

Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

А.С. Кокин, <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>, Kokin.artem45@gmail.com

Л.А. Суплотова , <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplovala@mail.ru

Т.С. Душина, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

В назначениях врача-эндокринолога пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в последнее время все чаще фигурируют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), относящиеся к группе, воздействующей на инкретиновую систему организма. Помимо выраженного сахароснижающего эффекта и безопасности, эти препараты также обладают множеством плеiotропных свойств, ввиду наличия рецепторов к глюкагоноподобному пептиду первого типа (ГПП-1Р) в эндотелии сосудов, почках, сердце и нервной ткани. Целью настоящей работы является описание наиболее изученных нейропротекторных эффектов этого класса препаратов. В качестве материалов в ходе работы использовались исследования отечественных и зарубежных коллег, опубликованные в период 2008–2022 гг. Анализ работ показал, что нейропротективное действие арГПП-1 связано с активацией соответствующих рецепторных систем в ЦНС, которая ведет к повышению клеточной выживаемости в условиях ишемии путем снижения активных форм кислорода, стимуляции бета-окисления митохондриями, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, при анализе литературы также установлена положительная роль арГПП-1 и при нейродегенеративных заболеваниях – препараты уменьшают количество аномальных белков (альфа-синуклеина, микротубулярного Т-пептида и др.), снижают активность неферментативного гликирования белков в условиях гипергликемии, а также снижают инсулинорезистентность. Описанные выше эффекты были получены в ходе доклинических испытаний арГПП-1, в то же время они продемонстрировали свою эффективность и в ходе некоторых клинических испытаний. Однако полученных данных пока недостаточно для формирования четких показаний для этого класса препаратов в неврологии, поэтому тема требует дальнейшего изучения и больших клинических испытаний.

Ключевые слова: нейропротекция, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, инкретины, инкретиномиметики

Для цитирования: Кокин А.С., Суплотова Л.А., Душина Т.С., Макарова О.Б. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(9):40–46. <https://doi.org/10.21518/ms2023-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotective potential of incretinomimetics

Artem S. Kokin, <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>, Kokin.artem45@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova , <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplovala@mail.ru

Tatyana S. Dushina, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

In the prescriptions of an endocrinologist to patients with diabetes mellitus, glucagon-like peptide agonists, belonging to the group that affects the incretin system of the body, have recently been increasingly appearing. In addition to the pronounced hypoglycemic effect and high safety, these drugs also have many pleiotropic properties due to the presence of glucagon-like peptide receptors in the vascular endothelium, kidneys, heart and nervous tissue. The purpose of this work is to describe the most studied neuroprotective effects of this class of drugs. As materials in the course of the work, studies of domestic and foreign colleagues published in the period from 2008 to 2022 were used. Our work has shown that the neuroprotective effect of GLP-1 is associated with the activation of the corresponding receptor systems in the central nervous system, which leads to increased cellular survival in ischemic conditions by reducing reactive oxygen species, stimulating beta-oxidation by mitochondria, and reducing pro-inflammatory cytokines. In addition, the analysis of the literature also established the positive role of GLP-1 in neurodegenerative diseases – drugs reduce the amount of abnormal proteins (alpha-synuclein, microtubular T-peptide, etc.), reduce the activity of non-enzymatic glycation of proteins in hyperglycemia, as well as reduce insulin resistance. The effects described above were analyzed during preclinical trials of GLP-1, and also demonstrated their validity in human models during some clinical trials. However, the data obtained is not yet sufficient to form clear indications for this class of drugs in neurology, so the topic requires further study and large clinical trials.

Keywords: neuroprotection, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, glucagon-like peptide type 1 agonists, incretins

For citation: Kokin A.S., Suplotova L.A., Dushina T.S., Makarova O.B. Neuroprotective potential of incretinomimetics. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время группа препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) все более широко входит в рутинную практику гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Учитывая высокую коморбидность этой группы пациентов, вопрос о дополнительных плейотропных эффектах данного класса препаратов становится все более актуальным ввиду возможности открытия новых терапевтических окон и дополнительных показаний для их назначения. В настоящей статье авторский коллектив предлагает для ознакомления обзор данных отечественных и зарубежных исследований за период 2008–2022 гг., касающихся нейропротективного эффекта арГПП-1.

Инкретины – белки, выделяющиеся в различных отделах тонкой кишки в ответ на поступление в нее макронутриентов [1]. В настоящее время среди инкретинов наиболее изученными являются глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1). Попадая в системный кровоток, инкретины связываются с ГПП-1Р, расположенными главным образом в желудке и печени. Однако группой работ было показано, что ГПП-1Р также локализуется и вне ЖКТ, в том числе в лобных долях, коре головного мозга, мозжечка, черной субстанции, гипоталамусе и ретикулярной формации [2, 3]. Причем 2 последние структуры продемонстрировали способность к самостоятельной секреции инкретинов [3]. Кроме того, ГПП-1Р располагаются и в дорсальных участках блуждающего нерва, ингибируя его активность, что в конечном счете приводит к снижению моторики желудка, уменьшению секреции желчного и панкреатического секрета. В то же время стимуляция ГПП-1Р в ядрах гипоталамуса опосредованно (через интерлейкины 1 и 6) приводит к формированию чувства насыщения [4]. Действие на желудок также осуществляется и напрямую через систему вторичных мессенджеров, таких как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и G-белки [5], которые снижают скорость его опорожнения и уменьшают количество секретируемой соляной кислоты [6]. Таким образом достигается равномерное поступление макронутриентов в тонкую кишку и более «сглаженное» всасывание продуктов их метаболизма в кровь, что положительно отражается на уровне прандиальной гликемии. Кроме того, инкретины так же воздействуют и на поджелудочную железу, ингибируя секрецию глюкагона альфа-клетками, оказывая антиапоптотический эффект на бета-клетки и регулируя секрецию инсулина [6, 7]. Также существуют данные об антидепрессивном и положительном когнитивном эффектах инкретинов [7–9].

В дальнейшем инкретины подвергаются протеолизу ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа в почках.

Классами препаратов, влияющих на данные процессы, являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа и арГПП-1. Первая группа препаратов замедляет метаболизм эндогенного ГПП-1, увеличивая тем самым период его полураспада. В то же время препараты второй группы являются синтетическими аналогами ГПП-1 и не влияют при этом на эндогенные процессы синтеза, секреции и метаболизма инкретинов. Также в настоящее время ведется активная работа над новым классом препаратов, являющихся двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП [10].

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА

В зависимости от механизма возникновения повреждение ЦНС можно разделить на травматическое и нетравматическое. В настоящее время наиболее изученным остается вопрос влияния ГПП-1 при нетравматических поражениях мозга. По данным M. Flanagan и J. Sonnen [11], механизмы нетравматического нейронального повреждения несколько разнятся в зависимости от локализации повреждаемого участка. Так, некоторые механизмы, работающие в ЦНС, могут не реализовываться на периферических участках нервной системы. Однако существует также и ряд универсальных процессов, по которым повреждение тканей нервной системы воплощается вне зависимости от локализации. Такими механизмами являются ацидоз, активное воспаление с вовлечением циклооксигеназы 2-го типа, системы интерлейкинов и образованием активных форм кислорода, ишемическое повреждение нервных структур и ускоренный апоптоз нейронов / глиальных клеток [11, 12]. Большинство авторов признается существенная роль ГПП-1 в снижении ацидоза, количества активных форм кислорода и уменьшении апоптоза при ишемии-реперфузии [13, 14], а также при прочих неишемических процессах (исключая активное инфекционное поражение). Патогенетическое обоснование данных процессов изучено не полностью. В большинстве работ упоминается воздействие ГПП-1 на ГПП-1Р, находящиеся на поверхности нейронов с дальнейшей активацией цАМФ. Увеличение цАМФ в цитозоле нейрона вызывает, помимо прочего, экспрессию цАМФ-зависимого связывающего протеина (cAMP-response element-binding protein – CREB) [13, 15], который неспецифическим образом уменьшает образование активных форм кислорода путем экспрессии ряда генов [16]. Кроме того, в исследовании нейрональной ткани щенков за авторством K. Timper и A. del Río-Martín [17] было

показано, что воздействие на ГПП-1Р астроцита вызывает увеличение концентрации фактора роста фибробластов 21 типа (fibroblast growth factor – type 21 – FGF-21) в цитозоле, который в свою очередь имеет множество эффектов, главным из которых является увеличение захвата глюкозы астроцитом (механизм данного взаимодействия неизвестен; предположительно – FGF-21 увеличивает экспрессию ГЛЮТ-белковой системы). Кроме того, в этом же исследовании было продемонстрировано положительное влияние ГПП-1 на функцию митохондриального дыхания астроцитов, увеличение интенсивности бета-окисления и ингибирование проапоптотических белков, таких как Bel2 и BrdU, что в итоге приводило к увеличению клеточной выживаемости. Стоит отметить, что результаты, полученные авторами данного исследования, были продемонстрированы в условиях дефицита глюкозы при нормальных значениях оксидации крови, что свидетельствует о неишемическом нейропротекторном эффекте ГПП-1. Кроме того, существуют работы, показывающие снижение области поражения мозга крыс при токсическом воздействии соединений ртути [18].

В работе S. Nizari и M. Basalay [19] было исследовано нейропротекторное действие арГПП-1 в условиях ишемии. В данном исследовании моделировались транзиторные периоды ишемии (по 90 минут) и дальнейшей реперфузии (в течение 24 часов) мозга крыс путем окклюзии средней мозговой артерии. При этом животные были поделены на 2 группы: крысы в первой группе подвергались ишемии-реперфузии без участия каких-либо дополнительных фармакологических препаратов, а крысы второй группы подвергались аналогичному воздействию с добавлением эксенатида-4. В дальнейшем исследователями микроскопировались стеклопрепараты мозга крыс из обеих групп со сравнением результатов: выяснилось, что объем ишемического поражения мозга крыс из второй группы значительно ниже, чем у представителей первой группы. Механизм данного явления заключается в дилатационном воздействии ГПП-1 на артериолы кортикального слоя, что сопровождается усилением перфузии мозга, снижением анаэробного гликолиза, понижением концентрации лактата и большей оксигенацией нервной ткани. Результаты данного исследования оказались весьма воспроизводимы и были несколько раз получены в экспериментах [20, 21]. Исследования I. Augestad также показали эффективность эксенатида-4 в отдаленном периоде инсульта у мышей [22]. Кроме того, на экспериментальных моделях кислородной депривации астроцитов *in vitro* было показано снижение количества провоспалительных цитокинов, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов типа А, матриксная металлопротеиназа 9 типа, лиганд хемокина 1 типа и фактор хемоаттрактанта моноцитов, выделяющихся при продолжительной ишемии [23]. Существуют данные также о положительном влиянии арГПП-1 при субарахноидальном кровоотечении у крыс через воздействие на аналогичные с ишемическим повреждением патогенетические связи [24].

Нейродегенеративные процессы – особый вид нетравматических поражений мозга. Основная патогенетическая

предпосылка развития нейродегенеративных заболеваний заключается в нарушении функционирования метаболических систем, в частности в *de novo* синтезе таких веществ, как бета-амилоид, микротубулярный связанный Т-пептид, альфа-синуклеин, которые нарушают гомеостаз нейроцитов и межнейрональные взаимоотношения [25, 26]. Кроме того, существует ряд работ, показывающих большое значение развивающихся инсулинорезистентности и неферментативного гликирования белков, что является общим патогенетическим звеном нейродегенерации и СД 2 [27, 28].

Будучи мощным анаболическим гормоном, инсулин, помимо очевидных влияний на углеводный обмен, в ЦНС также обеспечивает экспрессию генов белков, отвечающих за функционирование сигнальных путей аутофагии, митоза, нервно-импульсных передач, митохондриальных функций, процессов нормального метаболизма токсических веществ [28–30], и тем самым увеличивает нейрональную выживаемость [31, 32]. Показано, что при нейродегенеративных заболеваниях эффекторные влияния инсулина на ЦНС снижаются вследствие развития инсулинорезистентности (являющейся результатом снижения экспрессии рецепторов инсулина, уменьшения активности тирозинкиназы и ингибирования инозитол-фосфатного сигнального пути), а в случае комбинации этой группы заболеваний с СД в патогенез включается также и абсолютная недостаточность инсулина. Таким образом, взаимоотношения инсулин – ЦНС играют значительную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [33].

Роль инкретинов при нейродегенеративных заболеваниях определяется несколькими позициями: активация ГПП-1Р приводит к уже описанным выше нейропротекторным явлениям (например, увеличение активности бета-окисления и, как следствие, улучшение функции митохондрий нейроцитов), инкретины ведут к уменьшению повреждений дофаминергической системы мозга при болезни Паркинсона [34], а также инкретины опосредованно улучшают инсулиновый статус организма в целом и ЦНС в частности. Таким образом, инкретины воздействуют на несколько крупных патогенетических звеньев развития нейродегенерации: инсулиновую недостаточность, метаболизм аномальных протеинов (возникающих в том числе в результате неферментативного гликирования) [35], а также оксидативный стресс и нейровоспаление [36]. Большинство данных эффектов были диагностированы на животных моделях [37].

С целью валидации данных, полученных в ходе экспериментальных работ, было проведено несколько исследований по наиболее типичным представителям класса арГПП-1.

Семаглутид – один из трех пролонгированных арГПП-1, прием которого возможен 1 раз в неделю. Аффинность препарата к ГПП-1Р составляет 94% по сравнению с нативным ГПП-1 [35]. В настоящее время эффективность семаглутида в отношении нейродегенеративных заболеваний была подтверждена на животных моделях. Так, семаглутид показывал снижение количества альфа-синуклеина, увеличение нейротрофического глиального клеточного фактора [36], уменьшение интенсивности

окислительного стресса и апоптоза у мышей [35, 38]. Однако, несмотря на эмпирически подтвержденную эффективность семаглутида на биологических моделях, в работе по изучению фармакокинетики арГПП-1 было показано, что неацилированные непегилированные арГПП-1, к которым относится семаглутид, не пересекают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [39].

В биохимических исследованиях было показано, что лираглутид реализует все эффекты, присущие арГПП-1, и дополнительно снижает концентрации проапоптотических факторов, таких как ядерный фактор-каппа β , молекулу межклеточной адгезии 1, каспазу-3 [40]. Тем не менее исследования фармакокинетики препарата относительно ГЭБ противоречивы – так, в уже упомянутом исследовании T.S. Salameh [39] лираглутид не проникал через ГЭБ, в то же время данные исследования K. Hunter [41] показывают фактическое поглощение препарата мозговыми тканями. Эффективность лираглутида в рамках нейропротекции подтверждена на моделях крыс в исследовании за авторством S. Zeng [42].

РОЛЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Частота встречаемости ишемического инсульта у пациентов с сопутствующей патологией в виде СД в 2 раза больше по сравнению с группами пациентов без СД. Кроме того, на долю данных пациентов приходится 20% всех смертей в результате ишемического инсульта [43]. В настоящее время существует множество работ, показывающих эффективность лираглутида [40, 44], лисисенатида [45], семаглутида [46, 47] при ишемическом поражении мозга у крыс (в основном через митогенактивируемую протеинкиназу (MAPK-систему)). Семаглутид также показал свою эффективность в снижении рисков наступления первого инсульта у людей с СД2 в проспективных исследованиях SUSTAIN 6 [48], в ходе которых было обследовано 6 480 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у 108 из которых развился ишемический инсульт. Пациенты были заблаговременно поделены на тестовую (получавшую семаглутид) и контрольную группы, при сравнении которых выяснилось, что применение семаглутида достоверно снижало количество любых инсультов по сравнению с плацебо (0,8 против 1,1 случая инсульта на 100 пациенто-лет наблюдения соответственно [ДИ 0,46–1,00], $p = 0,048$), а также уменьшало частоту окклюзии мелких сосудов головного мозга (0,3 против 0,7 случая на 100 пациенто-лет наблюдения [ДИ 0,29–0,89], $p = 0,017$). Суммарный эффект семаглутида на мозговые сосудистые катастрофы представлен на *рис. 1*.

Анализ данных исследования REWIND показал, что дулаглутид снижает риск ишемического инсульта (ОР 0,75 [ДИ 0,59–0,94], $p = 0,012$), не влияя при этом на частоту геморрагических инсультов [49]. Лираглутид показал наименьшую эффективность в отношении снижения частоты инсультов в исследовании LEADER (*рис. 2*) [50].

Авторы утверждают, что данные результаты обусловлены положительным влиянием арГПП-1 на сосуды мелкого калибра ЦНС – главным образом за счет предотвращения риска окклюзии этих сосудов. При этом работ, показывающих положительное влияние арГПП-1 на пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта, пока нет.

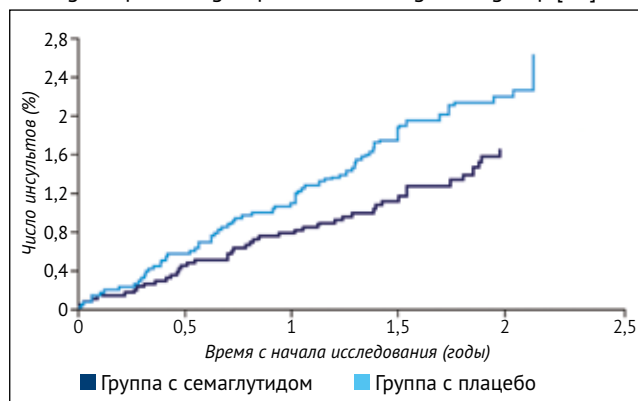
РОЛЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

По данным исследования американской академии неврологии, риск развития болезни Паркинсона у пациентов с СД значительно выше, по сравнению со здоровыми людьми. Также имеются данные об увеличенном риске развития и болезни Альцгеймера у пациентов с СД [51]. В связи с этим изучение вопросов нейропротекции при нейродегенеративных заболеваниях «диабетических» препаратов становится особенно актуальным.

Для исследования клинического эффекта семаглутида в 2018 г. инициированы 2 больших плацебо-контролируемых исследования – EVOKE и EVOKE PLUS, в ходе

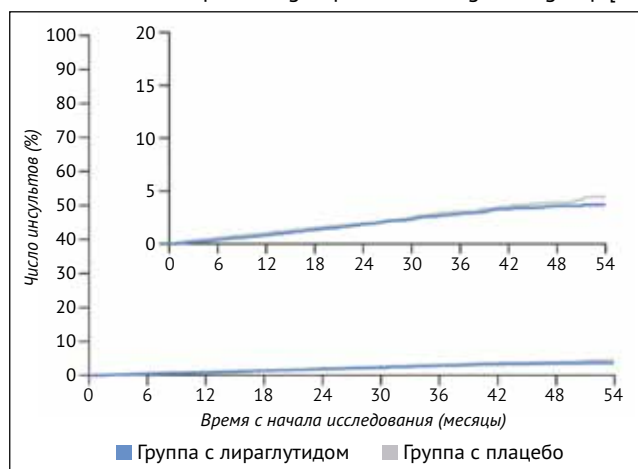
● **Рисунок 1.** Сравнение частоты наступления инсульта среди групп с плацебо и семаглутидом [48]

● **Figure 1.** Comparative analysis of the incidence of stroke onset among the placebo group and the semaglutide group [48]



● **Рисунок 2.** Сравнение частоты наступления нефатального инсульта в группах с плацебо и лираглутидом [50]

● **Figure 2.** Comparative analysis of the incidence of non-fatal stroke onset in the placebo group and the liraglutide group [50]



которых 1 840 участников с болезнью Альцгеймера поделены на 2 группы, первая из которых получает по 14 мг семаглутида внутрь, вторая группа является контрольной и получает плацебо. Дата окончания исследований планируется на 2024 г.

Эксенатид показал свою эффективность в клинических исследованиях на людях – в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, в ходе которого 62 пациента с болезнью Паркинсона были разделены на 2 группы, одна из которых получала эксенатид 1 раз в неделю против плацебо в другой группе в течение 48 недель. После 60 недель с момента прекращения введения эксенатида были проведены исследования моторных функций пациентов с использованием шкалы MDS-UPDRS, по результатам которых в группе с эксенатидом было выявлено достоверное улучшение по сравнению с группой с плацебо [52]. Кроме того, подобные результаты были также получены в более раннем исследовании Aviles-Olmos [53] на 44 пациентах, но не являвшемся двойным слепым, вследствие чего имеющем меньшую доказательную значимость. Фармакокинетические взаимоотношения между эксенатидом и ГЗБ пока не установлены.

Кроме того, в 2019 г. закончилась IIb фаза исследования ELAD, изучающая эффективность нейропротекции лираглутида при болезни Альцгеймера. Исследование выполнено по всем правилам доказательной медицины, однако, несмотря на фактическое окончание клинического исследования, его результаты до сих пор не были опубликованы [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейропротекторное действие арГПП-1 при нетравматическом повреждении подтверждено множеством исследований. На животных моделях были

раскрыты как молекулярные механизмы этого явления, так и его морфологическая реализация. Однако данных о действии этой группы препаратов при травмах ЦНС и инфекционном нейрональном воспалении пока недостаточно, и эти вопросы требуют фундаментальных исследований. Кроме того, несмотря на то что положительная динамика течения ишемии головного мозга нашла подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях, этих данных пока недостаточно для формирования четких показаний для применения арГПП-1 при инсультах. Наиболее изученным остается вопрос действия арГПП-1 при нейродегенеративных заболеваниях: проведенные клинические исследования явно показывают эффективность арГПП-1 в отношении болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, однако вопросы фармакокинетики этого класса препаратов пока не однозначны и требуют дальнейшего изучения. Также стоит упомянуть, что результатов проведенных исследований недостаточно для формирования клинических протоколов по лечению данной группы пациентов с применением арГПП-1, в этом отношении также требуются более детальные исследования на людях. Применение арГПП-1 у пациентов с СД2, учитывая повышенный риск развития ишемического инсульта и нейродегенеративных заболеваний данной группы пациентов, может стать приоритетным назначением в связи со множеством плейотропных эффектов данного класса препаратов, тем не менее работ, прямо показывающих нейропротекторную эффективность арГПП-1 у таких коморбидных пациентов в настоящее время недостаточно и этот вопрос также требует дальнейшего изучения.



Поступила / Received 15.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):70–78. <https://doi.org/10.14341/DM9841>.
Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9841>.
2. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):58–67. <https://doi.org/10.14341/probl201763158-67>.
Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(1):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201763158-67>.
3. Cork S.C., Richards J.E., Holt M.K., Gribble F.M., Reimann F., Trapp S. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Mol Metab*. 2015;4(10):718–731. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.008>.
4. Shirazi R., Palsdottir V., Collander J., Anesten F., Vogel H., Langlet F. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(40):16199–16204. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306799110>.
5. Grieco M., Giorgi A., Gentile M.C., d'Erme M., Morano S., Maras B., Filardi T. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2019;13:1112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680842/>.
6. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3–11. <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
7. Romantsova T.I. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
8. Sharma D., Verma S., Vaidya S., Kalia K., Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:952–962. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>.
9. El Tabaa M.M., El Tabaa M.M., Anis A., Elgharabawy R.M., Borai El-Borai N. GLP-1 mediates the neuroprotective action of crocin against cigarette smoking-induced cognitive disorders via suppressing HMGB1-RAGE/TLR4-NF-κB pathway. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108995. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108995>.
10. Yan W., Pang M., Yu Y., Gou X., Si P., Zhawatibai A. et al. The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis. *Life Sci*. 2019;231:116566. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116566>.
11. Finan B., Ma T., Ottaway N., Müller T.D., Habegger K.M., Heppner K.M. et al. Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra151. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007218>.
12. Flanagan M., Sonnen J.A., Keene C.D., Hevner R.F., Montine T.J. Molecular Basis of Diseases of the Nervous System. *Molecular Pathology. Elsevier*. 2018:651–690. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802761-5.00029-8>.
13. Quillinan N., Herson P.S., Traystman R.J. Neuropathophysiology of Brain Injury. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):453–464. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.011>.
14. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):16–23. <https://doi.org/10.14341/DM7192>.

- Vlasov T.D., Simanenkov A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
14. Deng C., Cao J., Han J., Li J., Li Z., Shi N., He J. Liraglutide Activates the Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway and Protects Brain Nerve Cells against Cerebral Ischemia in Diabetic Rats. *Comput Intell Neurosci*. 2018; 2018:3094504. <https://doi.org/10.1155/2018/3094504>.
 15. Yang X., Qiang Q., Li N., Feng P., Wei W., Hölscher C. Neuroprotective Mechanisms of Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies in Ischemic Stroke: An Update Based on Preclinical Research. *Front Neurol*. 2022;13:844697. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844697>.
 16. Zhang H., Meng J., Zhou S., Liu Y., Qu D., Wang L. et al. Intranasal Delivery of Exendin-4 Confers Neuroprotective Effect Against Cerebral Ischemia in Mice. *AAPS J*. 2016;18(2):385–394. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9854-1>.
 17. Timper K., Del Río-Martín A., Cremer A.L., Bremser S., Alber J., Gialalisco P. et al. GLP-1 Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Integrity, and Function. *Cell Metab*. 2020;31(6):1189–1205.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.001>.
 18. Shandilya A., Mehan S., Kumar S., Sethi P., Narula A.S., Alshammari A. et al. Activation of IGF-1/GLP-1 Signalling via 4-Hydroxyisoleucine Prevents Motor Neuron Impairments in Experimental ALS-Rats Exposed to Methylmercury-Induced Neurotoxicity. *Molecules*. 2022;27(12):3878. <https://doi.org/10.3390/molecules27123878>.
 19. Nizari S., Basalay M., Chapman P., Korte N., Korsak A., Christie I.N. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor activation dilates cerebral arterioles, increases cerebral blood flow, and mediates remote (pre)conditioning neuroprotection against ischaemic stroke. *Basic Res Cardiol*. 2021;116(1):32. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00873-9>.
 20. Bai B., Li D., Xue G., Feng P., Wang M., Han Y. et al. The novel GLP-1/GIP dual agonist DA3-CH is more effective than liraglutide in reducing endoplasmic reticulum stress in diabetic rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Nutri Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(1):333–343. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.002>.
 21. Li Y., Gong M. Analysis of the neuroprotective effect of GLP-1 receptor agonist peptide on cerebral ischemia-reperfusion injury by Quantitative Proteomics Mass Spectrometry. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02190. <https://doi.org/10.1002/brb3.2190>.
 22. Augustad I.L., Dekens D., Karampatsi D., Elabi O., Zabala A., Pintana H. et al. Normalisation of glucose metabolism by exendin-4 in the chronic phase after stroke promotes functional recovery in male diabetic mice. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):677–694. <https://doi.org/10.1111/bph.15524>.
 23. Shan Y., Tan S., Lin Y., Liao S., Zhang B., Chen X. et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces inflammation and blood-brain barrier breakdown in an astrocyte-dependent manner in experimental stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1638-6>.
 24. Xie Z., Enkhjargal B., Wu L., Zhou K., Sun C., Hu X. et al. Exendin-4 attenuates neuronal death via GLP-1R/PI3K/Akt pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuropharmacology*. 2018;128:142–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.040>.
 25. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A. et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>.
 26. Irvine G.B., El-Agnaf O.M., Shankar G.M., Walsh D.M. Protein Aggregation in the Brain: The Molecular Basis for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Mol Med*. 2008;14(7–8):451–464. <https://doi.org/10.2119/2007-00100.Irvine>.
 27. Hong C.T., Chen K.Y., Wang W., Chiu J.Y., Wu D., Chao T.Y. et al. Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease through Aberrant Expression of α -Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling. *Cells*. 2020;9(3):740. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>.
 28. Aghanoori M.-R., Smith D.R., Roy Chowdhury S., Sabbir M.G., Calcutt N.A., Fernyhough P. Insulin prevents aberrant mitochondrial phenotype in sensory neurons of type 1 diabetic rats. *Exp Neurol*. 2017;297:148–157. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.005>.
 29. Porniece Kumar M., Cremer L., Klemm P., Steuarnagel L., Sundaram S., Jais A. et al. Insulin signalling in tanycytes gates hypothalamic insulin uptake and regulation of AgRP neuron activity. *Nat Metab*. 2021;3(12):1662–1679. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00499-0>.
 30. García-Cáceres C., Quarta C., Varela L., Gao Y., Gruber T., Legutko B. et al. Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell*. 2016;166(4):867–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.028>.
 31. Kim D.S., Choi H.I., Wang Y., Luo Y., Hoffer B.J., Greig N.H. A New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut-Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1560–1571. <https://doi.org/10.1177/0963689717721234>.
 32. Fiory F., Perruolo G., Cimmino I., Cabaro S., Pignalosa F.C., Miele C. et al. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System. *Front Neurosci*. 2019;13:868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.
 33. Yang L., Wang H., Liu L., Xie A. The Role of Insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β Signaling in Parkinson's Disease Dementia. *Front Neurosci*. 2018;12:73. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00073>.
 34. Li Y., Perry T., Kindy M.S., Harvey B.K., Tweedie D., Holloway H.W. et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(4):1285–1290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806720106>.
 35. Mahapatra M.K., Karuppasamy M., Sahoo B.M. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res*. 2022;39(6):1233–1248. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03302-1>.
 36. Zhang L., Zhang L., Li L., Hölscher C. Semaglutide is Neuroprotective and Reduces α -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(1):157–171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>.
 37. Harkavyi A., Abuirmeleh A., Lever R., Kingsbury A.E., Biggs C.S., Whittin P.S. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5(1):19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-19>.
 38. Oh Y., Jun H.S. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):26. <https://doi.org/10.3390/ijms19010026>.
 39. Salameh T.S., Rhea E.M., Talbot K., Banks W.A. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114187. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114187>.
 40. Wiciński M., Socha M., Malinowski B., Wódkiewicz E., Walczak M., Górski K. et al. Liraglutide and its Neuroprotective Properties—Focus on Possible Biochemical Mechanisms in Alzheimer's Disease and Cerebral Ischemic Events. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1050. <https://doi.org/10.3390/ijms20051050>.
 41. Hunter K., Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci*. 2012;13(1):33. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-33>.
 42. Zeng S.S., Bai J.J., Jiang H., Zhu J.J., Fu C.C., He M.Z. et al. Treatment With Liraglutide Exerts Neuroprotection After Hypoxic–Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Front Cell Neurosci*. 2020;13:585. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00585>.
 43. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S.V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>.
 44. Zhu H., Zhang Y., Shi Z., Lu D., Li T., Ding Y. et al. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):26859. <https://doi.org/10.1038/srep26859>.
 45. Abdel-Latif R.G., Heeba G.H., Taye A., Khalifa M.M.A. Lixisenatide ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via GLP-1 receptor dependent/independent pathways. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.045>.
 46. Zhang Q., Liu C., Shi R., Zhou S., Shan H., Deng L. et al. Blocking C3d⁺ / GFAP⁺ A1 Astrocyte Conversion with Semaglutide Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Mice after Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2022;13(3):943–959. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1029>.
 47. Basalay M., Davidson S.M., Yellon D.M. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues—Liraglutide and Semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):661–667. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06915-8>.
 48. Strain W.D., Frenkel O., James M.A., Leiter L.A., Rasmussen S., Rothwell P.M. et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
 49. Riddle M.C., Gerstein H.C., Xavier D., Cushman W., Leiter L.A., Raubenheimer P.J. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1345–1351. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab065>.
 50. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 51. De Pablo-Fernandez E., Goldacre R., Pakpoor J., Noyce A.J., Warner T.T. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(2):e139–e142. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005771>.
 52. Athauda D., MacLagan K., Skene S.S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K. et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4).
 53. Aviles-Olmos I., Dickson J., Kefalopoulou S., Djamshidian A., Ell P., Soderlund T. et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2730–2736. <https://doi.org/10.1172/JCI68295>.
 54. Femminella G.D., Frangou E., Love S.B., Busza G., Holmes C., Ritchie C. et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*. 2019;20(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3259-x>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Кокин Артем Сергеевич, ординатор кафедры терапии с курсом эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; Kokin.artem45@gmail.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Artem S. Kokin, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Kokin.artem45@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department the Course Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com