

Обезболивающая и терапевтическая эффективность Семаглутида при диабетической полинейропатии

Реферативный перевод

Источник: Cells 2024, 13, 1857. <https://doi.org/10.3390/cells13221857>

Sing-Ong Lee, Yaswanth Kuthati, Wei-Hsiu Huang, Chih-Shung Wong

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — это хроническое поражение нервных волокон на фоне повышенного уровня глюкозы в крови, которое диагностируется у 30–50 % пациентов с диабетом. Клиническая картина этого грозного осложнения диабета представляет собой сочетание различных форм нейропатической боли (НБ), ассоциированных с функциональной и структурной патологией, преимущественно, стоп и ног. При ДПН часто наблюдаются аллодиния (болевого ответ на безболезненный раздражитель), гипералгезия (повышенная чувствительность к боли), жжение, онемение, покалывание, эпизоды острой боли. И все эти проявления ДПН имеют неприятную тенденцию усиливаться в ночное время, нарушая сон и негативно влияя на качество жизни [1]. К препаратам первой линии для лечения НБ относятся трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин. Препаратами второй линии являются трамадол или местный лидокаин, а опиоиды, в частности морфин, это вариант третьей линии терапии [1]. Но результаты недавних доклинических и клинических исследований поставили под сомнение целесообразность применения опиоидных анальгетиков при лечении НБ [2]. Хотя морфин и другие опиоиды остаются «золотым стандартом» для купирования острой боли, их эффективность в лечении хронических болевых синдромов, таких как диабетическая нейропатия,

ограничена [2]. Снижение количества опиоидных рецепторов или нарушение связи μ -опиоидного рецептора с G-белком снижает антиноцицептивную эффективность морфина в доклинических и клинических моделях боли при ДПН [3–6]. Аналогичным образом, в дорсальном роге спинного мозга животных, на фоне ДПН, наблюдается значительно сниженная плотность опиоидных рецепторов [7].

На сегодняшний день существует необходимость поиска средств для эффективного и безопасного обезболивания при ДПН. Известный факт, что открытие нового лекарственного препарата — это дорогостоящий и длительный процесс, оцениваемый в сумму до 3 млрд долларов, а среднее время разработки одного препарата составляет 15 лет. По оценкам разработчиков, более 90 % потенциальных лекарственных молекул не выходят на рынок по причине недостаточной эффективности или неблагоприятного профиля безопасности [8]. Следовательно, расширение показаний у лекарственных препаратов, которые уже заняли свою терапевтическую нишу, является высокоэффективной стратегией.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) широко используются для лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения. ГПП-1 (7-36) NH₂ — амидированный пептид, состоящий из 30 аминокислот, является основной формой ГПП-1, которая образуется в результате расщепления проглюкагона в кишечных L-клетках [9, 10]. ГПП-1 реализует свое действие путем контакта с рецепторами, связанными

ми с G-белками (GPCR или 7ТМ-рецепторы), которые образуют самое крупное семейство мембранных рецепторов, отвечающих за передачу внешних сигналов (гормонов, нейромедиаторов и др.) внутрь клетки. ГПП-1 известен своими многочисленными метаболическими функциями: это помощь в глюкозозависимой секреции инсулина [11], снижение чувства голода [12], замедление опорожнения желудка [13], стимуляция пролиферации β -клеток [14], повышение натриуретической и диуретической активности [15] и помощь в засыпании [16]. ГПП-1 также обладает нейропротекторными и кардиопротекторными свойствами, включая антиапоптотические [17] и противовоспалительные эффекты [18], положительно влияет на память, обучение и вкусовые предпочтения [19, 20]. Благоприятное воздействие ГПП-1 на центральную нервную систему подтверждается на экспериментальных моделях инсульта, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза [21–23]. В ходе исследований на животных было продемонстрировано наличие рецепторов ГПП-1 в периферической и центральной нервной системе [24]. Например, рецепторы ГПП-1 экспрессируются астроцитами и микроглией [25, 26]. Показано, что активация этих рецепторов в глиальных клетках оказывает нейропротекторное действие, включая снижение нейровоспаления и ускорение восстановления поврежденных нервов. Из этих данных можно сделать вывод, что активность ГПП-1 в астроцитах и микроглии является перспективным терапевтическим подходом для купирования НБ и лечения нейродегенеративных заболеваний [25, 26].

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что активация микроглиальных клеток имеет решающее значение в усилении НБ при ДНП [27]. Вклад окислительного стресса в патогенез ДНП также имеет обширную доказательную базу [28]. Чрезмерное образование свободных радикалов и некорректность антиоксидантных защитных механизмов приводит к повышению уровня внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), вызывая нейродегенерацию и усиливая чувствительность к боли [29, 30]. Ингибирование образования АФК является более эффективным методом снижения окислительного стресса, чем просто нейтрализация свободных радикалов. Сигнальный путь Nrf2 и Keap1 является ключевым механизмом защиты клеток от окислительного и воспалительного стресса, способствуя синтезу антиоксидантных и детоксицирующих ферментов. В настоящее время исследователи признают многогранные функции ГПП-1, выходящие за рамки регуляции глюкозы, во многих тканях и органах, включая мозг, почки и сердце. ГПП-1 и агони-

сты рецептора ГПП-1 подтверждают свою эффективность и в лечении ряда хронических заболеваний, в частности диабета и его осложнений, благодаря антиоксидантным механизмам сигнального пути Nrf2 [31].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут уменьшать НБ при ДНП за счет активации спинальных рецепторов ГПП-1, снижения окислительного стресса и улучшения качества сна. Так как ранее доклинические исследования эффективности агониста рецепторов ГПП-1 Семаглутида для лечения НБ при ДНП не проводились, то главной целью представленного эксперимента была оценка обезболивающей эффективности Семаглутида на лабораторной модели ДНП.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для индукции диабета у самцов лабораторных крыс породы Вистар использовали однократную внутривенную инъекцию вещества, токсичного для бета-клеток поджелудочной железы млекопитающих, стрептозоцина (STZ) в дозировке 60 мг/кг массы тела в 0,01 М цитратном буфере, рН 4,5. Контрольной группе животных вводили только 0,01 М цитратный буфер. Кровь для исследований брали из хвостовой вены через 4 недели после инъекции STZ. Диабет диагностировали по уровню глюкозы в крови более 250 мг/дл. В эксперимент были включены 40 особей в возрасте 7 недель с приблизительным весом 300–350 г, разделенные на 4 группы:

- 1 группа — контрольная, без диабета;
- 2 группа — диабет-индуцированная, получавшая равный объем изотонического раствора без препарата;
- 3 группа — диабет-индуцированная, получавшая Семаглутид per os в дозе 1,44 мг/кг (СЕМА 1х);
- 4 группа — диабет-индуцированная, получавшая Семаглутид per os в дозе 2,88 мг/кг (СЕМА 2х).

Терапию начинали через 4 недели после инъекции STZ, препарат вводился 1 раз в день с 4 по 8 неделю, то есть курс лечения длился 4 недели. Каждую неделю во всех группах осуществляли забор сыворотки и определение уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), конечных продуктов гликирования (AGE) и медиаторов воспаления (цитокинов) с помощью методов иммуноферментного анализа (ИФА).

Перед введением препаратов в качестве контрольных значений определяли массу тела, пороги болевой чувствительности лап, термическую латентность, брали образцы крови и оценивали показатели функционирования опорно-двигательного аппарата. Животные были обеспечены пищей и водой, содержались в одиночных клетках в 12-часовом цикле свет / темнота. Для эксперимента был выбран пероральный прием Семаглутида один раз в день в дозах

1x и 2x путем пересчета обычной дозы для человека на дозу для животных, где 1x эквивалентно 14 мг одной пероральной таблетке для человека, а 2x — 28 мг. Выбор именно такой лекарственной формы был обусловлен тем, что предыдущие исследования показали, что пероральная доза 14 мг для человека имеет сопоставимую или превосходящую эффективность и аналогичную переносимость по сравнению с инъекционной формой [32]. Необходимо отметить, что пероральные формы могут повысить удобство, приемлемость и приверженность терапии агонистами рецепторов ГПП-1, предлагая альтернативу для достижения целевых показателей гликемии, особенно у пациентов, которые не решаются применять инъекционные препараты [33]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что пациенты с диабетом 2 типа предпочитают пероральный Семаглутид инъекционным версиям других агонистов ГПП-1 [34, 35].

АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Оценка механической аллодинии.* Чувствительность подошвенной поверхности к тактильным стимулам определяли с помощью автоматизированного динамического подошвенного анестезиометра (Ugo Basile, Comerio, Италия). Реакцию отдергивания лапы вызывали, прикладывая возрастающую силу с помощью тупого металлического наконечника (диаметром 0,5 мм) к центру подошвенной поверхности задней лапы. Сила надавливания стартовала ниже порога обнаружения, затем постепенно увеличивалась от 1 г до 50 г с шагом в 1 г в течение 20 с и оставалась на уровне 50 г еще 10 с. Тактильный порог трактовали как силу, необходимую для рефлекторного отдергивания задней лапы, и регистрировали как среднее значение трех измерений, проведенных с интервалом в одну минуту.

2. *Измерение термической гипералгезии.* Термическую гипералгезию определяли с помощью аппарата для измерения лучистого тепла (7371; Ugo Basile, Comerio, Италия; инфракрасный режим 80). Клетку с животным помещали на стеклянную пластину над аппаратом для подошвенного тестирования, располагая подвижный источник болевого тепла непосредственно под поверхностью задней лапы. При включении устройство посылало постоянный поток инфракрасного тепла на подошвенную поверхность. Это вызывало явный рефлекс отдергивания лапы, который останавливал автоматический таймер, основанный на отражении инфракрасного излучения. Задние лапы тестировали попеременно, выдерживая 5-минутный интервал между последовательными тестами, и усредняли измерения латентности для каждой задней лапы по трем испытаниям

в каждой тестовой сессии. Базовый пороговый уровень составлял от 8 до 10 секунд у нормальных крыс, при этом для предотвращения повреждения тканей было установлено пороговое значение в 22 секунды.

3. *Биохимические анализы.* После четырех недель лечения Семаглутидом крысы подвергались ночному голоданию, после чего из ретроорбитального сплетения брали образцы крови с помощью стеклянных капилляров. Крови давали свернуться, а сыворотку отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 мин. Измеряли уровень общего холестерина (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и свободные жирные кислоты (СЖК).

4. *Количественное определение конечных продуктов гликирования (AGEs)* в плазме крови, пунктированной из области сердца через 4 недели медикаментозного лечения, осуществлялось с использованием метода ИФА.

5. *Измерение уровня провоспалительных цитокинов* в гомогенатах дорсального рога методом ИФА.

6. *Иммуногистохимический анализ* для визуализации расположения антигенов в тканевых срезах.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистически термические и механические реакции были рассчитаны относительно средних значений исходного уровня и проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA). Были проведены множественные апостериорные сравнения с использованием критерия наименьшей значимой разницы (LSD). Для всех статистических сравнений использовали 95 % доверительный интервал, указывая ошибку как стандартную ошибку среднего значения.

Все количественные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Все графические изображения и статистические результаты получены с использованием программы GraphPad Prism версии 6.01. Для статистических расчетов применялся двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в сочетании с критерием множественных сравнений Холма-Сидака. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семаглутид повышает порог механической и термической чувствительности

Порог механического отдергивания лапы и латентность термического отдергивания лапы были снижены у диабет-индуцированных крыс примерно

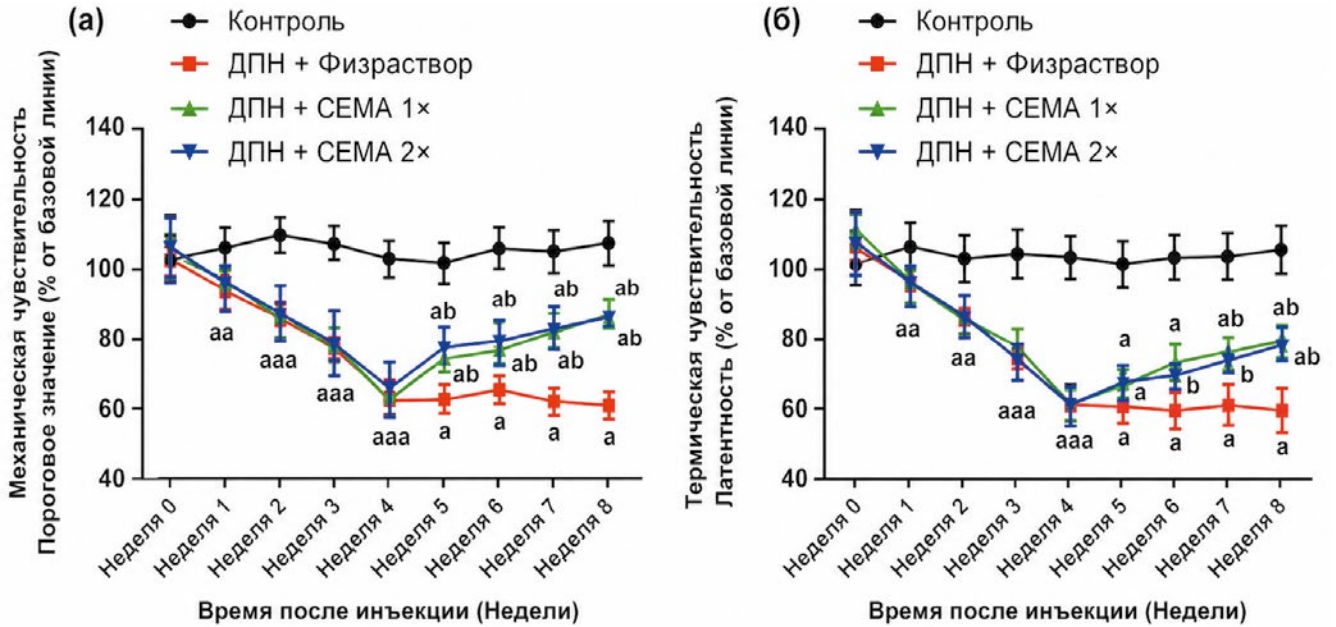


Рис. 1. Динамика показателей механической и термической чувствительности на фоне применения Семаглутида*

* (а) Средний порог механической болевой чувствительности и (б) средняя латентность термической болевой чувствительности лапы крысы были определены после однократной внутривенной инъекции стрептозоцина (STZ, 60 мг/кг). Эти показатели оценивались еженедельно после инъекции (n = 6). Контрольные крысы получали тот же объем физиологического раствора (n = 6) через 4 недели после инъекции STZ. Начиная с 4-й недели, Семаглутид (СЕМА) вводили перорально в дозе 1× (1,44 мг/кг) или 2× (2,88 мг/кг) крысам ежедневно в течение 4 недель (недели 4–8). Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (n = 6). a p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; б p < 0,05 по сравнению с диабетической полинейропатией. ДПН – диабетическая полинейропатия.

на 40 %. через четыре недели после инъекции STZ (рис. 1а, б красные кривые). На фоне перорального применения Семаглутида в течение четырех недель, с 5-й по 8-ю неделю, значительно увеличился порог механического отдергивания лапы и латентность

термического отдергивания лапы (рис. 1а, б, синие и зеленые кривые). Наблюдается увеличение порога механического отдергивания лапы на 25 % и увеличение латентности термического отдергивания лапы на 18 % уже в течение четвертой недели терапии

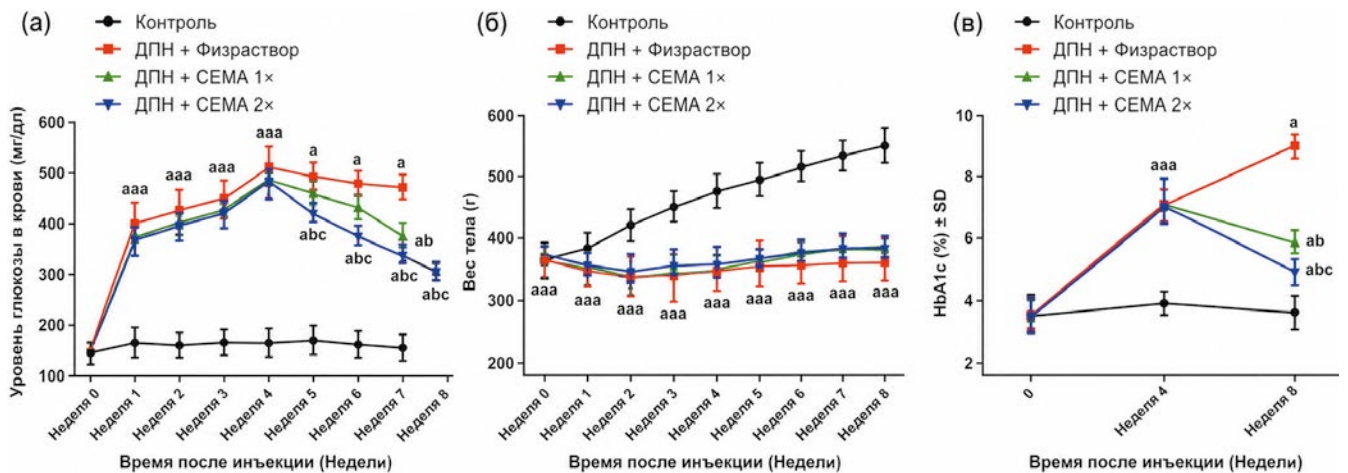


Рис. 2. Уровень глюкозы, изменение массы тела и уровень гликированного гемоглобина на фоне применения Семаглутида

(а) Концентрация глюкозы в крови (мг/дл) (б) Изменения массы тела и (с) уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), измеренные в разные недели после однократной инъекции стрептозоцина (STZ) (60 мг/кг внутривенно). Крысы контрольной группы получали тот же объем физиологического раствора (n = 6). Через 4 недели после инъекции STZ крысам ежедневно в течение 4 недель (4–8 недели) вводили Семаглутид (СЕМА) в дозе 1× (1,44 мг/кг) или 2× (2,88 мг/кг). Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка (SD) среднего (n = 6). a p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; б p < 0,05 по сравнению с группой STZ-ДПН (ДПН — диабетическая полинейропатия); с p < 0,05 по сравнению с группой ДПН + СЕМА 1×.

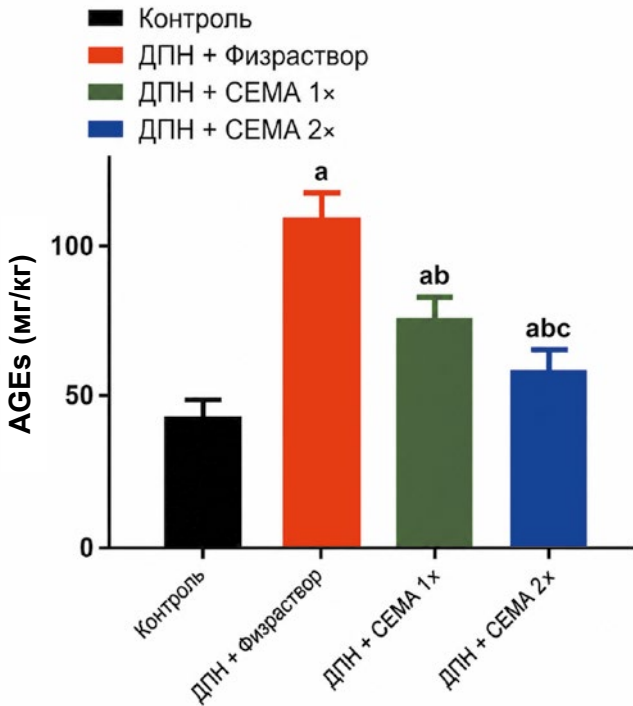


Рис. 3. Уровень конечных продуктов гликирования*

* Плазменные уровни конечных продуктов гликирования (AGEs) у диабет-индуцированных крыс оценивали через 4 недели после введения Семаглутида (СЕМА). Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (n = 6). a p < 0,05 по сравнению с контрольной группой (Sham); b p < 0,05 по сравнению с группой STZ-ДПН; c p < 0,05 по сравнению с группой ДПН + СЕМА 1×. STZ — стрептозоцин; ДПН — диабетическая полинейропатия; СЕМА 1× — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг; СЕМА 2× — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

Семаглутидом. Концентрация препарата не оказала существенного влияния на исследуемые показатели (рис. 1a, b, синие и зеленые кривые).

Семаглутид уменьшает стрептозоцин-индуцированную гипергликемию и снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) без влияния на массу тела

Через четыре недели после инъекции STZ у животных наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови (рис. 2a, красная, синяя и зеленая кривые) по сравнению с контрольной группой (рис. 2a, черная кривая). Также через четыре недели имела место существенная потеря веса, вызванная STZ (рис. 2b, красная, синяя и зеленая кривые), по сравнению с контрольной группой (рис. 2b, черная кривая). Инъекция STZ привела к резкому повышению уровня HbA1c (рис. 2c, красная, синяя и зеленая кривые) по сравнению с контрольной группой (рис. 2c, черная кривая). Двойная доза Семаглутида была значительно эффективнее в снижении уровня глюкозы, чем однократная доза (рис. 2a, синяя кривая). В течение 6–8 недель масса тела группы, получавшей Семаглутид, была больше, чем у контрольной группы, получавшей STZ, несмотря на то, что разница не была статистически значимой. Аналогично контролю уровня глюкозы, двукратная доза Семаглутида обеспечила лучшее снижение уровня HbA1c, чем однократная (рис. 2c, синяя кривая).

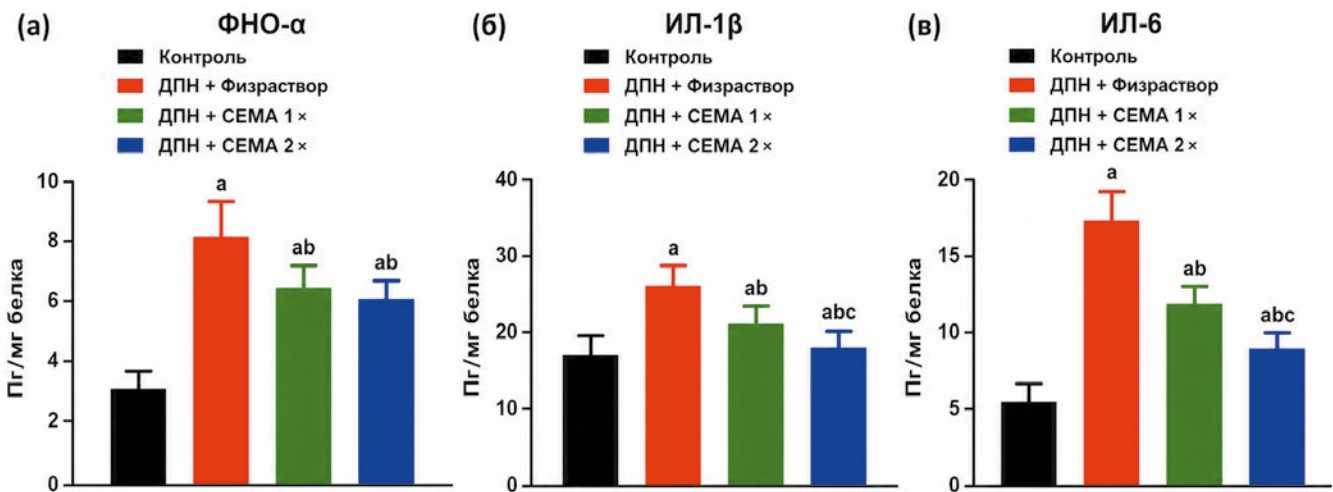


Рис. 4. Уровень маркеров воспаления*

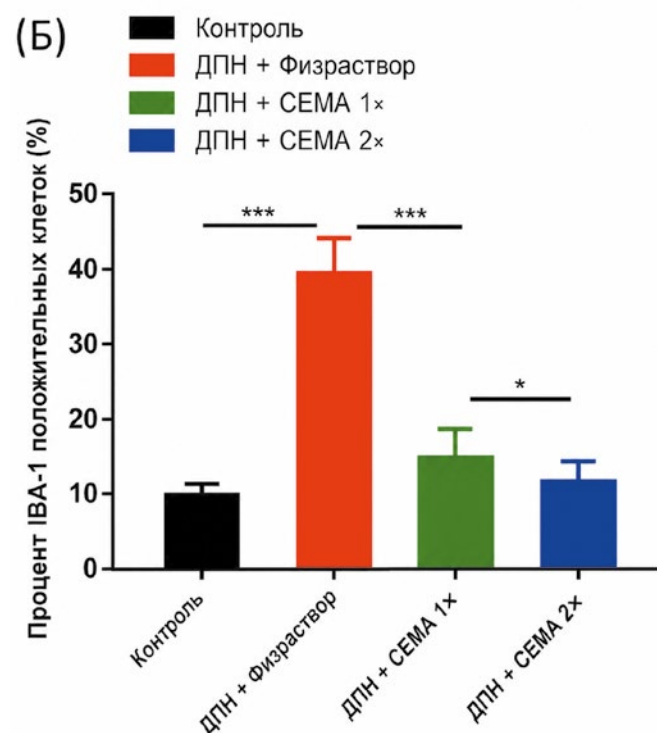
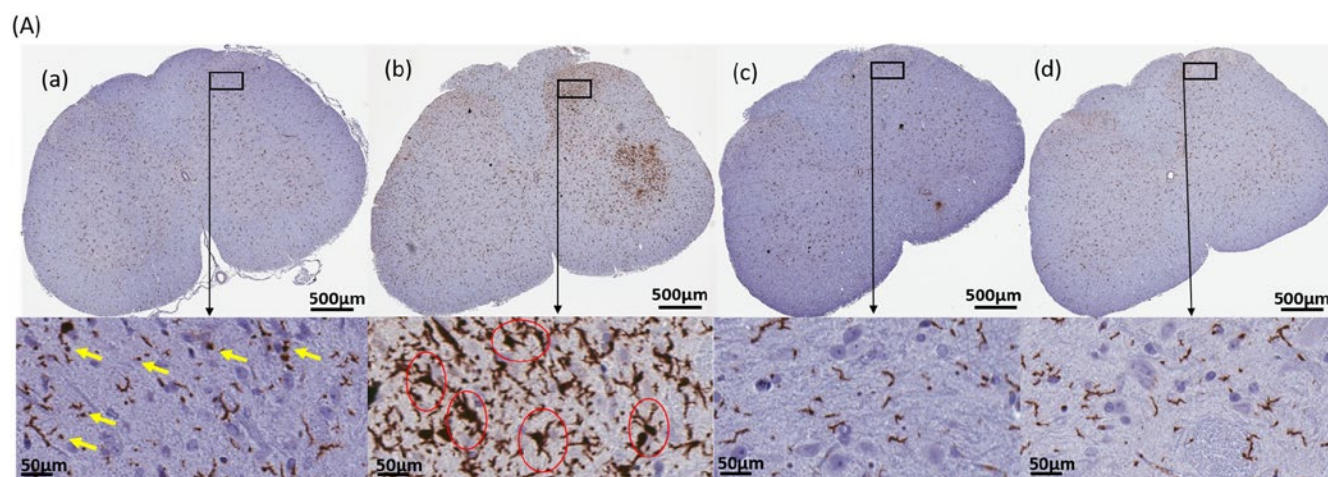
* Влияние Семаглутида (СЕМА) на уровни (a) фактора некроза опухоли-α (TNF-α), (b) интерлейкин (IL)-1β и (c) IL-6 в дорсальном роге спинного мозга крыс с диабетической полинейропатией (ДПН). Уровни IL-1β, TNF-α и IL-6 в дорсальном роге спинного мозга измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (n = 6). a p < 0,05 по сравнению с контрольной группой (Sham); b p < 0,05 по сравнению с группой STZ-ДПН (STZ – стрептозоцин); c p < 0,05 по сравнению с группой ДПН + СЕМА 1×. СЕМА 1× – СЕМА в дозе 1,44 мг/кг; СЕМА 2× – СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

Таблица. Влияние четырехнедельной терапии Семаглутидом на липидный профиль и уровень свободных жирных кислот у диабет-индуцированных крыс

Группы	ОХ (мг/дл)	ТГ (мг/дл)	ЛПВП (мг/дл)	ЛПОНП (мг/дл)	ЛПНП (мг/дл)	СЖК (ммоль/л)
Контроль	56,4 ± 1,58	93,2 ± 4,24	57,1 ± 5,16	19,2 ± 3	2,1 ± 0,1	0,60 ± 0,12
ДПН + Физраствор	68,8 ± 1,25 ^a	131,1 ± 10,3 ^a	44 ± 1,51 ^a	27,1 ± 1,9 ^a	9,4 ± 1,53 ^a	1,25 ± 0,08 ^a
ДПН + СЕМА 1×	57,4 ± 1,16 ^{ab}	109 ± 3,11 ^{ab}	45 ± 1,11 ^{ab}	18,9 ± 2,5 ^{ab}	5,7 ± 1,12 ^{ab}	0,71 ± 0,04 ^{ab}
ДПН + СЕМА 2×	52,3 ± 2,1 ^{abc}	104 ± 5,18 ^{abc}	40 ± 3,41	15,7 ± 3,4 ^{abc}	5,9 ± 1,41 ^{ab}	0,68 ± 0,03 ^{ab}

Примечание. СЕМА — Семаглутид; СЕМА 1× — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг; СЕМА 2× — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг; ДПН — диабетическая полинейропатия; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; СЖК — свободные жирные кислоты.

* Результаты представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего отклонения. Существуют значительные различия по сравнению с диабет-индуцированной группой: а $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; б $p < 0,05$ по сравнению с группой ДПН без лечения; с $p < 0,05$ по сравнению с группой ДПН + СЕМА 1×.



* (А) Через четыре недели после начала терапии Семаглутидом (СЕМА) срезы спинного мозга были зафиксированы и помечены маркером микроглиальных клеток IBA-1, после чего проведено исследование с помощью флуоресцентной микроскопии. Срезы были получены от (а) контрольных крыс, (б) крыс с диабетической полинейропатией (ДПН), (с) ДПН + СЕМА 1× и (д) ДПН + СЕМА 2×.

(В) Проведен количественный анализ активированных микроглиальных клеток. Желтые стрелки на увеличенном фрагменте рисунка (а) указывают на микроглию, демонстрирующую фенотип покоящейся разветвленной микроглии, характеризующийся небольшим клеточным телом с менее чем одним разветвляющимся отростком. Красные круги на увеличенном фрагменте рисунка (б) указывают на микроглию, демонстрирующую амёбовидную морфологию, определяемую выраженным клеточным телом и множественными разветвляющимися отростками. Звездочкой на рисунке (В) отмечена статистически значимая разница между контрольной группой, группой ДПН + Физраствор и группой ДПН + СЕМА 1,44 мг/кг; а также группой ДПН + СЕМА 1× и ДПН + СЕМА 2×. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ ($n = 6$ животных в каждой группе).

СЕМА 1× — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг;
СЕМА 2× — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

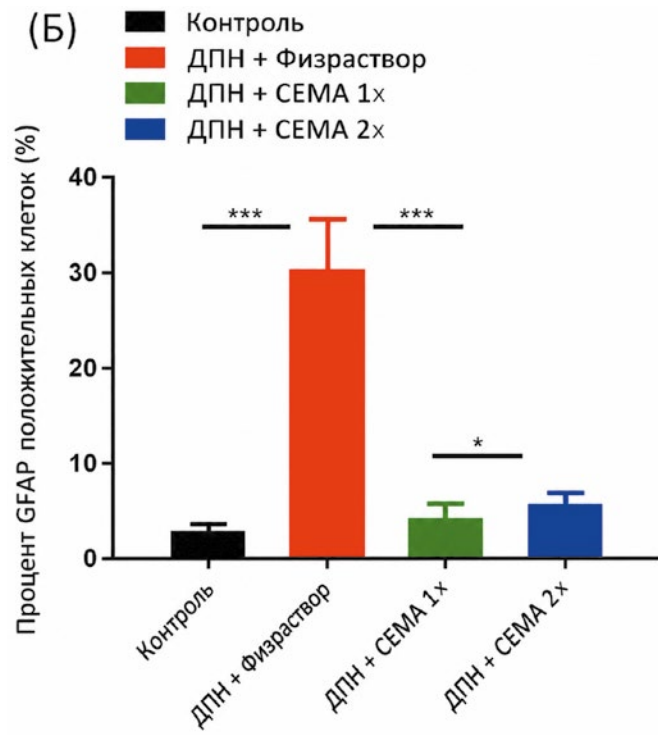
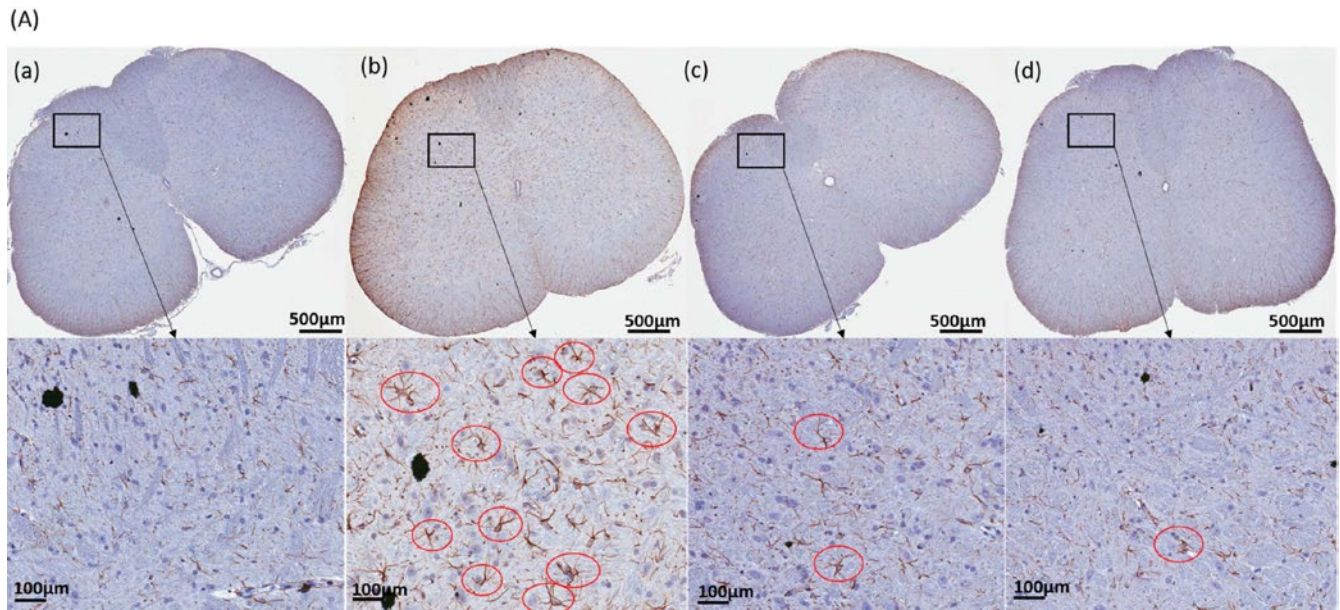
Рис. 5. Влияние Семаглутида на экспрессию микроглиальных клеток в спинном мозге диабет-индуцированных крыс *

Семаглутид снижает уровень циркулирующих конечных продуктов гликирования

Уровень конечных продуктов гликирования (AGEs) в контрольной группе составил $50 \pm 4,5$ мкг/мл. У крыс, получавших STZ, уровень AGEs был значительно повышен по сравнению с контрольной группой ($115 \pm 5,5$ мкг/мл vs $50 \pm 4,5$ мкг/мл). Важно отметить, что после терапии Семаглутидом уровень AGEs значительно ($p < 0,05$) снизился в пропорциональной зависимости от дозы ($75 \pm 4,8$ мкг/мл vs $70 \pm 4,9$ мкг/мл) (рис. 3).

Семаглутид снижает уровень экспрессии маркеров воспаления в дорсальном роге спинного мозга

Уровни молекулярных маркеров воспаления оценивались в дорсальном роге спинного мозга (рис. 4). В группе STZ-индуцированного диабета уровни всех трех маркеров, измеренные через 4 недели, были значительно повышены. Концентрации фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина (IL) — 1β и IL-6 были значительно ниже у диабет-индуцированной группы на фоне лечения Семаглутидом, по сравнению



* (А) Влияние Семаглутида (СЕМА) на окрашивание GFAP-позитивных астроглиальных клеток в спинном мозге крыс с диабетической полинейропатией (ДПН). Через четыре недели после начала терапии препаратом были сохранены срезы спинного мозга, помеченные маркером GFAP, и проанализированы с помощью флуоресцентной микроскопии. Срезы были получены от (а) контрольных крыс, (b) диабет-индуцированных крыс, (c) ДПН + СЕМА 1x и (d) ДПН + СЕМА 2x.

(В) Представлен количественный анализ активированных астроглиальных клеток. У диабет-индуцированных крыс наблюдались GFAP-позитивные клетки, характеризующиеся типичной звездчатой морфологией астроцитов, с многочисленными сложными отростками, выделенными красными кружками. СЕМА 1x и СЕМА 2x снижали астроглиоз. Звездочкой отмечена статистически значимая разница между контрольной группой, группой ДПН + Физраствор и группой ДПН + СЕМА 1,44 мг/кг, а также группой ДПН + СЕМА 1x и ДПН + СЕМА 2x. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ ($n = 6$ животных в каждой группе).

СЕМА 1x — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг; СЕМА 2x — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

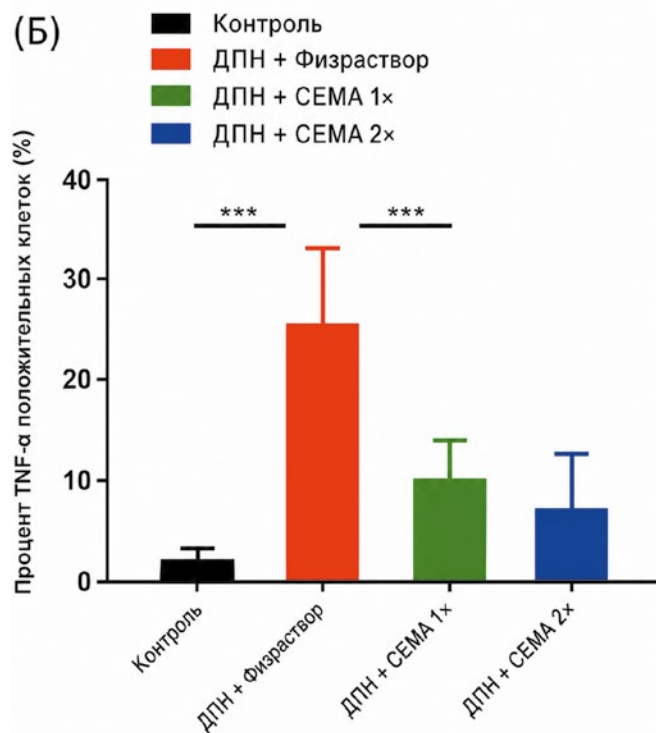
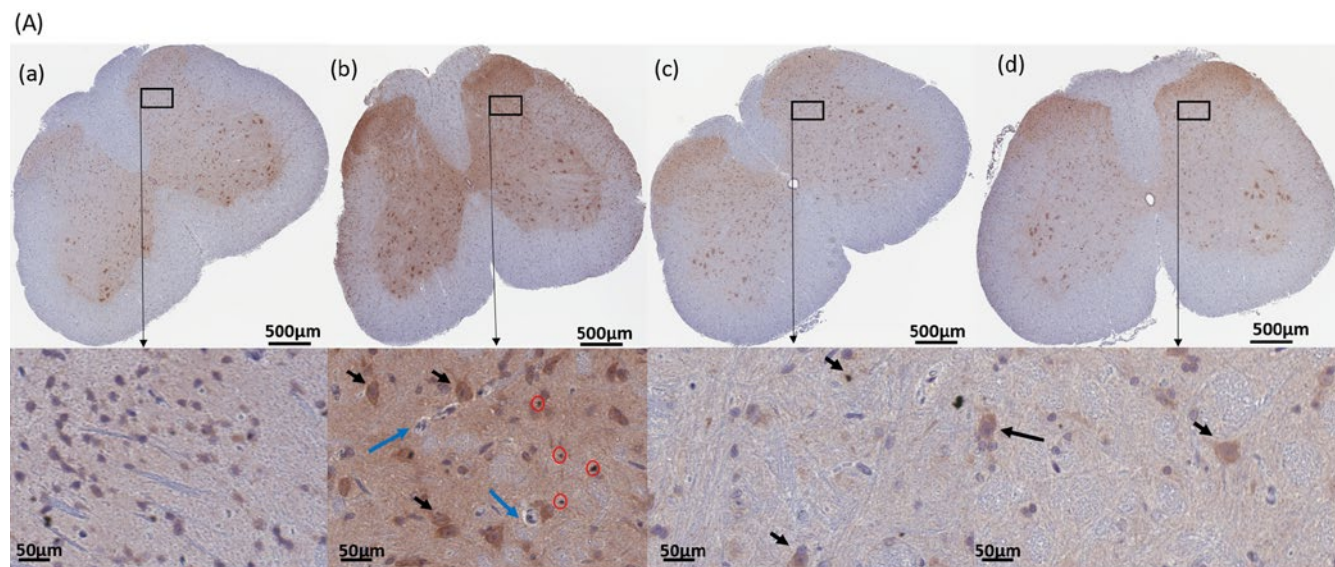
Рис. 6. Влияние Семаглутида на астроглиальные клетки в спинном мозге крыс с ДПН *

с диабет-группой без лечения. Снижение уровней воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 носило дозозависимый характер, при этом двукратная доза была более эффективной, чем однократная. Однако существенной разницы в уровнях TNF- α между однократной и двукратной дозами не наблюдалось (рис. 4).

Семаглутид улучшает липидный профиль

У диабет-индуцированных крыс наблюдалось значительное снижение уровня ЛПВП ($p < 0,05$) и повы-

шение уровней ОХ, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и СЖК ($p < 0,05$ соответственно) по сравнению с контрольной группой (табл.). Полученные результаты демонстрируют следующую тенденцию — введение Семаглутида в дозах 1 \times и 2 \times диабет-индуцированным крысам в течение четырех недель приводит к значительному снижению уровня ЛПНП ($p < 0,05$) и ОХ ($p < 0,05$) по сравнению с диабетической контрольной группой. Введение Семаглутида не повлияло на концентрацию ЛПВП, зато уменьшило уровни ЛПНП, ЛПОНП и СЖК, по сравнению с диабетической группой без терапии ($p < 0,05$) (табл.).

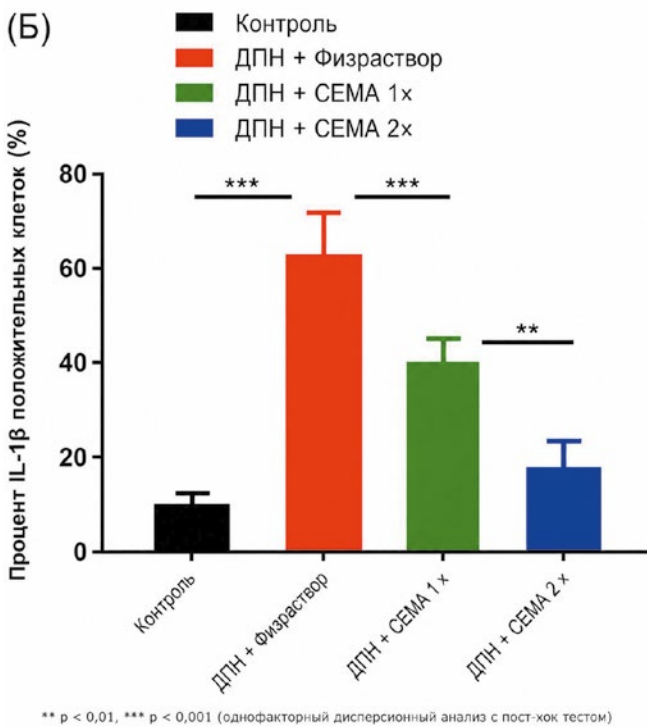
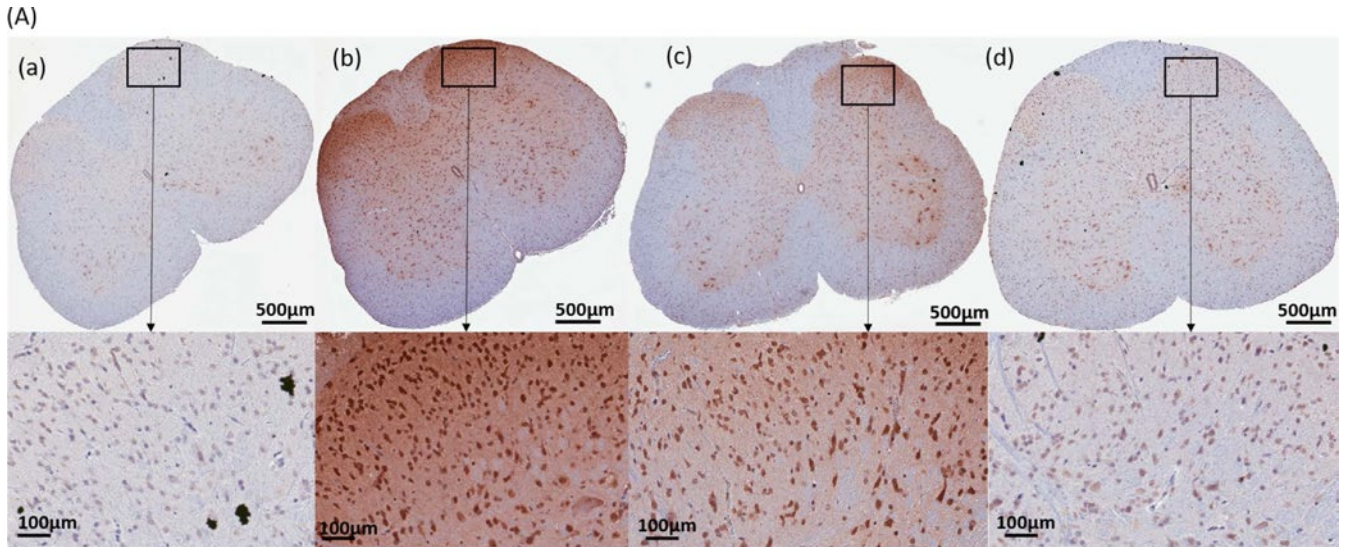


* (А) Через четыре недели после начала терапии Семаглутидом (СЕМА) были сохранены срезы спинного мозга, помечены маркером TNF- α и проанализированы с помощью флуоресцентной микроскопии. Срезы были получены от (а) контрольных крыс, (б) диабет-индуцированных крыс, (с) ДПН + СЕМА 1 \times и (д) ДПН + СЕМА 2 \times .

(В) Был проведен количественный анализ TNF- α -положительных клеток. TNF- α продуцируется различными типами клеток в спинном мозге. (1) Крупные пирамидальные клетки, похожие на нейроны, обозначены черными стрелками; (2) одиночные клетки, напоминающие лимфоциты, выделены красными кругами; и (3) скопления воспалительных клеток отмечены синими стрелками. Звездочкой отмечена статистически значимая разница между контрольной группой, группой ДПН + Физраствор и группой ДПН + СЕМА 1 \times , а также группой ДПН + СЕМА 1 \times и ДПН + СЕМА 2 \times . *** $p < 0,001$ ($n = 6$ животных в каждой группе).

СЕМА 1 \times — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг; СЕМА 2 \times — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

Рис. 7. Влияние Семаглутида на экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в спинном мозге крыс с диабетической полинейропатией *



* (А) Через четыре недели после начала терапии Семаглутидом (СЕМА) срезы спинного мозга были сохранены и помечены маркером IL-1β, после чего были получены изображения с помощью флуоресцентной микроскопии. Срезы были получены от (а) контрольных крыс, (b) диабет-индуцированных крыс, (c) ДПН + СЕМА 1× и (d) ДПН + СЕМА 2×.

(В) Был проведен количественный анализ IL-1β-положительных клеток. У крыс с диабетической полинейропатией (ДПН) было отмечено значительное увеличение уровня IL-1β в спинном мозге по сравнению с контрольными животными. Введение СЕМА 1× привело к незначительному снижению экспрессии IL-1β, в то время как у животных с ДПН, которым вводили СЕМА 2×, окрашивание было сопоставимо с таковым у контрольных животных. Звездочкой отмечена статистически значимая разница между контрольной группой, группой ДПН + Физраствор и группой ДПН + СЕМА 1,44 мг/кг, а также группой ДПН + СЕМА 1× и ДПН + СЕМА 2×. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ ($n = 6$ животных в каждой группе).

СЕМА 1× — СЕМА в дозе 1,44 мг/кг;
СЕМА 2× — СЕМА в дозе 2,88 мг/кг.

Рис. 8. Влияние Семаглутида на экспрессию интерлейкина (IL) — 1β в спинном мозге крыс с диабетической полинейропатией *

Семаглутид подавляет активацию микроглии и астроцитов в спинном мозге крыс с ДПН

Для изучения ингибирующего эффекта Семаглутида на вызванную ДПН активацию микроглиальных клеток и астроцитов было проведено окрашивание гистологических срезов спинного мозга с использованием специфического для микроглиальных клеток маркера IBA-1 и специфического для астроцитов маркера GFAP (рис. 5 и рис. 6). В диабет-индуцированной группе наблюдалось значительное увеличение уровней экспрессии IBA-1 и GFAP в дорсальном и вентральном рогах через 8 недель после инъекции STZ по сравнению с контрольной группой. Морфология микроглии и астроцитов в группе контроля демонстрировала не-

большие точечные образования, указывающие на состояние покоя микроглии (рис. 5 А и рис. 6 А).

После индукции диабетического состояния микроглия демонстрировала гипертрофию, а астроциты — соматическую и дендритную гипертрофию, которая сопровождалась удлинением отростков по сравнению с группой контроля (рис. 5 В и рис. 6 В). Лечение Семаглутидом в дозах СЕМА 1× и СЕМА 2× (рис. 5 Ас, Ад и рис. 6 Ас, Ад) значительно снижало активацию спинномозговой микроглии и астроцитов (рис. 5 В и рис. 6 В). Результаты показывают, что в спинном дорсальном роге крыс с ДПН активировалась микроглия и астроциты, но терапия Семаглутидом значительно снижала эту активацию, корректируя патологические изменения.

Семаглутид ингибирует выработку TNF-α и IL-1β в дорсальном роге спинного мозга диабет-индуцированных крыс

С использованием методов иммуногистохимии было доказано, что Семаглутид влияет на продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α (рис. 7) и IL-1β (рис. 8 А). Экспрессия TNF-α и IL-1β у крыс с ДПН значительно выше (рис. 7 В и рис. 8 В), чем у контрольных крыс (рис. 7 В и рис. 8 В). Однако лечение Семаглутидом снизило экспрессию этих провоспалительных маркеров через 4 недели при применении двух исследованных доз (рис. 7 В и рис. 8 В). Эти результаты подтверждают, что Семаглутид ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов у крыс с ДПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования убедительно доказывают, что Семаглутид значительно облегчает механическую аллодинию и термическую гипералгезию, которые развиваются на фоне ДПН. Получены статистически достоверные данные, что Семаглутид снижает активацию микроглии и астроцитов в дорсальном роге спинного мозга у животных с ДПН. Необходимо также отметить, что на фоне терапии Семаглутидом уменьшается уровень провоспалительных цитокинов при диагностированном ДПН. Результаты этого исследования являются научной доказательной базой для широкого терапевтического применения Семаглутида как эффективного и безопасного средства для купирования НБ при ДПН и других хронических болевых синдромах различной этиологии.

Комментарий главного редактора

Ожирение является одной из наиболее значимых современных медицинских и социально-экономических проблем, тесно связанной с развитием и усугублением различных болевых синдромов. Механические, биохимические и нейроэндокринные изменения, возникающие при избыточной массе тела, способствуют как возникновению, так и хронификации боли (Zhou, 2022). Понимание сложных взаимосвязей между ожирением и болью позволяет выстраивать комплексный подход к диагностике и лечению пациентов, учитывающий не только физические, но и психологические аспекты заболевания. Снижение массы тела, коррекция метаболических нарушений, адекватное обезболивание и психотерапевтическая поддержка являются ключевыми элементами эффективной терапии. Многочисленные исследования показали значимое снижение ключевых маркеров системного воспаления под воздействием терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (рГПП-1). Из современного пула инкретинов отдельного внимания заслуживает семаглутид.

Семаглутид обладает центральным действием, воздействуя на центр голода и насыщения в головном мозге, повышая чувство насыщения и снижая чувство голода, периферическим действием, замедляя опорожнение желудка, снижая аппетит и потребление пищи и метаболическим действием (кардиопротекция, профилактика риска развития сахарного диабета и нормализация уровня липидов крови) [1, 2].

По данным клинического исследования, пациенты, принимавшие агонисты ГПП-1 в течение 68 недель, снизили вес тела на 14,9 % по сравнению с 2,4 % потерей веса у пациентов, принимавших плацебо. Дальнейшее лечение семаглутидом в дозе 2,4 мг привело к устойчивой потере 17,3 % веса тела [3].

Велгия® Эко — это инновационная форма семаглутида от компании ПРОМОМЕД, ключевой особенностью которой является полное отсутствие консервантов в составе. Такое решение не только снижает риск побочных реакций у чувствительных пациентов, но и обеспечивает более высокий профиль безопасности. Препарат производится по полному циклу — от синтеза субстанции до готовой лекарственной формы. Форма выпуска — одноразовые автоинжекторы. В отличие от классических шприц-ручек многократного использования, каждая шприц-ручка Велгия® Эко уже содержит точную дозу препарата, рассчитанную на одну инъекцию. Игла полностью скрыта, пациент её не видит и не касается, а введение происходит нажатием кнопки. Это делает укол практически безболезненным и минимизирует психологический дискомфорт.

Литература

1. Wilding J. P. H., Batterham R. L., Calanna S., et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18; 384 (11): 989–1002.
2. Lincoff A. M., Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14; 389 (24): 2221–2232.
3. Wilding J. P. H., Batterham R. L., Davies M., et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24: 1553–1564.



1. Chen Y, Song X. J. Diabetic Neuropathic Pain: Directions for Exploring Treatments. *Biomedicines*. 2024;12:589. doi: 10.3390/biomedicines12030589.
2. Cooper T. E., Chen J., Wiffen P. J., Derry S., Carr D. B., Aldington D., Cole P., Moore R. A. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;5: CD011669. doi: 10.1002/14651858.CD011669. pub2.
3. Zhang X., Bao L., Shi T. J., Ju G., Elde R., Hökfelt T. Down-regulation of mu-opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. *Neuroscience*. 1998;82:223–240. doi: 10.1016/S0306-4522(97)00240-6.
4. Chen S. R., Sweigart K. L., Lakoski J. M., Pan H. L. Functional mu opioid receptors are reduced in the spinal cord dorsal horn of diabetic rats. *Anesthesiology*. 2002;97:1602–1608. doi: 10.1097/00000542-200212000-00037.
5. Chen S. R., Pan H. L. Antinociceptive effect of morphine, but not mu opioid receptor number, is attenuated in the spinal cord of diabetic rats. *Anesthesiology*. 2003;99:1409–1414. doi: 10.1097/00000542-200312000-00026.
6. Li L., Chen J., Li Y.-Q. The Downregulation of Opioid Receptors and Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:5981. doi: 10.3390/ijms24065981.
7. Kou Z. Z., Wan F. P., Bai Y., Li C. Y., Hu J. C., Zhang G. T., Zhang T., Chen T., Wang Y. Y., Li H., et al. Decreased Endomorphin-2 and μ -Opioid Receptor in the Spinal Cord Are Associated with Painful Diabetic Neuropathy. *Front. Mol. Neurosci.* 2016;9:80. doi: 10.3389/fnmol.2016.00080.
8. Sun D., Gao W., Hu H., Zhou S. Why 90 % of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm. Sinica B*. 2022;12:3049–3062. doi: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.
9. Orskov C., Rabenhøj L., Wettergren A., Kofod H., Holst J. J. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*. 1994;43:535–539. doi: 10.2337/diab.43.4.535.
10. Drucker D. J. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998;47:159–169. doi: 10.2337/diab.47.2.159.
11. Meloni A. R., DeYoung M. B., Lowe C., Parkes D. G. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: Mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15:15–27. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x.
12. Shah M., Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014;15:181–187. doi: 10.1007/s11154-014-9289-5.
13. Maselli D. B., Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1307:171–192. doi: 10.1007/5584_2020_496.
14. Lee Y. S., Lee C., Choung J. S., Jung H. S., Jun H. S. Glucagon-Like Peptide 1 Increases β -Cell Regeneration by Promoting α - to β -Cell Transdifferentiation. *Diabetes*. 2018;67:2601–2614. doi: 10.2337/db18-0155.
15. Liu X., Patel K. P., Zheng H. Role of Renal Sympathetic Nerves in GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Agonist Exendin-4-Mediated Diuresis and Natriuresis in Diet-Induced Obese Rats. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10: e022542. doi: 10.1161/JAHA.121.022542.
16. Fang J., Miller P., Grigson P. S. Sleep is increased by liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in rats. *Brain Res. Bull.* 2023;192:142–155. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.11.012.
17. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B., Li Calzi S., Khoury N., Noushmehr H., Bertolotto C., Di Mario U., Harlan D. M., Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144:5149–5158. doi: 10.1210/en.2003-0323.
18. Mehdi S. F., Pusapati S., Anwar M. S., Lohana D., Kumar P., Nandula S. A., Nawaz F. K., Tracey K., Yang H., LeRoith D., et al. Glucagon-like peptide-1: A multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front. Immunol.* 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209.
19. Diz-Chaves Y., Herrera-Pérez S., González-Matías L. C., Mallo F. Chapter Fifteen — Effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs in the hippocampus. In: Litwack G., editor. *Vitamins and Hormones*. Volume 118. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2022. pp. 457–478.
20. Hayes M. R., Schmidt H. D. GLP-1 influences food and drug reward. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2016;9:66–70. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.02.005.
21. Seufert J., Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: A focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16:673–688. doi: 10.1111/dom.12251.
22. Li Y., Chigurupati S., Holloway H. W., Mughal M., Tweedie D., Bruestle D. A., Mattson M. P., Wang Y., Harvey B. K., Ray B., et al. Exendin-4 ameliorates motor neuron degeneration in cellular and animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE*. 2012;7: e32008. doi: 10.1371/journal.pone.0032008.
23. Hölscher C. Protective properties of GLP-1 and associated peptide hormones in neurodegenerative disorders. *Br. J. Pharmacol.* 2022;179:695–714. doi: 10.1111/bph.15508.
24. Muscogiuri G., DeFronzo R. A., Gastaldelli A., Holst J. J. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017;28:88–103. doi: 10.1016/j.tem.2016.10.001.
25. Qian Z., Chen H., Xia M., Chang J., Li X., Ye S., Wu S., Jiang S., Bao J., Wang B., et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor in microglia attenuates neuroinflammation-induced glial scarring via rescuing Arf and Rho GAP adapter protein 3 expressions after nerve injury. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18:1328–1346. doi: 10.7150/ijbs.68974.
26. Park J.-S., Kam T.-I., Lee S., Park H., Oh Y., Kwon S.-H., Song J.-J., Kim D., Kim H., Jhaldiyal A., et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021;9:78. doi: 10.1186/s40478-021-01180-z.
27. Rajchgot T., Thomas S. C., Wang J. C., Ahmadi M., Balood M., Crosson T., Dias J. P., Couture R., Claing A., Talbot S. Neurons and Microglia; A Sickly-Sweet Duo in Diabetic Pain Neuropathy. *Front. Neurosci.* 2019;13:25. doi: 10.3389/fnins.2019.00025.
28. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2013;2013:168039. doi: 10.1155/2013/168039.
29. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.* 2012;5:9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
30. Gao X., Kim H. K., Mo Chung J., Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain*. 2007;131:262–271. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.011.
31. Oh Y. S., Jun H. S. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19:26. doi: 10.3390/ijms19010026.
32. Klobučar S., Belančić A., Bukša I., Morić N., Rahelić D. Effectiveness of Oral versus Injectable Semaglutide in Adults with Type 2 Diabetes: Results from a Retrospective Observational Study in Croatia. *Diabetology*. 2024;5:60–68. doi: 10.3390/diabetology5010005.
33. Nauck M. A., Meier J. J. Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2019;7:500–502. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30182-2.
34. Igarashi A., Bekker Hansen B., Langer J., Tavella F., Collings H., Davies N., Wyn R. Preference for Oral and Injectable GLP-1 RA Therapy Profiles in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Discrete Choice Experiment. *Adv. Ther.* 2021;38:721–738. doi: 10.1007/s12325-020-01561-1.
35. Matza L. S., Cutts K. N., Stewart K. D., Norrbacka K., García-Pérez L.-E., Boye K. S. Health state utilities associated with treatment process for oral and injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Qual. Life Res.* 2021;30:2033–2043. doi: 10.1007/s11136-021-02808-2.