

Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях

© И.Н. Тюренков, Д.А. Бакулин*, Д.В. Куркин, Е.В. Волотова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — заболевание, существенно увеличивающее риск нейродегенеративных заболеваний и инсульта. Значительный рост числа пациентов с СД2 на фоне старения населения определяет большой интерес к противо-диабетическим препаратам, которые, помимо гипогликемического действия, способны снижать риск сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний.

Согласно результатам клинических исследований, у пациентов с СД2 инкретиномиметики значительно уменьшают уровень гликированного гемоглобина, а также умеренно снижают артериальное давление и массу жировой ткани. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) при добавлении их к стандартной гипогликемической терапии значимо снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Отмечается позитивное действие этих препаратов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, как самостоятельными, так и возникающими на фоне СД2. В настоящее время проводятся клинические исследования влияния аналогов ГПП-1 при болезни Паркинсона и Альцгеймера.

Имеющиеся данные говорят о наличии у инкретиномиметиков нейропротективных свойств, которые реализуются благодаря присутствию рецепторов ГПП-1 на нейронах, клетках микроглии и эндотелиоцитах. Установлена способность этих рецепторов запускать важнейшие внутриклеточные сигнальные пути, поддерживающие функциональную активность клетки и ингибирующие апоптоз в патологических условиях.

В обзоре представлены результаты исследований нейропротективных свойств препаратов с инкретиномиметическим механизмом действия. Приведены данные об их влиянии на ряд патологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях и нарушениях мозгового кровообращения. Показана способность инкретиномиметиков снижать активацию микроглии, выработку провоспалительных цитокинов, патологическую агрегацию белков и тормозить процессы апоптоза нейронов, а также улучшать функциональное состояние митохондрий, увеличивать экспрессию трофических факторов и стимулировать нейрогенез.

Ключевые слова: сахарный диабет; инкретины; нейропротекция; нейродегенеративные заболевания; инсульт; эксенатид; лираглутид.

Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases

© Ivan N. Tyurenkov, Dmitry A. Bakulin, Denis V. Kurkin, Elena V. Volotova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a disease significantly increasing the risk of neurodegenerative disorders and stroke. The keen interest in anti-diabetic medications, which can reduce the risk of cardiovascular and neurodegenerative disorders, is caused by the substantial rise in the number of patients with DMT2 as a result of population aging.

According to the clinical trial data, incretin mimetics significantly reduce the glycosylated hemoglobin level, while moderately reducing blood pressure and adipose tissue mass in DMT2 patients. When added to the conventional hypoglycemic therapy, analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) significantly decrease the risk of cardiovascular complications in DMT2 patients. The positive effect of these medications in patients with neurodegenerative diseases, both the independent and T2DM-associated ones, has been observed. Today, there are ongoing clinical trials of the effect of GLP-1 analogues in patients with Parkinson's and Alzheimer's disease.

The available data show that incretin mimetics exhibit neuroprotective properties due to GLP-1 receptors on neurons, microglial and endothelial cells. These receptors were found to be able to trigger the major intracellular signaling pathways that maintain cellular function and inhibit apoptosis under pathological conditions.

In this review, we summarize the results of studies focused on neuroprotective properties of drugs with the incretin-mimetic mechanism of action. The findings on their effect on a number of pathological processes in patients with neurodegenerative diseases and cerebrovascular disturbance are reported. The ability of incretin mimetics to reduce microglial activation, secretion of proinflammatory cytokines and pathological protein aggregation, as well as inhibit neuronal apoptosis, improve mitochondrial functional state, enhance expression of trophic factors and stimulate neurogenesis, is demonstrated.

Keywords: diabetes mellitus; incretins; neuroprotection; neurodegenerative diseases; stroke; exenatide; liraglutide.

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире в конце 2015 г. составила 415 млн человек, и, по прогнозам международной диабетической федерации, к 2040 г. эта цифра увеличится до 642 млн человек. С учетом результатов исследования NATION, проводимого в России в 2013—2015 гг., ведущие эндокринологи страны пришли к выводу, что распространенность преддиабета среди взрослого населения

(от 20 до 79 лет) в нашей стране составляет 19,3%, а у 5,4% взрослого населения имеется СД 2-го типа (СД2); при этом половине больных диагноз еще не поставлен [1].

Причиной около 68% летальных исходов среди людей с СД старше 65 лет является инфаркт миокарда и инсульт [2]; наличие СД повышает вероятность развития инсульта в 3—7 раз [3]. СД2 является одной

из ведущих причин ускорения старения мозга и развития дементных нарушений. Существующие препараты недостаточно эффективно снижают риски сосудистых осложнений СД, а профилактические мероприятия не позволяют установить надежный контроль уровня гликемии. Поэтому по-прежнему остается актуальной проблема поиска новых путей фармакологической коррекции гипергликемии и ее осложнений.

Последние рекомендации по ведению больных с СД2 акцентируют внимание на раннем начале лечения с применением препаратов, нормализующих постпрандиальный уровень гликемии и снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений [4]. Тяжесть течения инсульта при СД выше, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы, что связано в первую очередь с метаболическими нарушениями, истощением компенсаторных и адаптивных возможностей организма, эндотелиальной дисфункцией, макро- и микроангиопатиями. Изменения в сосудах, обусловленные длительной гипергликемией и глюкозотоксичностью, сопровождаются меньшим развитием коллатерального кровотока, ускорением некротизирования пенумбры, большими размерами очага некроза и увеличением числа летальных исходов инсульта, а у выживших больных наблюдаются более выраженные психоневрологические нарушения [3]. Таким образом, поиск эффективных средств гликемического контроля, обладающих дополнительным профилактическим эффектом в отношении сердечно-сосудистых рисков, остается актуальной фармакологической задачей.

В последние годы значительное внимание привлекают средства с инкретиновой активностью. Первые инкретиномиметики (эксенатид и ситаглиптин) были одобрены для лечения СД2 около 10 лет назад. Позднее метаанализы клинических данных показали снижение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 при применении аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Вероятно, именно это дало большой толчок к начавшемуся с 2009 г. росту количества исследований, посвященных кардио- и нейропротективным свойствам инкретиномиметиков [5].

Плейотропные свойства аналогов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), как оказалось, лишь частично связаны с их гипогликемическим действием. Основой различных эффектов этих препаратов является широкая распространенность рецепторов ГПП-1 в разных тканях и их способность запускать важнейшие внутриклеточные сигнальные каскады, поддерживающие функциональную активность клетки и ингибирующие апоптоз в патологических условиях [6–8].

В практической медицине прочное место заняли две группы средств, влияющих на систему инкрети-

нов. Первая включает ингибиторы ДПП-4 — фермента, расщепляющего инкретины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, госоглиптин). Вторая группа состоит из синтетических аналогов ГПП-1, устойчивых к действию ДПП-4 с режимом дозирования 2 раза в день (эксенатид), 1 раз в день (лираглутид, ликсисенатид) и 1 раз в неделю (эксенатид LAR, албиглутид, дулаглутид). Более десятка аналогов ГПП-1 и низкомолекулярных агонистов рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) проходят клинические испытания в настоящее время. Основные направления при разработке новых аналогов ГПП-1 связаны с увеличением интервалов между инъекциями от 1 (Semaglutide, Glymera) до 2 и 4 нед (ITCA 650, Efglenatide, VRS 859) и созданием пероральных форм (NN9924, NN9926, NN9927, TTP054, TTP273, ZYOG1, ARI-1732TS) [9, 10]. На стадии доклинических исследований находятся молекулы, обладающие агонистическим действием к нескольким инкретиновым рецепторам (к ГПП-1, ГПП-2, ГИП и др.) [9].

ГПП-1 секретируется L-клетками кишечника в ответ на поступление пищи и стимулирует глюкозозависимую выработку и секрецию инсулина, замедляет опорожнение желудка и ингибирует секрецию глюкагона, способствуя поддержанию гомеостаза глюкозы. Он оказывает и трофические влияния на бета-клетки, стимулируя их пролиферацию и дифференцировку, ингибируя апоптоз и повышая выживаемость [11].

В настоящее время изучается возможность фармакологической стимуляции секреции собственных инкретинов путем воздействия на рецептор GPR119, локализованный на L- и K-клетках кишечника, а также на β -клетках поджелудочной железы. Возможно, в ближайшем будущем в классе средств с инкретиновой активностью появится новая группа препаратов: агонисты GPR119. Ряд агонистов в настоящее время проходят клинические испытания: MBX-2982 (Sanofi-Aventis/Metabolex), GSK-1292263 (GlaxoSmithKline), PSN-821 (Astellas), APD668 и APD597 (Arena/Johnson & Johnson), LEZ763 (Novartis), DS-8500a (Daiichi Sankyo), ZYG-19 (Zydus Cadila) и BMS-903452 (Bristol-Myers Squibb) [12, 13].

Большое внимание привлекает способность инкретиномиметиков снижать риск церебральных и сердечно-сосудистых осложнений СД, а также оказывать нейропротективное действие при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона и боковой амиотрофический склероз) и при диабетической нейропатии [14]. В последние 2–3 года опубликованы обзоры, обобщающие дополнительные свойства этих групп гипогликемических средств, отражающие их кардиоваскулярные и нейропсихотропные свойства [8, 15, 16].

Однако уже после недавнего обзора [7] появились новые данные, касающиеся ряда аспектов нейропротективных свойств инкретиномиметиков при нарушениях мозгового кровообращения и нейродегенеративных патологиях.

Зоны экспрессии ГПП-1 и его рецептора в головном мозге

ГПП-1 секретируется не только кишечником, но и головным мозгом (ГМ) — дорсальным комплексом блуждающего нерва (DVC), клетками ядра солитарного тракта и малой группой нейронов, сосредоточенных в области А1 ретикулярной формации продолговатого мозга. ГПП-1-иммунореактивные волокна ядра солитарного тракта сообщаются с гипоталамусом (с паравентрикулярным и дорсомедиальными ядрами, менее — с дугообразным ядром) и субфорникальным органом. Такие волокна выявляются также в таламусе и некоторых участках коры. В стволе ГМ они прилегают к ретикулярной фармации и спинному мозгу [17].

Как правило, эффекты эндогенного ГПП-1 реализуются через ГПП-1R — трансмембранный рецептор, ассоциированный с G-белком. Эти рецепторы, помимо клеток поджелудочной железы, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, экспрессируются в головном мозге, с высокой плотностью — в лобной коре, гипоталамусе, таламусе, гиппокампе, мозжечке и черной субстанции [14], т.е. ключевых регионах центральной регуляции энергетического гомеостаза и автономных функций. В гипоталамусе ГПП-1R распределены в основном в дугообразном (связанный с регуляцией аппетита), паравентрикулярном (выделяет окситоцин, который подавляет аппетит, поступая в вентромедиальное ядро и соматостатин, который замедляет моторику желудка), дорсомедиальном (регуляция АД и ЧСС) и супрахиазматическом (циркадные ритмы) ядрах. Рецептор обнаружен в дорсальном комплексе блуждающего нерва, особенно в ядре солитарного тракта и в меньшем количестве в околожелудочковых зонах: субфорникальном органе и *area postrema* (хеморецепторная зона ствола мозга, ответственная за осуществление рвотного рефлекса) [17]. В эксперименте и в клинике показано, что ГПП-1, ингибируя активность блуждающего нерва, снижает подвижность желудка, секрецию желудочных желез и панкреатического сока [18].

Таким образом, ГПП-1 как нейропептид участвует в функционировании оси «головной мозг — кишечник». Он регулирует аппетит посредством (1) замедления опустошения желудка, связанного с угнетением блуждающего нерва и (2) формирования чувства насыщения, через взаимодействие с рецептором к ГПП-1 в ядрах гипоталамуса. Все это приводит к снижению аппетита, потребления пищи и снижению массы тела [17, 19].

Исследования церебропротективных свойства инкретиномиметиков при нейродегенеративных заболеваниях и при ишемии головного мозга

СД и нейродегенеративные процессы имеют ряд общих черт: прогрессирование при старении, метаболические нарушения, изменения в сосудах, оксидативный стресс, воспаление, образование конечных продуктов гликирования, резистентность клеток головного мозга к инсулину и инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1), агрегация патологических белков, повышение активности киназы гликогенситазы (GSK-3B), нарушения регуляции фосфорилирования тау-белка и др. СД2 или преддиабетом страдают около 85% пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и более 50% пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [20—22].

Множество экспериментальных исследований показывают снижение размеров инфаркта ткани мозга и выраженности неврологического дефицита, а также ускорение восстановления пораженной ткани и когнитивных функций при лечебно-профилактическом введении аналогов ГПП-1 [23—25]. Клинические исследования также показывают снижение риска сердечно-сосудистых осложнений СД2 при добавлении аналогов ГПП-1 к стандартной терапии. Недавно опубликованы результаты многоцентрового международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LEADER, включающего 9340 участников с СД2, которые наблюдались в течение от 3,5 года до 5 лет с целью оценки влияния добавления к стандартной терапии лираглутида на возникновение кардиоваскулярной смерти либо нефатального инфаркта миокарда или инсульта. При добавлении лираглутида к стандартной терапии количество участников с первым зафиксированным сердечно-сосудистым осложнением было на 12,4% меньше (608 из 4668), чем в группе со стандартной терапией (694 из 4672), количество погибших от сердечно-сосудистых осложнений было ниже на 21,2% (219 из 4668), чем в группе со стандартной терапией (278 из 4672) [26].

Клинические исследования показывают отсутствие влияния ингибиторов ДПП-4 на риск сосудистых событий при длительном приеме ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД2 [27]. Возможно, это связано с большим количеством мишеней, на которые действует дипептидилпептидаза-4 (мозговой натрийуретический пептид, фактор, происходящий из стромальных клеток-1α, нейропептид Y, пептид YY и др. [11]). Можно предположить, что повышение концентраций этих факторов непредсказуемо влияет в условиях острого или хронического ишемического процесса. Однако имеются работы, показывающие наличие нейропротективного потенциала у ингибитора ДПП-4 — линаглиптина [16]. Это может быть связано с его более высокой селективностью к

ферменту или длительностью фармакологического эффекта. Однако возможность использования ингибиторов ДПП-4 в терапии нарушений мозгового кровообращения окончательно не ясна и требует дальнейших исследований.

Механизмы нейропротективного действия аналогов ГПП-1 связаны не только с ингибированием апоптоза нейронов, снижением воспаления и ускорением репаративных процессов, но, по большей части, и со снижением риска развития самого инсульта: уменьшением эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и прокоагулянтного потенциала крови. Установленные и возможные точки приложения нейропротективного действия инкретиномиметиков сходны с таковыми средств, применяемых при лечении нейродегенеративных заболеваний: подавление апоптоза, снижение активации микроглии, повышение нейрональной пластичности и др [7].

Точки приложения действия инкретиномиметиков при нейродегенеративных и ишемических поражениях головного мозга

Нейровоспаление

Клетки микроглии, являясь макрофагами центральной нервной системы, при продолжительном воздействии альфа-синуклеина, липополисахарида, провоспалительных цитокинов (IFN- γ и TNF- α) и при гибели соседних нейронов способны приобретать провоспалительный M1 фенотип. Клетки микроглии с фенотипом M1, продуцируя провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , STAT3, IL-6, IL-12, IL-23), способны защищать окружающую ткань от патогенов и опухолевых клеток, что может приводить к гибели окружающих нейронов. Напротив, противовоспалительный M2 фенотип стимулирует восстановление/ремоделирование ткани и ангиогенез посредством секреции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, IL-13 и TGF- β). Повышение активности провоспалительной формы микроглии вносит значимый вклад в развитие нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях. Например, в ранней стадии БП наблюдается значительная активация микроглии, повышение экспрессии TNF- α , ассоциированная с дегенерацией дофаминергических нейронов [28, 29].

Подходы к регуляции активности микроглии, направленные на усиление цитопротективной M2 формы, в ряде исследований привели к положительным результатам и могут рассматриваться как способ нейропротекции при БП и БА [28, 29]. На модели БП у крыс введение саксаглиптина приводило к подавлению продукции TNF- α , iNOS и миелопероксидазы. Аналогично введение эксендина-4 животным с поражением черной субстанции предотвращало токсин-индуцированную активацию микроглии, а также подавление продукции провоспа-

лительных цитокинов, в том числе TNF- α и IL-1 β [14].

Способность аналогов ГПП-1 влиять на активность микроглии была показана во многих экспериментальных исследованиях, как на моделях БП, БА, так и при ишемически-реперфузионном повреждении нервной ткани. При этом применение инкретиномиметиков сопровождалось ингибированием активации микроглии [22, 30] с преобладанием противовоспалительного M2 фенотипа, а также снижением экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и MCP-1 — мощного фактора хемотаксиса моноцитов) [24]. На модели хронического воспаления (облучение животного X-лучами) лираглутид снижал активацию микроглии в коре и зубчатой извилине, снижал содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-1 β) в астроцитах, уменьшал уровень отека и инфильтрацию ткани мозга нейтрофилами [20].

Ключевым механизмом снижения нейровоспаления инкретиномиметиками считается реализация внутриклеточного сигнального пути ГПП-1R/PI3K/PKB, одной из конечных мишеней которого является транскрипционный фактор NF- κ B (рис. 1), участвующий в регуляции экспрессии генов ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin) и реализующий активацию клеток микроглии. При этом стимуляция рецептора ГПП-1 приводила к значительной супрессии NF- κ B и последующего провоспалительного цитокинового каскада [24, 31].

Функциональное состояние митохондрий и апоптоз

Функциональное состояние регуляторов клеточного энергетического гомеостаза имеет решающее значение для выживания клетки. При ишемически-реперфузионном поражении собой в работе митохондрий является фатальным для клетки. При этом на этапе ишемии происходит нарушение функционирования переноса электронов между компонентами дыхательной цепи с последующим увеличением образования супероксидного радикала (O₂⁻) и истощением антиоксидантной системы, а на этапе реперфузии наблюдается взрывной рост образования свободных радикалов, повреждение митохондрий и гибель клетки [32].

Нейродегенеративные заболевания ассоциированы с рядом нарушений функционирования митохондрий: патологическая аутофагия, повышенное накопление мутаций в мтДНК (синтез дефектных белков), наличие дефектов комплекса I дыхательной цепи, накопление альфа-синуклеина, накопление избыточного количества кальция в матриксе (способствует активации белков, формирующих поры повышенной проницаемости: Bax и Bad) и увеличение окислительного стресса [33].

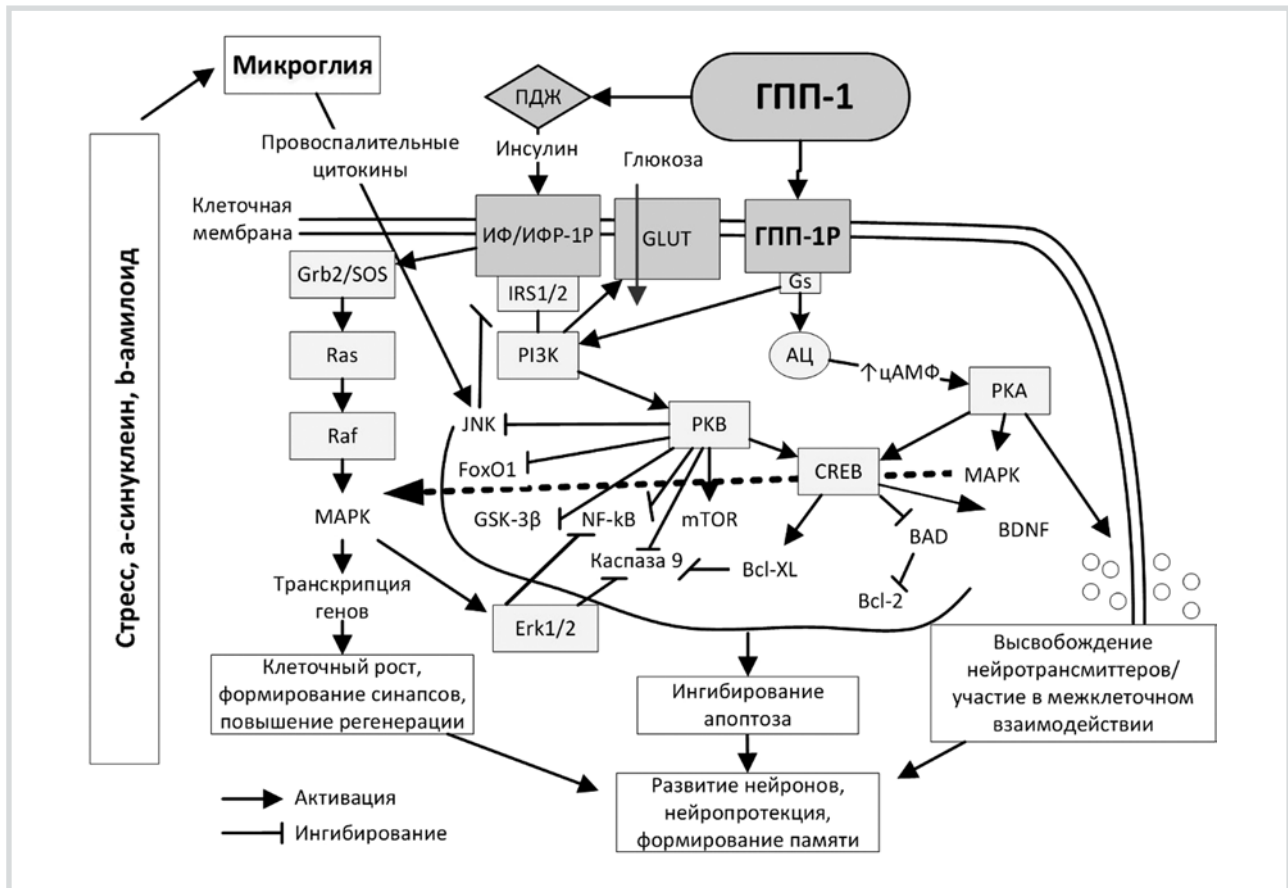


Рис. 1. Возможные пути нейропротективного действия ГПП-1 [20, 29, 36].

ПДЖ — поджелудочная железа; GLUT — белок-транспортер глюкозы; IP — инсулиновый рецептор; ИФР-1Р — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; IRS1/2 — субстраты инсулинового рецептора; Gs — G-белок, стимулирующий аденилатциклазу (АЦ); PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; PKB — протеинкиназа B; PKA — протеинкиназа A; CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор.

Инкретиномиметики в эксперименте продемонстрировали способность улучшать функциональное состояние митохондрий и ингибировать запуск апоптоза по митохондриальному пути. Применение ингибиторов ДПП-4 и аналогов ГПП-1 защищало митохондрии, повышая активность комплекса I дыхательной цепи и противоапоптотического белка Bcl-2 с последующим снижением активности каспазы 3, что в конечном итоге приводило к сохранению дофаминергических нейронов при моделировании БП [31, 34]. Механизм подобного эффекта связывают с активацией сигнальных путей ГПП-1Р/PI3K/PKB (Akt) и ГПП-1Р/АЦ/PKA:

— PKB (Akt) инактивирует транскрипционный фактор FOXO1 (см. рис. 1), который при недостатке питательных веществ способен запустить процесс апоптоза, повышая транскрипцию генов проапоптотических белков, регулирующих митохондриальные поры — BAX (взаимодействующий с Bcl-2-медиатор гибели клеток), PUMA (p53-зависимый модулятор апоптоза).

— С другой стороны, рост внутриклеточного уровня цАМФ приводит к повышению соотношения Bcl-

2/Bax, где Bcl-2 — противоапоптотический белок, ингибирующий транслокацию белка Bax (необходим для повышения проницаемости митохондриальной мембраны, для выхода цитохрома C и последующей активацией каспазы-3 и -9) (см. рис. 1) [35].

Вместе эти процессы способствуют поддержанию целостности внешней митохондриальной мембраны, сохранению мембранного потенциала и обеспечивают противоапоптотическое действие в условиях патологического состояния.

Ряд исследований показывает, что инкретиномиметики могут влиять непосредственно на функционирование митохондрий. В условиях *in vitro* эксендин-4 повышал экспрессию митохондриального белка митофузина 2 [37], который в норме отвечает за слияние наружных мембран и организацию сети митохондрий, увеличивая структурно-функциональную связь эндоплазматический ретикулум-митохондрии [38]. Кроме того, недавнее исследование показало еще один важный путь, который может участвовать в митохондриальном биогенезе. Так, введение эксендина-4 в культуру панкреатических бета-клеток вызывало двукратное увеличение экспрессии PGC-

1 α (транскрипционный коактиватор рецептора PPAR γ), основного регулятора митохондриального биогенеза. PGC-1 α интересен тем, что нарушение экспрессии или полиморфизм его генов коррелируют с ранним началом БП. Напротив, гиперэкспрессия или активация PGC-1 α защищали дофаминергические нейроны при моделировании БП у мышей, повышая биогенез митохондрий и защищая дофаминергические нейроны от токсического действия альфа-синуклеина [39]. Некоторые исследователи полагают, что аналоги ГПП-1 повышают активность PGC-1 α , благодаря (показанной *in vitro*) способности повышать экспрессию сиртуина 1 (NAD-зависимая деацетилаза и положительный регулятор транскрипции PGC-1 α) [40], и таким образом улучшают функциональное состояние митохондрий при эндоплазматическом стрессе и воспалении [41].

Эндотелиопротективное действие инкретиномиметиков

Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением уровня экспрессии молекул клеточной адгезии и синтеза провоспалительных факторов, что инициирует атерогенное поражение сосудов. N. Krasneg и соавт. [42] показали, что лираглутид, активируя ГПП-1Р, дозозависимо активирует стресс-чувствительный фермент АМРК в эндотелиоцитах, который ингибирует активацию транскрипционного фактора NF-kB. Фактор «каппа-би» необходим для транскрипции молекул адгезии, которые стимулируют инфильтрацию сосудистой стенки моноцитами и макрофагами и ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и атерогенезом. В условиях *in vitro* ГПП-1 ингибировал стимулированный конечными продуктами гликирования (КПГ) апоптоз эндотелиальных клеток, повышая соотношение Bcl-2/Bax, при этом внесение ГПП-1 в среду, где эндотелиоциты инкубировались с КПГ, приводило к снижению количества погибших клеток в результате апоптоза [35]. Многие исследователи говорят о связи рецептора ГПП-1 с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами в эндотелиоцитах: ГПП-1Р/PI3K/РКВ(Akt) и ГПП-1Р/АЦ/РКА, при этом РКА и РКВ(Akt) способны повышать активность eNOS [43].

У пациентов, получавших лираглутид, наряду с метаболическими улучшениями наблюдалось снижение плазменной концентрации маркеров воспаления и атеросклеротического процесса, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, многих провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-6, toll-like рецептор-2 и 4 [44].

Таким образом, применение инкретиномиметиков при лечении СД позволяет снижать выраженность эндотелиальной дисфункции и, как следствие, может предупреждать снижение вазодилатирующей

щей, антитромботической, противовоспалительной функции эндотелиальной системы в условиях патологического процесса.

Нейрогенез

Уже давно не подвергается сомнению непрерывное образование новых нейронов в ГМ взрослого человека. Нейрогенез происходит, по крайней мере, в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне (части зубчатой извилины гиппокампа). Клетки-предшественники благодаря микроокружению дифференцируются, интегрируются и образуют синаптические контакты. Нейрогенез важен при восстановлении после инсульта: миграция нейробластов к поврежденной области, дифференциация клеток и нейрональная пластичность имеют большое значение для нейрональной перестройки в месте поражения ГМ и адаптации. В случае нейродегенеративных заболеваний интенсивность нейрогенеза рано начинает снижаться, что способствует прогрессированию основного заболевания [45].

В условиях *in vitro* эксендин-4 стимулировал пролиферацию и нейрональную дифференциацию в культуре нейрональных клеток человека [46]. Лираглутид в условиях моделирования БА *in vivo* стимулировал нейрогенез в области зубчатой извилины гиппокампа, сопровождавшийся улучшением мелкой моторики конечностей и пространственной памяти [22]. В условиях моделирования БП эксендин-4 стимулировал нейрогенез в субвентрикулярной зоне, сопровождавшийся улучшением моторики конечностей [47]. Исследования свидетельствуют об умеренном стимулирующем влиянии аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на нейрогенез при экспериментальной ишемии головного мозга в эксперименте [48].

Нейротрофические факторы

Трофические факторы способны замедлять процесс нейродегенерации, что было показано при введении ряда «дофаминергических нейротрофических факторов» с использованием вирусных векторов в область среднего мозга и/или полосатого тела животным с экспериментальной формой БП. Однако нейротрофические факторы не способны преодолевать ГЭБ и требуют специфических путей введения в отличие от аналогов ГПП-1. В ряде исследований было показано, что нейротрофический фактор BDNF, известный своей способностью защищать дофаминергические нейроны, стимулировать дифференциацию клеток-предшественников, участвовать в формировании пространственной памяти, также повышается при введении эксендина-4 и саксаглиптина [15, 31]. Профилактическое введение мышам аллоглиптина, ингибитора ДПП4, значительно повышало уровень BDNF в коре и переднем мозге, а при последующем моделировании фокаль-

ной ишемии уменьшало объем инфаркта и выраженность неврологического дефицита [25].

Подобный трофический эффект инкретиномиметиков, вероятно, опосредован активацией сигнальных путей ГПП-1Р/Р13К/РКВ(Akt) и ГПП-1Р/АЦ/цАМФ, активирующих транскрипционный фактор CREB, который в свою очередь повышает экспрессию BDNF (см. рис. 1) [15].

Патологическая агрегация белков

Дисфункция лизосомальных систем и нарушение процесса деградации патологических белков и клеточных компонентов (аутофагия), агрегация альфа-синуклеина и бета-амилоида — процессы, встречающиеся практически при всех нейродегенеративных заболеваниях. Накопление патологических белков ассоциировано с нейровоспалением, гибелью нейронов, прогрессированием заболевания и нарастанием когнитивных нарушений [49].

В исследованиях *in vivo* была показана способность аналогов ГПП-1 снижать накопление в клетках бета-амилоида, уменьшать вызванную им гибель клеток. Предполагается, что аналоги ГПП-1 способны оказывать влияние на агрегацию амилоида посредством активации пути ГПП-1Р/Р13К/РКВ(Akt) с последующей инактивацией киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK-3B) — главного фермента, усиливающего фосфорилирование тау-протеина и агрегацию бета-амилоида [50]. Во многих исследованиях показано, что нарушение активности GSK-3B происходит при БП и ассоциировано с образованием телец Леви; при этом подавление активности GSK-3B приводит к нейропротективному эффекту, способствует аутофагии и значительно замедляет экспрессию и агрегацию альфа-синуклеина [50, 51].

Еще один предполагаемый механизм влияния инкретиномиметиков на содержание патологических белков связан со способностью аналогов ГПП-1 увеличивать экспрессию сиртуина 1 (SIRT1) [40]. SIRT1 участвует в регуляции аутофагии, и на модели БП при увеличении экспрессии SIRT1 наблюдалась активация одного из белков теплового шока — шаперона Hsp70, который обеспечивает нормальный фолдинг альфа-синуклеина [52].

Обучение и память

Нейродегенеративные заболевания ассоциированы с когнитивными нарушениями: сниженной обучаемостью и ухудшением памяти, что является следствием понижения синаптической пластичности, а также структурных изменений в гиппокампе. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются в зонах CA2—CA3 гиппокампа. Множество исследований показывает, что мыши с выключенным рецептором ГПП-1Р (ГПП-1Р^{-/-}) имеют сниженную способность к обучению [53]. В противоположность этому, при введении аналогов ГПП-1 или гиперэкспрессии ГПП-

1Р у животных наблюдается повышение синаптической пластичности, количества функционально-сохраненных синапсов, а также улучшение пространственной памяти, что блокировалось введением антагониста ГПП-1Р [15].

Инсулинорезистентность

Эпидемиологические исследования показывают, что СД2 повышает риск БП на 40%; при этом более выраженная инсулинорезистентность ассоциирована с ускоренным течением и повышенным риском когнитивных нарушений [54]. Более того, процессы, аналогичные формированию периферической инсулинорезистентности, происходят и в нервной ткани. В пределах ЦНС инсулин через инсулин/ИФР-1 сигнальный путь способен модулировать ряд процессов, которые нарушены при нейродегенеративных заболеваниях, включая апоптоз, митохондриальный биогенез, нейровоспаление, агрегацию альфа-синуклеина и синаптическую пластичность. Эти эффекты опосредованы двумя сигнальными путями: ИФР-1Р/MAPK и ИФР-1Р/Р13К/РКВ(Akt), которые отвечают за рост, пролиферацию, метаболизм, приводят к улучшению функций митохондрий и снижению образования в них реактивных форм кислорода (см. рис. 1) [20]. При экспериментальном моделировании инсулинорезистентности у животных наблюдался запуск процессов нейродегенерации в области черной субстанции, активации микроглии и процессы агрегации альфа-синуклеина в области среднего мозга [55].

При анализе связи инсулинорезистентности с процессами, происходящими при нейродегенерации, исследователи выдвигают ряд теорий, которые сводятся к следующему: стресс, накопление бета-амилоида и альфа-синуклеина вызывают активацию микроглии и повышение синтеза провоспалительных цитокинов; последние фосфорилируют и активируют ряд киназ (I κ B-, JNK-киназа и Erk2), которые инактивируют субстрат инсулинового рецептора (IRS-1), что является ключевым звеном в развитии инсулинорезистентности, поддерживая порочный круг процессов нейродегенерации [36].

Однако пока не ясно, каким образом стимуляция ГПП-1Р может повлиять на процесс и последствия формирования инсулинорезистентности ткани головного мозга. Отмечается, что некоторые внутриклеточные сигнальные процессы являются «общими» для ГПП-1Р и инсулинового рецептора (см. рис. 1). Поэтому ГПП-1Р может ослаблять последствия инсулинорезистентности ткани головного мозга. Нельзя исключать и способность аналогов ГПП-1 улучшать метаболизм глюкозы, снижать потребление пищи, массу тела, а также снижать экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, что в конечном итоге может снизить инсулинорезистентность нервной ткани.

Заключение

Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и нейродегенеративных заболеваний у пациентов с СД2 оправдывает большой интерес к гипогликемическим средствам с инкретиновой активностью, поскольку они обладают кардио-, эндотелио- и нейропротективными свойствами.

Активация ГПП-1Р комплексно влияет на патогенез нейродегенеративных заболеваний, подавляя активацию микроглии и воспаление, усиливая митохондриальный биогенез, стимулируя пролиферацию и дифференцировку предшественников нейронов и снижая содержание патологически агрегированных белков (альфа-синуклеина и бета-амилои-

да), что может снижать тяжесть и замедлять прогрессию нейродегенеративного процесса.

Применение инкретиномиметиков при СД уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений, снижая постпрандиальную гипергликемию и сохраняя функции эндотелия (вазодилатирующую, противовоспалительную и антитромботическую), а при развитии инсульта способствует снижению размера некроза и ускорению восстановления функционально активной ткани мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет. 2016. — Т.19. — №2. — С.104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (nation study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2004116-17
2. Saraiva F, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:142. doi: 10.1186/s12933-014-0142-7
3. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шанина Т.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема. // Consilium Medicum. — 2015. — Т.17. — №9. — С.27-31. [Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Shanina TV. Stroke patients with diabetes as a multidisciplinary problem. *Consilium Medicum*. 2015;17(9):27-31. (In Russ.)].
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (7-й выпуск). // Сахарный диабет. — 2015. — Т.18. — №1 (приложение 1). — С.1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151S1-112
5. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств лечения СД 2-го типа и метаболического синдрома. // Сахарный диабет. — 2015. — Т.18. — №1. — С.101-109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):101-109. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151101-109
6. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. // Кардиология. — 2014. — Т.54. — №7. — С.92-96. [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Kardiologiya*. 2014;54(7):92-96. (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2014.7.92-96
7. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №1. — С.16-23. [Vlasov TD, Simanenkova AV, Dora SV, Shlyakhto EV. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):16-23. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm7192
8. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при СД2: сердечно-сосудистые эффекты. // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т.58. — № 6. — С.33-42. [Sukhareva OI, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Probl of endocrin (Mosc)*. 2012;58(6):33-42. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201258633-42
9. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):145-158. doi: 10.1517/13543784.2016.1123249
10. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии. // Фарматека. — 2016. — №5. — С.45-50. [Kurkin DV, Volotova EV, Bakulin DA, et al. Incretin system as promising pharmacological target for hypoglycemic therapy. *Farmateka*. 2016;(5):45-50. (In Russ.)].
11. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Морозова И.А. Эффективность и безопасность ситаглиптина: доказательная база для клинического применения и перспективы. // Поликлиника. — 2015. — №1-2. — С.63-70. [Mkrumjan AM, Birjukova EV, Morozova IA. Jeffektivnost' i bezopasnost' sitagliptina: dokazatel'naja baza dlja klinicheskogo primenenija i perspektivy. *Poliklinika*. 2015;(1-2):63-70. (In Russ.)].
12. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа. // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2013. — №2. — С.43-49. [Spasov AA, Petrov VI, Cheplyaeva NI, Lenskaya KV. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(2):43-49. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v68i2.548
13. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. // Успехи физиологических наук. — 2015. — Т.46. — №4. — С. 28-37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR 119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015;46(4):28-37. (In Russ.)].
14. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide-1 (GLP) receptor as a therapeutic target in parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today*. 2016;21(5):802-818. doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.013
15. Gumuslu E, Mutlu O, Celikyurt IK, et al. Exenatide enhances cognitive performance and upregulates neurotrophic factor

- gene expression levels in diabetic mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(4):376-384. doi: 10.1111/fcp.12192
16. Ma M, Hasegawa Y, Koibuchi N, et al. DPP-4 inhibition with linagliptin ameliorates cognitive impairment and brain atrophy induced by transient cerebral ischemia in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:54. doi: 10.1186/s12933-015-0218-z
 17. Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):418-431. doi: 10.1900/rds.2011.8.418
 18. Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain. *Endocrinology*. 2015;156(1):255-267. doi: 10.1210/en.2014-1675
 19. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819-837. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
 20. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015;6(6):807-827. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.807
 21. Li Y, Li L, Hölscher C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*. 2016. doi: 10.1515/revneuro-2016-0018
 22. McClean PL, Jalewa J, Hölscher C. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice. *Behav Brain Res*. 2015;293:96-106. doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.024
 23. Симаненкова А.В., Жигалова А.А., Шумеева А.Г., и др. Нейропротективное действие агониста рецептора глюкогоноподобного пептида-1. // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — №5. — С.156-159. [Simanenкова AV, Zhigalova AA, Shumeeva AG, et al. Neuroprotective effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist. *Bashkortostan medical journal*. 2014;9(5):156-159. (In Russ.)].
 24. Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, et al. Protective effect of a GLP-1 analog on ischemia-reperfusion induced blood-retinal barrier breakdown and inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2584-2592. doi: 10.1167/iov.15-19006
 25. Yang D, Nakajo Y, Iihara K, et al. Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, for patients with diabetes mellitus type 2, induces tolerance to focal cerebral ischemia in non-diabetic, normal mice. *Brain Res*. 2013;1517:104-113. doi: 10.1016/j.brainres.2013.04.015
 26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/nejmoa1603827
 27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/nejmoa1501352
 28. Pisanu A, Lecca D, Mulas G, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in microglia after PPAR- γ agonist neuroprotective treatment in the mptpp mouse model of progressive Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;71:280-291. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.011
 29. Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2015;3(10):136. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49
 30. Cao L, Li D, Feng P, et al. A novel dual GLP-1 and GIP incretin receptor agonist is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease by reducing chronic inflammation in the brain. *Neuroreport*. 2016;27(6):384-391. doi: 10.1097/wnr.0000000000000548
 31. Nassar NN, Al-Shorbagy MY, Arab HH, Abdallah DM. Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. *Neuropharmacology*. 2015;89:308-317. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.007
 32. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — №5. — С.332-336. [Sudakov NP, Nikiforov SB, Konstantinov YuM, et al. The mechanisms of mitochondria participation in development of different pathologic processes associated with ischemia and reperfusion. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2006;5:332-336. (In Russ.)].
 33. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rüb C, et al. a-Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes. *J Neurosci*. 2014;34(1):249-259. doi: 10.1523/jneurosci.2507-13.2014
 34. Chen Y, Zhang Y, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of geniposide in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*. 2015;768:21-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.029
 35. Zhan Y, Sun HL, Chen H, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects vascular endothelial cells against advanced glycation end products (AGEs) — induced apoptosis. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):286-291. doi: 10.12659/msm.883207
 36. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1 Suppl):S76-S83. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.010
 37. Morales PE, Torres G, Sotomayor-Flores C, et al. GLP-1 promotes mitochondrial metabolism in vascular smooth muscle cells by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria coupling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(1):410-416. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.004
 38. Орлова Д.Д., Трибулович В.Г., Гарабаджиу А.В., и др. Роль митохондриального морфогенеза в регуляции апоптоза. // Цитология. — 2015. — Т.57. — №3. — С.184-191. [Orlova DD, Tribulovich VG, Garabadzhiu AV, et al. The role of mitochondrial dynamics in cell death. *Tsitologiya*. 2015;57(3):184-191. (In Russ.)].
 39. Kang MY, Oh TJ, Cho YM. Glucagon-like peptide-1 increases mitochondrial biogenesis and function in INS-1 rat insulinoma cells. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):216-220. doi: 10.3803/enm.2015.30.2.216
 40. Zeng Y, Yang K, Wang F, et al. The glucagon like peptide 1 analogue, exendin-4, attenuates oxidative stress-induced retinal cell death in early diabetic rats through promoting Sirt1 and Sirt3 expression. *Exp Eye Res*. 2016;151:203-211. doi: 10.1016/j.exer.2016.05.002
 41. Boutant M, Cantó C. SIRT1 metabolic actions: integrating recent advances from mouse models. *Mol Metab*. 2013;3(1):5-18. doi: 10.1016/j.molmet.2013.10.006
 42. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One*. 2014;9(5):e97554. doi: 10.1371/journal.pone.0097554
 43. Eriksson L, Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction — beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(1):15-25. doi: 10.1111/bcpt.12402
 44. Tate M, Chong A, Robinson E, et al. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signaling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2015;172(3):721-736. doi: 10.1111/bph.12943
 45. Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Горелик Е.В. Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — Т.46. — №2. — С.3-8. [Smirnov AV, Grigoryeva NV, Gorelik EV. Morbid anatomy of cerebrovascular disease, strategies stimulation of neurogenesis. *Journal of VolgSMU*. 2013;46(2):3-8. (In Russ.)].
 46. Luciani P, Deledda C, Benvenuti S, et al. Differentiating effects of the glucagon-like peptide-1 analogue exendin-4 in a human neuronal cell model. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(21):3711-3723. doi: 10.1007/s00018-010-0398-3
 47. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult

- rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2008;86(2):326-338.
48. Darsalia V, Olverling A, Larsson M, et al. Linagliptin enhances neural stem cell proliferation after stroke in type 2 diabetic mice. *Regul Pept.* 2014;190-191:25-31. doi: 10.1016/j.regpep.2014.05.001
49. Kotzbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC, et al. Pathologic accumulation of α -synuclein and A β in Parkinson disease patients with dementia. *Arch Neurol.* 2012;69(10):1326-1331. doi:10.1001/archneurol.2012.1608
50. Medina M, Avila J. New insights into the role of glycogen synthase kinase-3 in Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(1):69-77. doi: 10.1517/14728222.2013.843670
51. Yuan YH, Yan WF, Sun JD, et al. The molecular mechanism of rotenone-induced α -synuclein aggregation: emphasizing the role of the calcium/GSK3 β pathway. *Toxicol Lett.* 2015;233(2):163-171. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.029
52. Donmez G, Arun A, Chung CY, et al. SIRT1 protects against α -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci.* 2012;32(1):124-132. doi: 10.1523/jneurosci.3442-11.2012
53. Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor ko mice: interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2009;205(1):265-271. doi: 10.1016/j.bbr.2009.06.035
54. Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):176-186. doi: 10.1016/j.molmed.2013.01.002
55. Wang L, Zhai YQ, Xu LL, et al. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice. *Exp Neurol.* 2014;251:22-29. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.001

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Бакулин Дмитрий Александрович** — ассистент, аспирант [Dmitry A. Bakulin, MD]; адрес: Россия 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д.3 [3, Pugachevskaya street, Volgograd, 400001 Russia]; phone: +7 (8442) 97-81-80; e-mail: mbfdoc@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; eLibrary SPIN-код: 3339-7228.

Тюренков Иван Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ivan N. Tyurenkov, MD, PhD, Professor]; email: fibfuv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; eLibrary SPIN-код: 6195-6378.

Куркин Денис Владимирович — к.фарм.н., асс. [Denis V. Kurkin, PhD]; e-mail: strannik986@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>; eLibrary SPIN-код: 8771-1461.

Волотова Елена Владимировна — к.м.н., асс. [Elena V. Volotova, MD, PhD]; e-mail: a-zlato@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3916-7249>; eLibrary SPIN-код: 1483-0915.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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. — Т.63. — №1. — С. 58-67. doi: 10.14341/probl201763158-67

Получена: 04.10.2016. Принята к публикации: 28.11.2016. Опубликовано: 25.02.2017.

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV. Neuroprotective effects of incretin-based therapies in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Problems of endocrinology.* 2017;63(1):58-67. doi: 10.14341/probl201763158-67

Received: 04.10.2016. Accepted: 28.11.2016. Published online: 25.02.2017.