

Сравнительное исследование нейропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте

Т.Л. Каронова, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

А.В. Мурашева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>, annasimanenkova@mail.ru

Н.В. Тимкина, <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>, n.timkina2014@yandex.ru

О.С. Фукс, <https://orcid.org/0000-0003-0112-5027>, fuks_os@mail.ru

Е.В. Шляхто, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>, shlyakhto@almazoncentre.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Инсульт является одной из основных причин смертности при сахарном диабете (СД) 2-го типа. Инъекционная форма агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида Оземпик® снижает риск инсульта. Не так давно в России появился биосимиляр семаглутида – Семавик®, эффекты которого в отношении головного мозга ранее не изучались.

Цель. Сравнить нейропротективные свойства препаратов Семавик® и Оземпик® при их применении до воспроизведения ишемического инсульта у крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar, которые были разделены на группы «Контроль» (n = 10) – 0,9% NaCl, «МЕТ» (n = 9) – метформин 200 мг/кг 1 раз в день *per os*, «Оземпик» (n = 10) – Оземпик® 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день, «Семавик» (n = 9) – Семавик® 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день. Через 7 дней от начала терапии моделировали ишемический инсульт, через 48 ч реперфузии оценивался неврологический дефицит и объем повреждения мозга. Гликемия определялась на 3-й и 7-й дни, а также во время и после ишемии мозга.

Результаты. Ни один из препаратов у животных не вызывал гипогликемию, в т.ч. в постинсультном периоде. Неврологический дефицит в группе «МЕТ» не отличался от группы «Контроль» (11,00 [6,50; 12,50] и 10,0 [6,25; 12,00] балла). Оба препарата семаглутида вызвали сопоставимое улучшение неврологического статуса (14,00 [12,00; 18,00] и 14,00 [11,00; 18,00] балла в группах «Оземпик» и «Семавик»). Объем некроза мозга в группе «Контроль» составил 16,60 [13,40; 28,58] %. Все исследуемые препараты обладали инфаркт-лимитирующим эффектом, но объем повреждения в группах «Оземпик» (6,00 [4,32; 8,44] %) и «Семавик» (7,69 [2,99; 11,33] %) был меньше, чем в группе «МЕТ» (13,07 [8,67; 29,94] %). Различий между двумя препаратами семаглутида получено не было.

Выводы. Биосимиляр семаглутида Семавик® и оригинальный препарат Оземпик® обладают сопоставимым нейропротективным эффектом при применении у животных без сахарного диабета до воспроизведения ишемического инсульта, и данный защитный эффект не связан с их влиянием на гликемический профиль.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, защита головного мозга, сахарный диабет, крыса, биоаналог

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022), Министерства здравоохранения Российской Федерации (соглашение № 124021600064-8) и при поддержке ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия).

Для цитирования: Каронова ТЛ, Мурашева АВ, Тимкина НВ, Фукс ОС, Шляхто ЕВ. Сравнительное исследование нейропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте. *Медицинский совет.* 2024;18(16):163–170. <https://doi.org/10.21518/ms2024-404>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative study of the neuroprotective potential of semaglutide injectable preparations in experimental ischemic stroke

Tatiana L. Karonova, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

Anna V. Murasheva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>, annasimanenkova@mail.ru

Natalya V. Timkina, <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>, n.timkina2014@yandex.ru

Oksana S. Fuks, <https://orcid.org/0000-0003-0112-5027>, fuks_os@mail.ru

Evgeny V. Shlyakhto, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>, shlyakhto@almazoncentre.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Stroke remains one of the major causes of death in type diabetes mellitus (DM). Injectable form of glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide, Ozempic® decreases the stroke risk. In Russia there appeared a biosimilar Semavic® but its effects on the brain are not yet studied.

Aim. To compare neuroprotective properties of Semavic® and Ozempic® while used before ischemic stroke in rats without DM.

Materials and methods. The study was conducted in male Wistar rats that were divided into the following groups: "Control" (n = 10) – 0.9% NaCl, "MET" (n = 9) – metformin 200 mg/kg once daily per os, "Ozempic" (n = 10) – Ozempic® 0.012 mg/kg s.c. once daily, "Semavic" (n = 9) – Semavic® 0.012 mg/kg s.c. once daily. After 7 days ischemic stroke was modelled, after 48 hour of reperfusion neurological deficit and brain damage volume were evaluated. Glycemia was measured on the 3rd, 7th days as well as during and after ischemia.

Results. None of the study drugs caused hypoglycemia including in poststroke period. Neurological deficit in "MET" group did not differ from that in the "Control" (11.00 [6.50; 12.50] and 10.0 [6.25; 12.00] scores). Both semaglutide drugs caused comparable improvement in neurological status (14.00 [12.00; 18.00] and 14.00 [11.00; 18.00] scores in "Ozempic" and "Semavic" groups). Brain necrosis volume in "Control" group was 16.60 [13.40; 28.58] %. All the study drugs had infarct-limiting effect but brain damage volume in "Ozempic" (6.00 [4.32; 8.44] %) and "Semavic" (7.69 [2.99; 11.33] %) was smaller than in "MET" group (13.07 [8.67; 29.94] %). There were no differences between semaglutide drugs.

Conclusions. Biosimilar Semavic® and original Ozempic® demonstrate comparable neuroprotective effect while used in animals without DM prior to ischemic stroke modelling. This protective effect is not due to the drugs' influence on glycemic profile.

Keywords: acute brain dyscirculation, brain protection, diabetes mellitus, rat, bioanalogue

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022), Ministry of Health of the Russian Federation (Agreement No. 124021600064-8) and with support from GEROPHARM LLC (Russia).

For citation: Karonova TL, Murasheva AV, Timkina NV, Fuks OS, Shlyakhto EV. Comparative study of the neuroprotective potential of semaglutide injectable preparations in experimental ischemic stroke. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(16):163–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-404>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа в настоящее время остается одной из ведущих медико-социальных проблем. Так, по данным Международной диабетологической федерации, сейчас в мире насчитывается более 537 млн лиц, страдающих этим заболеванием. Около 10,5% взрослого населения имеют СД¹. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра, опубликованным в 2023 г., насчитывается почти 5 млн больных СД, из них более 4,5 млн – люди, страдающие СД 2-го типа [1].

Высокая инвалидность и смертность, ассоциированная с СД, обусловлена прежде всего его осложнениями, среди которых одну из ведущих позиций занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Риск ОНМК у пациентов с СД не менее чем в два раза выше, чем в общей популяции [2]. Кроме того, СД 2-го типа является фактором риска более тяжелого течения инсульта, большего объема поражения головного мозга и неблагоприятного постинсультного периода с выраженной инвалидизацией [3, 4]. Более того, инсульт представляет собой одну из ведущих причин в структуре смертности больных с СД¹, опережая инфаркт миокарда более чем в 2,5 раза [1]. В структуре ОНМК у пациентов с СД 2-го типа ишемический инсульт превалирует над геморрагическим [5].

В современных как отечественных, так и зарубежных рекомендациях по сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа ключевые позиции занимают препараты, способные не только эффективно снизить уровень гликемии, но также обеспечить органопroteкцию [6, 7]. Так, во главу угла прежде всего ставится кардио- и нефропротективные эффекты сахароснижающих лекарственных средств. Наибольшими преимуществами

с этой точки зрения обладают два класса: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1). В то же время нейропротективный потенциал этих классов сейчас продолжает активно изучаться. В настоящий момент, по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), лишь два препарата обладают доказанной способностью снижать риск ишемического инсульта – это длительно действующие арГПП-1 дулаглутид (Трулисит®) и инъекционная форма семаглутида (Оземпик®) [8].

Развитие российской фармакологической промышленности привело к появлению на рынке нашей страны в январе 2024 г. отечественного препарата семаглутида Семавик® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Семавик® представляет собой воспроизведенный препарат, или биоаналог, который показал себя биоэквивалентным и одинаково безопасным по сравнению с оригинальным препаратом семаглутида Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) [9]. В то же время требуются дополнительные исследования, направленные на углубленное изучение фармакодинамики биоаналогов, в т. ч. препарата Семавик®, прежде всего, в отношении органопroteкции при СД.

Применение исследуемого препарата в условиях эксперимента у здоровых животных без СД с последующим воспроизведением ишемического инсульта является универсальной моделью, позволяющей верифицировать наличие у препарата защитного потенциала в отношении головного мозга вне связи с его влиянием на углеводный обмен.

В связи с этим **целью** нашего исследования стало сопоставление нейропротективных свойств препаратов Семавик® и Оземпик® при применении их до экспериментального ишемического инсульта у крыс без нарушений углеводного обмена.

¹ <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с мая по июнь 2024 г.

Дизайн эксперимента

Крысы-самцы стока Wistar массой 270–300 г в течение 14 дней (акклиматизационный период) подверглись ежедневному осмотру, а также взвешиванию 2 раза в неделю. Животных содержали в клетках по 2–5 голов, потребление корма («Про Корм») и питьевой воды было неограниченным. В помещении содержания животных поддерживалась постоянная температура (22–25 °С), влажность воздуха (50–70%) и световой режим (свет с 8:00 до 20:00). Крысы, у которых наблюдались отклонения в поведении, состоянии кожи и слизистых, физиологических параметрах, не были включены в исследование.

После прохождения акклиматизационного периода крысы были разделены на четыре группы: «Контроль» ($n = 10$, введение 0,9%-ного раствора NaCl 1 раз в сутки п/к), «МЕТ» ($n = 9$, введение порошка метформина 200 мг/кг 1 раз в сутки перорально через желудочный зонд), «Семавик» ($n = 9$, введение раствора Семавик®, ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 0,012 мг/кг п/к 1 раз в сутки), «Оземпик» ($n = 10$, введение раствора Оземпик®, Ново Нордиск А/С, Дания, 0,012 мг/кг п/к 1 раз в сутки). Доза и кратность введения препаратов были рассчитаны с учетом данных об их фармакокинетике у крыс, времени достижения T_{max} , $T_{1/2}$, а также Tau^2 [10, 11]. Так, несмотря на требуемую кратность применения препаратов Оземпик® и Семавик® 1 раз в неделю у человека, у крысы наиболее рациональным протоколом терапии было признано ежедневное введение².

Лечение и наблюдение за животными осуществлялось в течение 7 дней. Затем производилось моделирование ишемического инсульта по методике J. Koizumi 1986 г. [12] в модификации E.Z. Longa 1989 г. [13]. Через 48 ч реперфузии определялся неврологический дефицит по шкале J.H. Garcia [14]. После эвтаназии извлекался материал головного мозга для оценки объема повреждения (рис. 1).

На 3-й и 7-й дни исследования, интраоперационно, а также в послеоперационном (постинсультном) периоде производилось определение гликемии при помощи глюкометра AccuChek Performa путем пункции хвостовой вены.

Моделирование ишемического инсульта

Животных наркотизировали с использованием смеси золетила (тилетамин гидрохлорид 30 мг/кг и золазепам гидрохлорид 30 мг/кг в/м) и ксилазина гидрохлорида (6 мг/кг в/м).

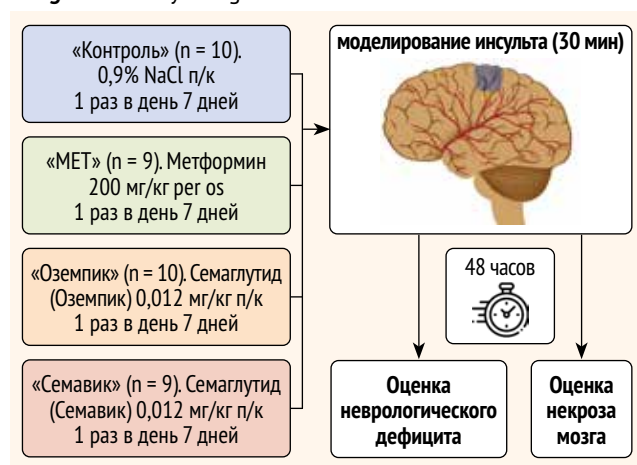
Методика моделирования инсульта, предложенная J. Koizumi [12] и модифицированная E.Z. Longa [13], состоит во введении гибкого филамента с мягким наконечником длиной 20–22 мм (Doccol Corporation, USA,

длина 20 мм) (длина выбирается в зависимости от массы тела крысы) через левую наружную сонную артерию в левую внутреннюю сонную артерию. Филамент продвигается оператором эндоваскулярно до устья левой средней мозговой артерии и перекрывает его, тем самым вызывая фокальную ишемию в бассейне средней мозговой артерии (рис. 2). Кроме того, производилось временное клипирование общей сонной артерии на участке, наиболее близком к бифуркации, с целью дополнительного ограничения коллатерального кровотока. Длительность ишемии составила 30 мин, затем следовал 48-часовой реперфузионный период.

Выбранная модель ишемического инсульта признана «золотым стандартом» в экспериментальной медицине, т. к. позволяет воспроизвести ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии – наиболее частой локализации ОНМК у человека.

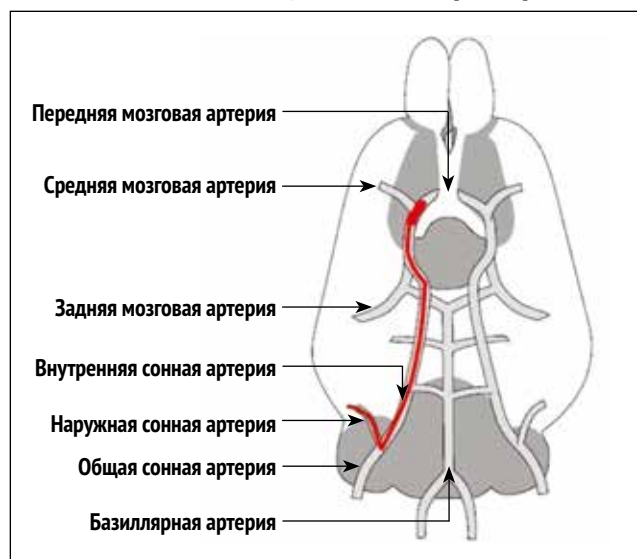
● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



● **Рисунок 2.** Схема моделирования транзиторной фокальной ишемии головного мозга по методике J. Koizumi в модификации E. Longa [12, 13]

● **Figure 2.** Scheme of modelling of transient focal ischemia by J. Koizumi method in E. Longa modification [12, 13]



² https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000PharmR.pdf.

Проведение серий экспериментов по моделированию инсульта у животных одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол №23-4/1, 2023 г. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень гликемии

Применение метформина (МЕТ), а также обоих препаратов семаглутида у крыс без нарушений углеводного обмена не вызвало эпизодов гипогликемии до моделирования инсульта. Оперативное вмешательство (моделирование транзиторной фокальной ишемии мозга) сопровождалось повышением гликемии в группе «Контроль», что наиболее вероятно является отражением «стрессовой» гипергликемии, а также может быть обусловлено действием анестезии, а именно применением ксилазина [15, 16]. Все исследуемые лекарственные средства вызвали снижение интраоперационной гипергликемии, однако эффект обоих препаратов семаглутида был более выражен, чем эффект МЕТ. Различий во влиянии препаратов Оземпик® и Семавик® выявлено не было. В послеоперационном периоде, несмотря на неспособность животных самостоятельно потреблять пищу до момента прекращения действия наркоза, мы не наблюдали эпизодов гипогликемии ни в одной из экспериментальных групп (рис. 4).

Выраженность неврологического дефицита

Ишемически-реперфузионное повреждение сопровождалось развитием значимого неврологического дефицита в группе «Контроль» (10,0 [6,25; 12,00] балла по шкале Garcia). Терапия МЕТ не вызвала улучшения неврологического статуса по сравнению с контролем (11,00 [6,50; 12,50] балла). Применение препаратов Оземпик® и Семавик® привело к сопоставимому улучшению постинсультного восстановления (14,00 [12,00; 18,00] и 14,00 [11,00; 18,00] балла соответственно) по сравнению как с группой «Контроль», так и с группой «МЕТ» (рис. 5).

Объем повреждения головного мозга

Объем повреждения головного мозга в группе «Контроль» составил 16,60 [13,40; 28,58] % от общего объема мозга. Терапия всеми исследуемыми препаратами привела к уменьшению объема некроза, однако инфаркт-

лимитирующий эффект препаратов Оземпик® и Семавик® был достоверно более выраженным, чем эффект МЕТ. Так, объем повреждения мозга составил 13,07 [8,67; 29,94] %, 6,00 [4,32; 8,44] % и 7,69 [2,99; 11,33] % в группах «МЕТ», «Оземпик» и «Семавик» соответственно. Различий между группами «Оземпик» и «Семавик» выявлено не было, $p = 0,904$ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

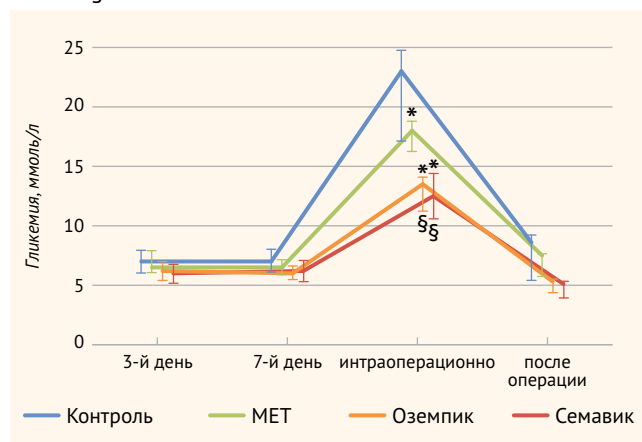
Проведенное экспериментальное исследование стало первым в своем роде прямым сравнительным исследованием эффективности и безопасности оригинального препарата семаглутида Оземпик® и биоаналога Семавик® при применении их до моделирования ишемического инсульта у животных без нарушений углеводного обмена.

Мы показали, что терапия обоими препаратами семаглутида не вызывает гипогликемии при применении у животных без СД, в т. ч. в остром периоде инсульта, в условиях угнетения сознания, в отсутствии самостоятельного потребления пищи и воды. Полученные данные свидетельствуют в пользу высокого профиля безопасности семаглутида, в т. ч. биоаналога российского производства Семавик®, что особенно актуально в свете продолжающихся исследований о возможностях неинсулиновой терапии у пациентов, переносящих острые сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемический инсульт.

Как указывалось ранее, проведенные РКИ показали, что лишь два представителя арГПП-1 пролонгированного действия – дулаглутид и инъекционная форма семаглутида способны снижать риск ишемического инсульта у больных с СД. Так, в исследовании SUSTAIN 6 продемонстрировано снижение частоты развития общей конечной точки MACE, а также нефатального инсульта при применении семаглутида для подкожного введения (ОР 0,61, 95% ДИ 0,38–0,99, $p = 0,04$) [17]. Примечательно при этом, что

● **Рисунок 4.** Динамика уровня гликемии (ммоль/л) у крыс стока Wistar на фоне терапии арГПП-1

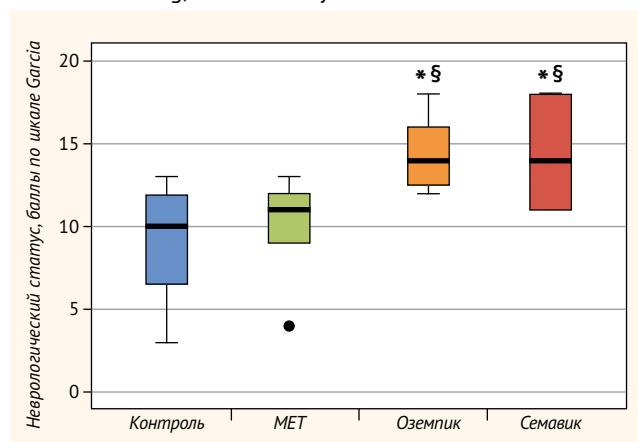
● **Figure 4.** Glycemia (mmol/L) dynamics in Wistar rats receiving GLP-1 RA



* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»

● **Рисунок 5.** Неврологический статус, оценка по шкале Garcia у крыс Wistar после моделирования ишемического инсульта

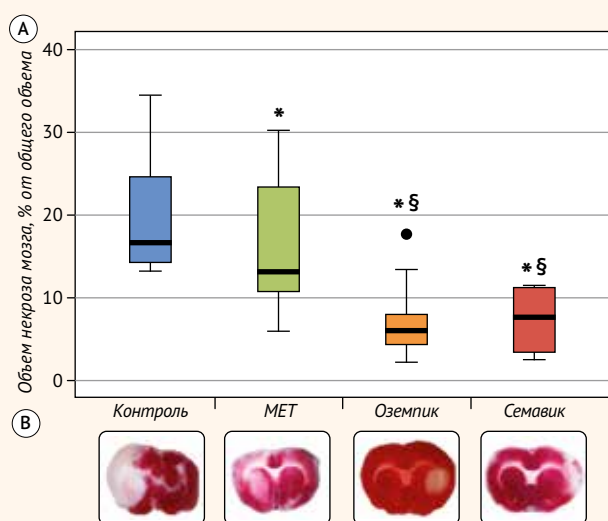
● **Figure 5.** Neurological status in Wistar rats after ischemic stroke modelling, evaluation by Garcia scores



* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ»

● **Рисунок 6.** Повреждение головного мозга у крыс стока Wistar, вызванное ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии

● **Figure 6.** Brain damage caused by ischemic stroke in middle cerebral artery pool in Wistar rats receiving different glucose-lowering therapy



А – объем некроза, % от общего объема мозга, В – фото репрезентативных срезов.
* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § $p < 0,05$ по сравнению с группой «MET»

пероральная форма семаглутида, показав достоверную способность уменьшать риск наступления общей конечной точки и сердечно-сосудистой смерти, не оказала влияния на вероятность развития нефатального инсульта [18]. Требуется дальнейшее изучение причин выявленных различий в сердечно-сосудистой эффективности двух препаратов семаглутида с разным способом доставки, а следовательно, с разной фармакокинетикой.

Предметом нашего исследования стал препарат семаглутида российского производства Семавик®, являющийся биоаналогом и показавший биоэквивалентность оригинальному препарату. Средство не отличается от оригинального по кратности применения и пути введения. При экспериментальном изучении фармакодинамики препарата Семавик®, по сравнению с препаратом Оземпик®, в отношении защиты головного мозга мы выявили, что оба препарата обладают сопоставимой способностью как улучшать постинсультное восстановление, снижая выраженность неврологического дефицита, так и уменьшать объем некроза мозга. Наше исследование было выполнено на животных без нарушений углеводного обмена, что позволяет предполагать, что выявленный нейропротективный эффект обоих препаратов семаглутида является самостоятельным, не обусловленным положительным влиянием лекарственного средства на гликемический профиль.

Отличительной особенностью проведенного исследования является то, что оно было направлено на изучение влияния препаратов не на риск возникновения ОНМК, а на объем повреждения головного мозга. Подобные работы, описывающие нейропротективный эффект

семаглутида в эксперименте, крайне немногочисленны. М. Basalay et al. провели сравнительное исследование эффектов лираглутида и семаглутида при применении их в начале реперфузионного периода у животных, перенесших ишемический инсульт, и показали, что оба препарата способны уменьшать объем некроза и улучшать неврологический статус, при этом инфаркт-лимитирующий эффект семаглутида превосходит таковой у лираглутида [19]. Другая группа авторов также продемонстрировала, что введение семаглутида после инсульта снижает выраженность неврологического дефицита и уменьшает объем повреждения, вероятно, через посредство улучшения процессов нейрогенеза, а также уменьшения выраженности асептического воспаления, что проявляется в снижении патологической активации микроглии [10]. Указанные исследования были посвящены применению семаглутида в качестве агента посткондиционирования, т. е. после моделирования ишемического инсульта. Ранее нашей группой авторов было проведено сопоставление нейропротективного эффекта аргПП-1 с различной продолжительностью действия (лираглутида, инъекционной формы семаглутида и дулаглутида) между собой, а также с представителями класса инГЛТ-2, у животных без СД при применении указанных препаратов до моделирования ишемического инсульта. Мы показали, что нейропротективный эффект различных аргПП-1 сопоставим и превосходит таковой у инГЛТ-2, т. к. проявляется не только в уменьшении объема повреждения, но также в улучшении постинсультного восстановления [20]. Настоящее исследование продемонстрировало сопоставимую способность оригинального препарата семаглутида Оземпик® и биоаналога Семавик® положительно влиять на течение ишемического инсульта при применении их до развития данного события.

ВЫВОДЫ

Проведенное экспериментальное исследование представляет собой первое в своем роде прямое сравнение нейропротективного потенциала двух инъекционных препаратов семаглутида – оригинального Оземпик® и биоаналога Семавик®. Полученные данные подтвердили сопоставимый профиль безопасности препаратов Семавик® и Оземпик®, в т. ч. отсутствие развития гипогликемии в остром периоде инсульта. Применение Семавик® до инсульта показало высокую эффективность в отношении снижения тяжести его течения, что проявлялось как в уменьшении объема некроза, так и в улучшении неврологического статуса. Нейропротективный потенциал Семавик® сопоставим с таковым у оригинального препарата Оземпик® и превосходит метформин. Полученные данные создают предпосылки для дальнейшего изучения фармакодинамики биоаналога Семавик®, в т. ч. клинического исследования его способности снижать риск инсульта у больных с СД.



Поступила / Received 05.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024
Принята в печать / Accepted 20.09.2024

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
3. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26–38. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>.
4. Tang H, Zhang S, Yan S, Liebeskind DS, Sun J, Ding X et al. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(4):342–346. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011643>.
5. Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke*. 2016;47(3):682–688. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011627>.
6. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–792. <https://doi.org/10.1111/jdi.12932>.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АО Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
8. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
9. Davies MJ, Arora VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(12):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
10. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Chiodini P, Esposito K, Giugliano D. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(2):666–669. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557>.
11. Арефьева АН, Банко ВВ, Садовских МО, Носков СМ. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.
12. Arefeva AN, Banko VV, Sadovskikh MO, Noskov SM. Pharmacokinetics of first semaglutide drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.
13. Yang X, Feng P, Zhang X, Li D, Wang R, Ji C et al. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke. *Neuropharmacology*. 2019;158:107748. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107748>.
14. Karimipour M, Shojaei Zarghani S, Mohajer Milani M, Soraya H. Pre-Treatment with Metformin in Comparison with Post-Treatment Reduces Cerebral Ischemia Reperfusion Induced Injuries in Rats. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(2):115–121. <https://doi.org/10.29252/beat-060205>.
15. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brain Edema. A New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in Which Recirculation Can Be Introduced in the Ischemic Area. *Japan J Stroke*. 1986;8:1–8. <https://doi.org/10.3995/jstroke.8.1>.
16. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989;20(1):84–91. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.1.84>.
17. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke*. 1995;26(4):627–634. <https://doi.org/10.1161/01.str.26.4.627>.
18. De Oliveira JC, Ludemann Camargo R, Barella LF, Chaves Souto Branco R, Gravena C, Grassioli S et al. Anesthetic-induced transient hyperglycemia and insulin resistance do not depend on the sympathoadrenal axis. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(4):379–388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285105>.
19. Saha JK, Xia J, Grondin JM, Engle SK, Jakubowski JA. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. *Exp Biol Med*. 2005;230(10):777–784. <https://doi.org/10.1177/153537020523001012>.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
21. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.
22. Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. 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>.
23. Симаненкова АВ, Фукс ОС, Тимкина НВ, Тихомирова ПА, Власов ТД, Каронова ТЛ. Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):579–592. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592>.
24. Simanenкова AV, Fuks OS, Timkina NV, Tikhomirova PA, Vlasov TD, Karonova TL. Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2023;29(6):579–592. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Л. Каронова, Е.В. Шляхто

Концепция и дизайн исследования – Т.Л. Каронова, А.В. Мурашева

Написание текста – А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина

Сбор и обработка материала – А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина, О.С. Фукс

Обзор литературы – А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина

Анализ материала – А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина

Статистическая обработка – Тимкина Н.В., Фукс О.С.

Редактирование – Т.Л. Каронова, Е.В. Шляхто

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Л. Каронова, А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина, О.С. Фукс, Е.В. Шляхто

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana L. Karonova, Evgeny V. Shlyakhto

Study concept and design – Tatiana L. Karonova, Anna V. Murasheva

Text development – Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina

Collection and processing of material – Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks

Literature review – Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina

Material analysis – Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina

Statistical processing – Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks

Editing – Tatiana L. Karonova, Evgeny V. Shlyakhto

Approval of the final version of the article – Tatiana L. Karonova, Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks, Evgeny V. Shlyakhto

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; karonova@mail.ru

Мурашева Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; annasimanenkova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; n.timkina2014@yandex.ru

Фукус Оксана Станиславовна, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; fuks_os@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; shlyakhto@almazoncentre.ru

Information about the authors:

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Chief Researcher of the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; karonova@mail.ru

Anna V. Murasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; annasimanenkova@mail.ru

Natalya V. Timkina, Junior Researcher at the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; n.timkina2014@yandex.ru

Oksana S. Fuks, Laboratory Assistant Researcher at the Scientific Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; fuks_os@mail.ru

Evgeny V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Manager, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; shlyakhto@almazoncentre.ru