

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Поздеева Анна Сергеевна

**ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ  
ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1  
ПРИ СОЧЕТАНИИ ОЖИРЕНИЯ И ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ**

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология  
3.3.3. – Патологическая физиология

Доклад по результатам научно – квалифицированной работы

Научные руководители:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Ваизова Ольга Евгеньевна  
Доктор медицинских наук  
Першина Ольга Викторовна

**Актуальность темы:**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин смертности по всему миру, приводящая к существенному экономическому и социальному ущербу. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет являться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. ХОБЛ является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. По данным Международной диабетической федерации, ни сигаретный дым, ни ХОБЛ не являются каноническими факторами риска развития метаболического синдрома (или ожирения) и наоборот, и что нет четких механистических данных о причинно-следственной связи между этими заболеваниями. Однако клинические данные свидетельствуют о связи ХОБЛ и ожирением. В настоящее время выяснено, что до 50% пациентов с ХОБЛ имеют ожирение как сопутствующую патологию. Такие пациенты имеют более тяжелое течение ХОБЛ, требуют больших доз глюкокортикоидов. Патогенетическая терапия у данной категории пациентов должна быть направлена на коррекцию, в том числе, метаболических нарушений, в силу того, что в легких обнаружены рецепторы к инсулину. Контроль за метаболизмом инсулина осуществляет глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), поэтому не исключается, что в коррекции ХОБЛ на фоне метаболических нарушений будут эффективны ГПП-1 и его аналоги. Нарушения секреции ГПП-1, в настоящее время, рассматривается как один из ключевых факторов развития СД типа 2. Также известны внепанкреатические эффекты ГПП-1, в частности кардиопротекторное, нейропротекторное и противовоспалительное действие, механизмы которых до конца не изучены. Нарушение ангиогенеза и функций микрососудистого русла является важным патогенетическим фактором как при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 (СД 2), так при ХОБЛ. Одним из перспективных направлений терапии сосудистых нарушений и влияния на ангиогенез при патологии следует считать влияние на эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК). Доказано, что ЭПК играют защитную роль при ХОБЛ и ожирении за счет их способности восстанавливать функцию эндотелия поврежденных тканей. В качестве возможного средства, способного оказать прямое или опосредованное влияние на эндотелиальные клетки и их предшественники, может выступать ГПП-1. Актуальность направления подчеркивает тот факт, что основные группы лекарственных средств для лечения ХОБЛ ( $\beta$ 2-адреномиметики, м-холиноблокаторы, ингаляционные глюкокортикостероиды) не способны стимулировать регенерацию легочной ткани и восстанавливать функции эндотелия микрососудистого .

**Цель исследования:** изучить влияние ГПП-1 на формирование эмфиземы, выявить механизмы его действия при сочетании ожирения и эмфиземы легких.

**Задачи исследования:**

1. Изучить действие глюкагоноподобного пептида 1 на развитие биохимических изменений в сыворотке при моделировании эмфиземы легких на фоне развития ожирения.

2. Изучить влияние глюкагоноподобного пептида 1 на развитие гистопатологических изменений в легких при моделировании эмфиземы легких на фоне развития ожирения.
3. Исследовать действие глюкагоноподобного пептида 1 на эндотелиальные клетки, их предшественники, перициты и сосудистые гладкомышечные клетки при сочетанном воздействии ожирения и эмфиземы.
4. Изучить *in vitro* свойства предшественников эндотелиальных клеток (клональная активность, потенциал к самоподдержанию) легких мышей с эмфиземой легких и ожирением, леченных и нелеченных глюкагоноподобным пептидом 1.

### **Выводы**

В результате исследования были получены следующие результаты :

1. При моделировании сочетанного воздействия ожирения и эмфиземы легких глюкагоноподобный пептид 1 препятствует нарушению метаболизма глюкозы, определяемого по глюкозотолерантному тесту, и нарушениям со стороны липидного обмена: снижает уровень липопротеидов низкой плотности и увеличивает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.
2. Курсовое введение глюкагоноподобного пептида 1 при сочетанной патологии ожирения и эмфиземе легких уменьшает разрушение межальвеолярных перегородок и сокращает площадь эмфиземы.
3. Глюкагоноподобный пептид 1 при сочетанной патологии увеличивает в легочной паренхиме экспрессию маркера эндотелиальных клеток CD31 и количество клеток, экспрессирующих инсулин, не влияет на содержание клеток, экспрессирующих пан-цитокератин и альфа1-антитрипсин.
4. Курсовое введение глюкагоноподобного пептида 1 позитивно влияет на содержание эндотелиальных прогениторных клеток легких, костного мозга и периферической крови, нарушенные при сочетанной патологии ожирения и эмфиземе, и не влияет на их содержание в поджелудочной железе. Кроме того, глюкагоноподобный пептид 1 нормализует содержание перицитов и сосудистых гладкомышечных клеток в легких, костном мозге, периферической крови и поджелудочной железе.
5. При моделировании при сочетанной патологии глюкагоноподобный пептид 1 снижает рекрутинг клеток-предшественников ангиогенеза и эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в поврежденную легочную ткань.
6. Моделирование сочетанной патологии (ожирение и эмфизема легких) увеличивает количество CD31+ эндотелиальных клеток легких в состоянии апоптоза и снижает их пролиферативную активность. ГПП 1 *in vivo* и *in vitro* препятствует апоптозу CD31+ эндотелиальных клеток легких мышей с ожирением и эмфиземой и увеличивает количество пролиферирующих CD31+ эндотелиальных клеток легких.