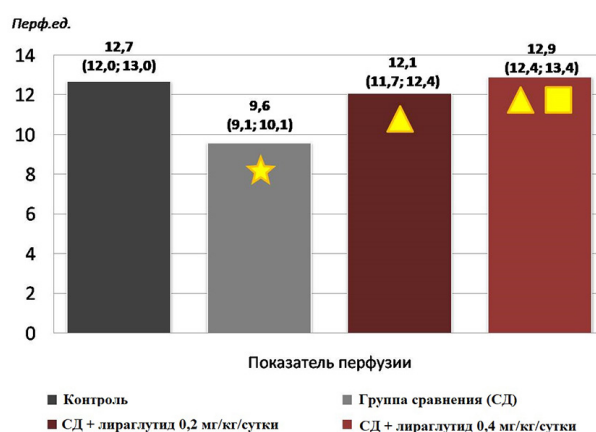


Рис. 2. Изменение перфузии кожи тыльной поверхности стопы у крыс при курсовом введении лираглутида на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности. Статистически значимые различия обозначаются: звездой — по сравнению с контролем, треугольником — по сравнению с группой сравнения, прямоугольником — по сравнению с дозировкой 0,2 мг/кг/сутки

ля по сравнению с животными в контрольной группе, свидетельствующее о редукции тканевого кровотока (рис. 2).

У животных опытной группы № 1 при введении лираглутида в дозе 0,2 мг/кг/сутки на фоне инсулиновой недостаточности к 42-м суткам эксперимента наблюдалось повышение перфузионного показателя на 26% ($p < 0,001$) относительно группы сравнения. Показатель перфузии в данной группе не имел статистически значимых различий со значениями контрольной группы, что свидетельствовало об улучшении состояния микрокровоотока.

При введении лираглутида в дозе 0,4 мг/кг/сутки у животных опытной группы № 2 перфузионный показатель был на 34% выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, и полностью восстанавливался до уровня контрольной группы.

Изменение нормированных амплитуд колебаний кровотока у животных при введении лираглутида на фоне экспериментального диабета, (Ме (Q25; Q75))

Показатели	Контроль (n=20)	Группа сравнения (диабет) (n=20)	Опытная группа (диабет + лираглутид 0,2 мг/кг/сутки) (n=10)	Опытная группа (диабет + лираглутид 0,4 мг/кг/сутки) (n=20)
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед.	17,7 (14,0; 20,0)	9,5 (8,5; 10,9) $p_1=0,002$	11,7 (7,8; 12,5) $p_1=0,017$ $p_2=0,438$	18,3 (12,8; 23,5) $p_1=0,583$ $p_2=0,001$ $p_3=0,003$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед.	11,2 (10,3; 14,3)	10,0 (7,7; 11,3) $p_1=0,043$	13,2 (8,6; 13,9) $p_1=0,859$ $p_2=0,095$	9,7 (7,2; 12,3) $p_1=0,074$ $p_2=0,785$ $p_3=0,180$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед.	10,3 (9,9; 10,5)	10,3 (8,0; 12,2) $p_1=0,905$	9,4 (8,5; 13,9) $p_1=0,929$ $p_2=0,905$	9,2 (5,8; 11,5) $p_1=0,303$ $p_2=0,265$ $p_3=0,319$

Примечание: p_1 — уровень значимости по сравнению с контролем, p_2 — уровень значимости относительно группы сравнения, p_3 — уровень значимости по сравнению с дозой лираглутида 0,2 мг/кг/сутки.

С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-грамм установлено, что снижение кровотока в группе животных с аллоксановой инсулиновой недостаточностью сопровождалось перераспределением вклада активных механизмов модуляции микроциркуляции. Нормированные амплитуды эндотелиальных и нейрогенных колебаний на 42-е сутки эксперимента были достоверно ниже контрольных значений. Значения амплитуды миогенных колебаний статистически значимо не изменялись (таблица).

Установлено также, что восстановление показателя перфузии у животных опытной группы №1, у которых лираглутид применяли в дозировке 0,2 мг/кг/сутки, происходило преимущественно за счет увеличения амплитуд эндотелиальных колебаний на 23,2% ($p=0,438$) по отношению к группе сравнения. Нейрогенные колебания при использовании указанной дозировки не имели статистической разницы с контрольной группой. Наряду с этим при использовании дозировки 0,4 мг/кг/сутки амплитуда эндотелиальных колебаний у животных опытной группы №2 увеличивалась относительно группы сравнения на 92,6% ($p=0,001$).

При сравнении опытных групп между собой выявлено, что при использовании лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки показатель перфузии кожи тыльной поверхности стопы у крыс с аллоксановой недостаточностью инсулина на 7% ($p=0,012$) выше, чем при использовании дозировки лираглутида 0,2 мг/кг/сутки (рис. 2). При этом амплитуды эндотелиальных осцилляций также статистически значимо выше в группе животных с большей дозировкой препарата, а амплитуды нейрогенных колебаний не имели существенной разницы между опытными группами с разной дозировкой препарата (таблица).

Таким образом, полученные данные подтверждают то, что курсовое введение лираглутида с 21-х суток эксперимента в дозировке 0,2 мг/кг/сутки значительно улучшает перфузию кожи тыльной поверхности стопы, преимущественно за счет стимуляции эндотелий-зависимой вазодилатации и снижения нейрогенного тонуса прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Курсовое введение лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг/сутки наиболее эффективно корректирует развитие микроциркуляторных нарушений у белых крыс с аллоксановым диабетом, что проявляется большей степенью увеличения перфузии кожи тыльной поверхности стопы и эндоте-

лий-зависимой вазодилатации по сравнению с курсом введения меньшей дозы.

Обсуждение. В ходе эксперимента с помощью ЛДФ обнаружено, что введение аллоксана приводит к статистически значимому снижению перфузионного показателя, а также нормированных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний на 42-е сутки эксперимента. Это согласуется с данными предыдущих исследований, свидетельствующих о том, что редукция тканевого кровотока при аллоксановой недостаточности инсулина ассоциирована со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса [12].

Целостность и функция эндотелия имеют решающее значение для тонической регуляции кровотока, в первую очередь за счет высвобождения сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, которые изменяют просвет сосудов, что определяет локальный сосудистый тонус в каждом сегменте. Нарушение эндотелий-зависимой релаксации является характерной клинической особенностью эндотелиальной дисфункции, которая наблюдалась в экспериментальных моделях сахарного диабета [13].

Альтернирующее влияние на эндотелий оказывает хроническая гипергликемия, важным механизмом которой является активация протеинкиназы C, что приводит к запуску многочисленных внутриклеточных сигнальных механизмов, которые вызывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов, подавляя активность растворимой гуанилатциклазы — фермента, с помощью которого NO реализует свои эффекты, в частности вазорелаксацию [14]. При этом важную роль в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета занимает активации окислительного стресса — дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов, приводящий к накоплению высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления, что, в свою очередь, ведет к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [15].

Результаты клинических исследований ангиопротекторного действия лираглутида в настоящее время продемонстрированы только у пациентов со вторым типом сахарного диабета и не являются однозначными. Так, было обнаружено улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с сахарным диабетом II типа под влиянием лираглутида [9]. Данные других авторов указывают на то, что терапия лираглутидом не оказывает существенного влияния

ни на коронарную, ни на периферическую микрососудистую функцию у пациентов с сахарным диабетом II типа [16]. Противоречивость приведенных литературных данных обуславливает необходимость дальнейших исследований характера и механизмов ангиопротекторных эффектов лираглутида при диабете.

В экспериментах *in vitro* продемонстрированы определенные биологические эффекты, возникающие в результате влияния ГПП-1 на эндотелий сосудов. Так, воздействие лираглутидом на эндотелиальные клетки приводит к увеличению продукции NO и значимому снижению уровня окислительного стресса [17]. Положительные эффекты влияния на эндотелий сосудов подтверждаются данными исследований *in vivo*. В частности, внутривенное введение самцам крыс нативного ГПП-1 в течение 2 ч сопровождалось значимым улучшением микроциркуляции, подтвержденное ультразвуковым методом [18], что указывает на наличие непосредственного воздействия инкретинов на сосудистый тонус за счет индукции эндотелий-зависимой вазодилатации. Следует отметить, что на модели артериальной гипертензии у мышей аналоги глюкагоноподобного пептида снижают артериальное давление и оказывают эндотелий-протекторное действие независимо от уровня гликемии [18]. Следовательно, выявленные в ходе настоящего исследования положительные эффекты лираглутида на микроциркуляцию могут быть связаны с нормализацией углеводного обмена, что предотвращает дальнейшую альтерацию эндотелиальных клеток [17], либо с прямым эндотелий-протекторным действием данного препарата [18].

Согласно полученным данным, эффект лираглутида на перфузию микроциркуляторного русла зависит от дозы. Зависимость от дозы лираглутида также характерна для процесса восстановления амплитуды эндотелиальных колебаний и не характерна для нейрогенных колебаний, что указывает на чувствительность механизма эндотелий-зависимой дилатации к концентрации в кровотоке аналога ГПП-1. Следует отметить, что повышение амплитуды эндотелиальных колебаний указывает на увеличение продукции эндотелиоцитами эндогенного вазодилатора — оксида азота [19]. С одной стороны, это может быть обусловлено непосредственным влиянием лираглутида на эндотелий-зависимую дилатацию (увеличение прямого дилатирующего эффекта с увеличением дозы), с другой — большой эффект дозировки 0,4 мг/кг/сутки ассоциирован с полной нормализацией углеводного обмена, что предполагает выраженное уменьшение альтерации эндотелия гипергликемией. Ранее продемонстрированные результаты свидетельствуют о том, что лираглутид при применении в двух дозировках — 0,2 и 0,4 мг/кг/сутки — повышает сниженную концентрацию метаболитов оксида азота у крыс с сахарным диабетом. Это может расцениваться как восстановление продукции этого вазодилатора [11]. Показано, что лираглутид в определенных дозировках способен оказывать различное влияние на показатели углеводного обмена и липидный профиль. Однако значимых различий интенсивности повышения сывороточной концентрации метаболитов NO у крыс с сахарным диабетом при использовании указанных дозировок авторы не обнаружили. Следует отметить, что концентрация метаболитов NO в сыровотке представляет собой результирующую активность разных изоформ NO-синтазы и не коррелирует непосредственно с эн-

дотелий-зависимой вазодилатацией. В частности, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы развивающаяся дисфункция эндотелия ассоциирована с повышением уровня нитритов в кровотоке за счет активности индуцибельной формы NO-синтазы [20]. Таким образом, представленные результаты настоящего исследования уточняют характер реакций нитроксидэргической системы на введение лираглутида и указывают на зависимость активации эндотелиальной изоформы NO-синтазы от используемой дозировки.

Заключение. Результаты исследования позволяют заключить, что курс введения лираглутида вызывает восстановление микроциркуляции у крыс с аллоксановым диабетом дозозависимым образом, повышая перфузию кожи тыльной поверхности стопы относительно группы сравнения на 26% при использовании дозы 0,2 мг/кг и на 34% — при применении дозы 0,4 мг/кг. Нормализация микроциркуляции под действием лираглутида осуществляется за счет стимуляции эндотелий-зависимой вазодилатации и снижения тонуса прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Зависимость эффекта от дозировки лираглутида определяется различной интенсивностью восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации. Между тем восстановление нейрогенного тонуса одинаково выражено при использовании указанных дозировок.

Полученные данные, характеризующие эндотелий-протекторные эффекты лираглутида, подтверждают целесообразность его применения у пациентов с сахарным диабетом для предотвращения развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

References (Литература)

1. Dedov I, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus* 2017; 20 (1): 13–41. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2017; 20 (1): 13–41).
2. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 57.
3. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26 (2): 25–32.
4. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, et al. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia* 2019; 62 (4): 633–43.
5. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin* 2019; 40 (1): 1–8.
6. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. sites and mechanisms. *Circulation* 2002; (105): 576–82.
7. Zhang X, Shao F, Zhu L, et al. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized

controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19 (1): 58.

8. Dimitrios P, Michael D, Vasilios K. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16 (4): 313–26.

9. Simanenкова AV, Makarova MN, Vasina LV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist diminishes endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Regional blood circulation and microcirculation* 2018; 17 (2): 57–63. Russian (Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 уменьшает дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2018; 17 (2): 57–63).

10. Buxtiyarova IP, Drogovoz SM, Shhekina EG. Investigation of the hypoglycemic properties of raleukin on a model of alloxan diabetes in rats. *Vestnik Kaz NMU* 2014; (4): 301–4. Russian (Бухтиярова И. П., Дроговоз С. М., Щекина Е. Г. Исследование гипогликемических свойств ралейкина на модели аллоксанового диабета у крыс. Вестник КазНМУ 2014; (4): 301–4).

11. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Liraglutide protects cardiac function in diabetic rats through the PPAR α . *Biosci Rep* 2018; 38 (2): BSR20180059.

12. Ivanov AN, Antipova ON, Savkina AA, et al. Effect of liraglutide on microcirculation in rats with experimental diabetes mellitus associated with absolute insulin deficiency. *Regional hemodynamics and microcirculation* 2020; 19 (4): 61–9. Russian (Иванов А. Н., Антипова О. Н., Савкина А. А. и др. Влияние лираглутида на микроциркуляцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, сопровождающимся абсолютной недостаточностью инсулина. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2020; 19 (4): 61–9).

13. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Sonobe T, et al. Liraglutide treatment improves the coronary microcirculation in insulin

resistant Zucker obese rats on a high salt diet. *Cardiovasc Diabetol* 2020; (19): 24.

14. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology* 2020; 66 (1): 47–55. Russian (Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии 2020; 66 (1): 47–55).

15. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The role of oxidative stress in the development of diabetes mellitus and its complications. *J Diabetes Res* 2019; (5): 4189813.

16. Faber R, Zander M, Pena A, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes — a randomized, single-blinded, cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; (14): 41.

17. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE) — induced upregulation of VCAM-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; (391): 1405–8.

18. Chai W, Dong Z, Wang N, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes* 2012; (62): 888–96.

19. Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: A guide for doctors*. Moscow: Medicina, 2005; 256 p. Russian (Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005; 256 с.).

20. Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, et al. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional blood circulation and microcirculation* 2014; 13 (4): 4–11. Russian (Иванов А. Н., Гречихин А. А., Норкин И. А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014; 13 (4): 4–11).

УДК 616.517-02-092 (048.8)

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРОМБОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ АДГЕЗИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПРИ ПСОРИАЗЕ

Н. В. Шерстенников — ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, студент; **С. Л. Кашутин** — ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук; **А. К. Шерстенникова** — ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры нормальной физиологии, кандидат медицинских наук; **О. В. Калмин** — ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, заведующий кафедрой анатомии, профессор, доктор медицинских наук; **В. И. Николаев** — ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук.

FEATURES OF INTERCELLULAR INTERACTION OF PLATELETS AND NEUTROPHILS EXPRESSING ADHESION MOLECULES IN PSORIASIS

N. V. Sherstennikov — Northern State Medical University, Student; **S. L. Kashutin** — Northern State Medical University, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, DSc; **A. K. Sherstennikova** — Northern State Medical University, Associate Professor of Department of Normal Physiology, PhD; **O. V. Kalmin** — Penza State University, Medical Institute, Head of Department of Human Anatomy, Professor, DSc; **V. I. Nikolaev** — North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, DSc.

Дата поступления — 13.03.2021 г.

Дата принятия в печать — 26.05.2021 г.

Шерстенников Н. В., Кашутин С. Л., Шерстенникова А. К., Калмин О. В., Николаев В. И. Особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, при псориазе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (2): 236–240.

Цель: определить особенности межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы, у пациентов, страдающих псориазом. **Материал и методы.** Обследованы 82 пациента в возрасте от 20 до 60 лет, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет. Изучение спектра молекул адгезии на нейтрофилах проводили методом иммунофенотипирования на проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител. Величину нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов определяли по методике, предложенной Ю. А. Витковским и соавт. (2006). **Результаты.** У больных псориазом по сравнению с группой контроля было выявлено низкое содержание межклеточных контактов нейтрофилов с тромбоцитами. Установлены низкие показатели нейтрофило-тромбоцитарных коагрегатов, образованных нейтрофилами с тремя, четырьмя, пятью сегментами в ядре. Формирование коагрегатов статистически