Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков

Власов Т.Д.^{1,2}, Симаненкова А.В.¹, Дора С.В.^{1,2}, Шляхто Е.В.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

В последние годы на фармацевтическом рынке появились препараты из класса инкретиномиметиков, или агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые доказали свою высокую эффективность в терапии сахарного диабета 2 типа. В настоящее время большое внимание уделяется плейотропным эффектам инкретиномиметиков. В ряде работ, как экспериментальных, так и клинических, продемонстрирован кардиопротективный эффект данной группы препаратов. В настоящем обзоре освещаются имеющиеся данные о нейропротективном эффекте агонистов рецептора ГПП-1 при ишемии головного мозга и при неишемических заболеваниях нервной системы, таких как диабетическая нейропатия и нейродегенеративные заболевания. Кроме того, обсуждаются возможные механизмы реализации нейропротективного эффекта, основными из которых являются антиоксидантное и противовоспалительное действие, антиапоптотический эффект, усиление дифференцировки нейронов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; инкретиномиметики; агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; нейропротекция; ишемический инсульт; нейродегенеративные заболевания

Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics

Vlasov T.D.^{1,2}, Simanenkova A.V.¹, Dora S.V.^{1,2}, Shlyakhto E.V.^{1,2}

¹Pavlov First Saint-Petersburg State medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Federal North-West Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

Recently, on the pharmacological market, new drugs from the class of incretin mimetics, or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, which have proven their high effectiveness in type 2 diabetes mellitus therapy, have appeared. At present, much attention has been paid to the pleiotropic effects of incretin mimetics. In a number of both experimental and clinical studies, cardioprotective effects of this medication group have been demonstrated. The present review elucidates existing data about neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in brain ischaemia and in nonischaemic nervous system diseases such as diabetic neuropathy and neurodegenerative disorders. The possible mechanisms for these effects, which appear to be primarily antioxidant effects, anti-inflammatory effects, antiapoptotic effects and an increase in neurons differentiation, are discussed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; incretinomimetics; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; neuroprotection; ischemic stroke; neurodegenerative diseases

DOI: 10.14341/DM7192

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Количество больных СД постоянно прогрессивно увеличивается. По оценке Международной Диабетической Федерации, в 2014 г. число взрослых больных СД на планете составило более 387 млн человек, порядка 179 млн случаев диабета остаются не выявленными [1].

Россия находится на 5-м месте в мире по числу больных диабетом после Китая, Индии, США и Бразилии. В нашей стране зарегистрировано почти 11 млн пациентов с СД, преимущественно за счет больных СД2 [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2011 г., в Москве по обращаемости за 12 лет было зарегистрировано почти 49 тысяч больных СД2, а распространенность данного заболевания составила 1590 человек на 100 тысяч населения [2].

Особую проблему составляют хронические осложнения СД, такие как диабетическая нейропатия, ретинопатия, нефропатия, являющиеся основной причиной инвалидизации и смертности больных.

Понятие об инкретинах

В последние годы на фармацевтическом рынке появились препараты для лечения СД из класса инкретинов. Эндогенные инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на поступление пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина [3, 4]. К ним относятся, прежде всего, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2), глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП). Все они являются

продуктами посттрансляционного процессинга генов: ГПП-1 и ГПП-2 – гена проглюкагона, а ГИП – гена проГИП [5]. Физиологическая роль ГПП-1 в настоящее время наиболее изучена.

Известно, что при пероральном приеме глюкозы секретируется значительно больше инсулина, чем при внутривенном введении такого же количества глюкозы. Эта разница обусловлена тем, что при всасывании глюкозы в желудочно-кишечном тракте запускается функционирование инкретиновой системы, что, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Разницу между секрецией инсулина в ответ на пероральную и внутривенную нагрузки глюкозой называют инкретиновым эффектом [3, 6]. Инкретины обеспечивают до 70% постпрандиальной секреции инсулина [6].

Известно, что при СД2 наблюдается снижение инкретинового эффекта, что имеет место и при других метаболических нарушениях, в том числе, при ожирении, нарушенной толерантности к глюкозе. Снижение инкретинового эффекта проявляется уменьшением инсулинового ответа на прием пищи, что приводит к возрастанию постпрандиальной гликемии [5, 7]. Наиболее значимо при СД2 нарушается секреция ГПП-1 [7]. Именно поэтому препараты из класса инкретинов, являющиеся аналогами эндогенного ГПП-1, представляются в настоящее время столь перспективными.

ГПП-1 секретируется преимущественно энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой кишки [5] и реализует свои эффекты через связывание с трансмембранным G-рецептором. Эти рецепторы представлены в различных тканях, включая поджелудочную железу, легкие, сердце, почки, желудок, кишечник и, кроме того, обнаружены во многих регионах головного мозга и в некоторых периферических нейронах [8]. При взаимодействии ГПП-1 с рецептором меняется конформация последнего и повышается уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации ферментов: протеинкиназы А и цАМФ-активированных обменных протеинов (ЕРАК), которые отвечают за непосредственную реализацию эффектов ГПП-1 [5].

ГПП-1 вызывает секрецию инсулина, угнетает секрецию глюкагона. Важно отметить, что данные эффекты ГПП-1 являются глюкозозависимыми, т.е. реализуются при повышении гликемии и прекращаются при нормализации уровня глюкозы крови. Кроме того, ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, таким образом, стимулируя биосинтез последнего. Важным эффектом ГПП-1 является повышение пролиферации бета-клеток и ингибирование их апоптоза. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, подавляя его моторику [3, 5, 8]. Наконец, проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с рецепторами гипоталамуса, ГПП-1 стимулирует более раннее возникновение чувства насыщения [9, 10].

Однако эндогенный ГПП-1 очень быстро инактивируется ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4),

который присутствует на поверхности эндотелиальных клеток сосудов слизистой оболочки кишечника [5, 8]. Период полужизни ГПП-1 составляет около 2 минут [6].

В настоящее время созданы препараты, в большей или меньшей степени повторяющие структуру эндогенного ГПП-1, однако устойчивые к действию ДПП-4. К ним относятся эксенатид (эксендин-4), лираглутид и ликсисенатид. Они являются длительно действующими селективными агонистами рецептора ГПП-1, или инкретиномиметиками.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что этим препаратам присущи упомянутые выше эффекты эндогенного ГПП-1 [3, 9, 11, 12], что позволяет успешно использовать их в лечении СД2.

Однако все больший интерес в последнее время привлекают плейотропные эффекты инкретиномиметиков. К таким плейотропным эффектам относятся и возможные кардиопротективный и нейропротективный эффекты.

Кардиопротективное действие инкретиномиметиков

Кардиопротективный эффект инкретиномиметиков был получен в ряде работ на животных моделях *in vivo* и *ex vivo* [13, 14, 15]. Показано, что при моделировании ишемии миокарда у крыс путем окклюзии левой передней нисходящей артерии на 30 минут введение агониста рецептора ГПП-1 в дозе 1, 3 и 10 мг/кг в течение трех дней до воспроизведения ишемии дозозависимо уменьшало размер зоны некроза миокарда, улучшало параметры постшемической гемодинамики, а также потребление глюкозы миокардом [13]. При длительном лечении ГПП-1 крыс, перенесших инфаркт миокарда, увеличивалась фракция выброса левого желудочка, уменьшались конечно-систолический и конечно-диастолический объемы левого желудочка, объем левого предсердия [16].

При анализе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, проводившегося у больных без СД, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, было обнаружено, что подкожное введение агониста рецептора ГПП-1 за 15 мин до чрескожной ангиопластики и в течение последующих 6 ч оказывает значимый кардиопротективный эффект, проявляющийся в уменьшении размера некроза миокарда [17]. При исследовании пациентов с ишемической болезнью сердца без СД было доказано, что применение инкретиномиметиков улучшает сократительную функцию миокарда [18].

Анализ другого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показал, что внутривенное введение инкретиномиметика по 6 ч в течение 2 дней пациентам с СД2 и сердечной недостаточностью II–IV ф.кл. позволяет увеличить сердечный индекс и снизить давление заклинивания в легочной артерии [19].

Полученные данные о кардиопротективном эффекте инкретиномиметиков создают предпосылки для дальнейшего изучения этой группы препаратов и воз-

возможного использования их при различной кардиальной патологии, в том числе при ишемической болезни сердца как частом осложнении СД2.

В настоящем обзоре обсуждается возможный нейропротективный эффект эндогенного ГПП-1 и его аналогов.

Нейропротективное действие инкретиномиметиков

Острое нарушение мозгового кровообращения относится к одним из наиболее частых и наиболее грозных осложнений СД. Показано, что у пациентов с СД2 риск развития ишемического инсульта по крайней мере в два раза выше, чем в общей популяции [20]. Именно поэтому потенциальная способность инкретиномиметиков оказывать нейропротективное действие при инсульте привлекает особое внимание ученых на протяжении последних лет.

Существует ряд работ, в которых продемонстрировано защитное действие ГПП-1 в условиях транзиторной фокальной ишемии головного мозга у животных [21–26].

В исследовании S. Teramoto [25] воспроизводилась транзиторная 60-минутная фокальная ишемия головного мозга мыши путем эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии при помощи монофиламентной методики [27]. Непосредственно после ишемии, а также через 1 и 3 часа реперфузии внутривенно вводился агонист рецептора ГПП-1, эксендин-4. Использовались четыре различные дозы препарата: 0,005, 0,05, 0,5 и 2,5 мг/кг массы тела. Мыши контрольной группы получали физиологический раствор в тех же дозах и в том же режиме. Через 24 ч, 72 ч и через 7 дней определялась выраженность неврологического дефицита и затем производилось извлечение головного мозга для оценки объема повреждения, путем окраски срезов раствором крезила фиолетового прочного. Эксендин-4 в дозе 0,5 и 2,5 мг/кг значительно уменьшал размер повреждения мозга, по сравнению с контролем. Наибольший эффект наблюдался при введении препарата непосредственно после моделирования ишемии. Кроме того, у мышей, получавших эксендин-4 в вышеуказанных дозах, выраженность неврологического дефицита во всех точках измерения была достоверно меньше, по сравнению с контролем.

Не менее показательное исследование, проведенное в 2012 г. V. Darsalia [26]. Крысам линии Goto-Kakizaki в течение 4 недель внутрибрюшинно вводился эксендин-4 в дозах 0,1, 1 и 5 мкг/кг 2 раза в день, что сопоставимо с дозами, используемыми для лечения СД2 у человека, в пересчете на массу тела. По прошествии 4 недель производилось моделирование транзиторной фокальной ишемии головного мозга. Выполнялась перевязка общей и наружной сонных артерий, монофиламентная нить вводилась через внутреннюю сонную артерию к устью средней мозговой артерии. Время окклюзии средней мозговой артерии составляло 90 минут. После моделирования ишемии инъекции эксендина-4 продолжались еще в течение 2 или 4 недель в прежних

дозах, затем оценивался объем повреждения мозга. Было отмечено, что эксендин-4 в дозе 5 мкг/кг достоверно уменьшает размер повреждения, по сравнению с контролем. Разницы в нейропротективном эффекте препарата при введении его в течение 2 или 4 недель после ишемии получено не было.

В 2013 г. K. Sato описал нейропротективный эффект аналога ГПП-1 лираглутида при ишемии головного мозга у крыс без СД [28]. У крыс линии Wistar воспроизводилась транзиторная фокальная ишемия головного мозга путем введения монофиламента через общую сонную артерию к устью средней мозговой артерии [29]. Время ишемии составляло 90 минут. Через 1 ч реперфузии внутрибрюшинно вводился лираглутид в дозе 700 мкг/кг или физиологический раствор. Через 1 ч и через 24 ч реперфузии изучалась выраженность неврологического дефицита при помощи модифицированного теста Бедерсона [30]. Извлечение мозга и окраска срезов мозга раствором трифенилтетразолия хлорида производилась через 24 ч. Автор показал, что терапия лираглутидом достоверно уменьшает выраженность неврологического дефицита и объем некроза мозга, по сравнению с введением физиологического раствора.

Нами также было изучено влияние лираглутида на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения мозга при экспериментальной ишемии [31]. Крысам без СД в течение 7 дней производилось подкожное введение лираглутида в дозе 1 мг/кг. Через 5 ч после последнего введения препарата выполнялось моделирование транзиторной фокальной ишемии головного мозга путем эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии по методике Koizumi J. [32]. Время ишемии составляло 30 минут. Ранее нами было показано, что эти сроки ишемии являются достаточными для формирования ишемического повреждения в области стриатума [33, 34]. Через 48 ч реперфузии оценивался неврологический дефицит по шкале Garcia J.H. [35] и объем повреждения мозга при помощи окраски срезов мозга раствором трифенилтетразолия хлорида. Были получены данные, что введение лираглутида достоверно снижает выраженность неврологического дефицита и уменьшает размер повреждения мозга.

Механизмы нейропротекции при ишемии

Несмотря на то, что в ряде работ описан нейропротективный эффект агонистов рецептора ГПП-1 при ишемии головного мозга, механизмы, лежащие в основе этого эффекта, являются до сих пор предметом дискуссий.

Большинство авторов склоняются к тому, что ключевую роль в реализации нейропротекции посредством ГПП-1 и его аналогов играют антиоксидантный и противовоспалительный эффекты и антиапоптотическое действие.

Антиоксидантное и противовоспалительное действие

Как известно, ишемическое-реперфузионное повреждение является основным фактором, вызывающим

оксидативный стресс и воспалительную реакцию при инсульте, что сопровождается образованием активных форм кислорода и индукцией окисления белков и липидов (перекисное окисление липидов, ПОЛ), а также повреждением ДНК [36].

Увеличение площади повреждения мозга при ишемии-реперфузии объясняется немедленным и прямым цитотоксическим влиянием активных форм кислорода, а также последующим присоединением воспалительного ответа [37]. Активация микроглии, лежащая в основе воспалительного ответа, индуцирует образование различных медиаторов, таких как NO и провоспалительные цитокины, и способствует прогрессированию повреждения в постишемическом периоде [38]. Воздействие на эти процессы является одним из ключевых механизмов реализации нейропротекции.

Показано, что ГПП-1 и его аналоги через вторичные посредники, такие как цАМФ и цАМФ-зависимый элемент-связывающий белок (CREB), снижают оксидативный стресс, блокируют образование активных форм кислорода, уменьшают ПОЛ и воспалительный ответ при повреждении головного мозга, как ишемическом, так и токсическом [39, 40, 41]. Важно отметить, что механизмы повреждения в случае ишемического и токсического инсультов принципиально сходны. В исследовании S. Teramoto на модели 60-минутной эндоваскулярной окклюзии левой средней мозговой артерии мыши доказал, что ГПП-1 и его аналоги способны уменьшать оксидативный стресс при ишемическом-реперфузионном повреждении [25]. Эти результаты были получены при помощи оценки уровня 8-гидроксигуанозина (8-OHdG) и 4-гидрокси-2-гексенала (HNE). 8-OHdG является основным продуктом оксидативного повреждения ДНК, а HNE – один из главных продуктов ПОЛ в клетках, подверженных оксидативному стрессу [42]. С использованием иммуногистохимических методов и иммуноблоттинга со специфическими антителами было показано, что число клеток, содержащих данные метаболиты, повышалось через 72 ч после начала реперфузии, после чего отмечалась тенденция к их снижению. Количество таких иммунопозитивных в отношении маркеров оксидативного стресса клеток было меньше в группе животных, получавших эксендин-4, по сравнению с контрольной группой. Также автор показал, что ГПП-1 и его аналоги способны уменьшать активацию микроглии, которая возникает под воздействием индуцируемой NO-синтазы [25].

Как было отмечено, ГПП-1 реализует свои эффекты через повышение внутриклеточного уровня цАМФ, что сопровождается уменьшением образования супероксида и перекиси водорода. Кроме того, усиление продукции цАМФ может запускать фосфорилирование CREB, что приводит к экспрессии нейропротективных генов и сопровождается защитным эффектом [43]. В работе S. Teramoto было показано, что эксендин-4 вызывает небольшое повышение цАМФ и значимую активацию CREB. Это предполагает, что нейропротективные эффекты эксендина-4, возможно, опосредованы

цАМФ/CREB сигнальным путем [25].

В работе S. Briyal проводилось исследование влияния длительного применения эксендина-4 перед ишемией головного мозга крыс на объем инфаркта, выраженность неврологического дефицита, а также параметры оксидативного стресса [22]. Оценивались такие показатели, как уровень малонового диальдегида, восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы. Кроме того, автор исследовал экспрессию эндотелиновых рецепторов типа А и В, поскольку их активация в центральной нервной системе (ЦНС) играет роль в увеличении повреждения при ишемии. Исследование показало, что эксендин-4 достоверно защищает головной мозг от ишемического повреждения, что проявлялось в уменьшении размера инфаркта, выраженности неврологического дефицита и параметров оксидативного стресса. Особого внимания заслуживает тот факт, что введение антагониста эндотелиновых рецепторов типа А (BQ123) оказывало нейропротективное действие как в контрольной группе, так и в группе животных, получавших эксендин-4, без значимых различий. Экспрессия эндотелиновых рецепторов типа А достоверно увеличилась после церебральной ишемии, причем назначение эксендина-4 или BQ123 не повлияло на этот процесс. Изменений в экспрессии эндотелиновых рецепторов типа В после инсульта не было. Таким образом, S. Briyal еще раз подтвердил, что эксендин-4 как агонист рецептора ГПП-1 оказывает нейропротективный эффект при инсульте путем уменьшения оксидативного стресса, и доказал, что его влияние не связано с воздействием на эндотелиновый рецептор [22].

У инкретиномиметиков описано наличие еще одного пути реализации нейропротективного эффекта – усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 [44]. Этот фермент предотвращает катализируемое гемом образование высокоактивных гидроксильных радикалов из перекиси водорода. Активация гем-оксигеназы-1 ассоциирована с усилением катаболизма гема до желчных пигментов, являющихся потенциальными эндогенными антиоксидантами [45]. Кроме того, индукция гем-оксигеназы-1 сопровождается увеличением активности ферритина, что оказывает антиапоптотический эффект за счет того, что ферритин связывает избыток свободного железа в клетках, подвергшихся оксидативному стрессу [46]. Усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 в условиях оксидативного стресса, который имеет место при любом варианте инсульта, может играть роль в адаптации в ответ на оксидативное повреждение и уменьшать клеточную гибель [47, 48]. В исследовании, проводившемся на клетках феохромоцитомы, F. Yin показал, что агонист рецептора ГПП-1 генипосид, который и ранее доказал свои нейротрофические и нейропротективные свойства [49], способен индуцировать экспрессию гем-оксигеназы. Важно заметить, что когда клетки опухоли были лишены рецептора ГПП-1, это сопровождалось уменьшением экспрессии гем-оксигеназы-1, и нейропротективный эффект генипосида значительно умень-

шался [44].

Антиапоптотическое действие

Еще одним важным механизмом реализации нейропротективного эффекта ГПП-1 является стимуляция клеточной пролиферации и подавление апоптоза. Эта способность ГПП-1 была описана на моделях токсического повреждения культуры клеток нейробластомы с гиперэкспрессией рецептора ГПП-1. ГПП-1 и эксендин-4 в физиологических концентрациях стимулировали клеточную пролиферацию и увеличивали выживаемость клеток нейробластомы, что было опосредовано активацией протеинкиназы А и фосфоинозитид-3-киназы. Лечение ГПП-1 и эксендином-4 подавляло экспрессию про-апоптотического белка Вах и стимулировало экспрессию анти-апоптотического белка Bcl-2, таким образом, модифицируя Вах/Bcl-2 индекс, индикатор клеточного апоптоза. Кроме того, применение ГПП-1 и эксендина-4 достоверно увеличивало уровень бромодооксиуридина (BrdU), маркера клеточной пролиферации, что коррелировало с более чем двукратным повышением клеточной выживаемости. Данный эффект имел дозозависимый характер и подавлялся селективным антагонистом рецептора ГПП-1 [8].

Нейропротекция при ишемических заболеваниях нервной системы

Диабетическая нейропатия

Особого внимания, как уже упоминалось, заслуживают хронические осложнения СД. Одним из наиболее ранних и прогрессивно развивающихся осложнений является диабетическая нейропатия. Примечательно, что инкретиномиметики доказали свою эффективность и в этом отношении. Так, в исследовании W.J. Liu, в эксперименте на крысах, больных диабетом, оценивался порог болевой чувствительности, уровень цАМФ в шванновских клетках и размер нервного волокна в седалищном нерве. Лечение эксендином-4 нивелировало повышение порога чувствительности, имевшееся у животных. Также препарат уменьшил степень выраженности демиелинизации, в связи с чем увеличился размер седалищных нервов. Эти изменения сочетались с уменьшением апоптоза шванновских клеток и увеличением внутриклеточного уровня цАМФ [50].

Известно, что одним из путей замещения нейронов в ЦНС, в том числе при диабетической нейропатии, является активация стромальных клеток и нейрональных клеток-предшественниц. В работе А. Hamilton изучены эффекты инкретиномиметиков эксенатида и лираглутида в отношении скорости пролиферации клеток-предшественниц и их дифференцировки в нейроны в зубчатой извилине головного мозга мышей с СД. С использованием иммуногистохимических и стереологических методов, определялось число клеток-предшественниц и молодых нейронов в области зубчатой извилины. Было показано, что у мышей с диабетом деление клеток-предшественниц увеличилось на 100–150% после применения лираглутида или эксенатида. Антагонист рецептора ГПП-1 эксендин (9-36) уменьшал пролиферацию кле-

ток-предшественниц [51].

Нейродегенеративные заболевания

Наряду с СД2, нейродегенеративные заболевания – это неуклонно растущая проблема, затрагивающая медицинские, социальные и экономические аспекты. Средств патогенетического лечения нейродегенеративных заболеваний крайне мало, и их поиск представляет большую трудность для современной фармакологии и науки в целом. В 2012 г. в США было проведено эпидемиологическое исследование, которое продемонстрировало связь между СД2 и большинством нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезнью Альцгеймера и Паркинсона. Исследователи доказали, что у всех вышеперечисленных нозологий существуют общие патогенетические механизмы, включающие оксидативный стресс, инсулинорезистентность, аномальный процессинг протеинов, в том числе, в клетках мозга [21].

Кроме того, известно, что наличие СД само по себе увеличивает вероятность развития болезни Альцгеймера и Паркинсона [23, 24]. Повышенный риск нейродегенеративных заболеваний и инсульта у больных СД2 подразумевает, что сходные механизмы клеточной гибели, вероятно, связанные с инсулиновой дисрегуляцией, имеют место при этих патологиях [23].

Основываясь на наличии общих механизмов в развитии этих, на первый взгляд, совершенно разных заболеваний, можно предположить, что препарат, эффективный в лечении одного из них, может оказаться эффективным и в лечении другого.

Долгое время считалось, что головной мозг является инсулиннезависимым органом, не имеющим рецепторов к инсулину и утилизирующим глюкозу без его участия. Однако в последние годы доказано, что ткань мозга экспрессирует инсулиновые рецепторы. Максимальная плотность данных рецепторов обнаружена в гипоталамусе, мозжечке, обонятельных луковицах, гиппокампе и в коре головного мозга. Взаимодействуя со своими рецепторами, инсулин участвует в регуляции транспорта глюкозы и ее метаболизма. В головном мозге представлены четыре вида глюкозных транспортеров (GLUT1, GLUT2, GLUT3 и GLUT4) [52, 53]. Кроме того, существуют данные об экспрессии в головном мозге транспортера GLUT5, обладающего высоким сродством к фруктозе, и GLUT 8, который обнаружен в гиппокампе и мозжечке, и функция которого недостаточно изучена. GLUT3 обладает наиболее высоким сродством к глюкозе и является основным глюкозным транспортером в мозге взрослого человека. GLUT4 является основным инсулинзависимым транспортером глюкозы в мозге [53].

Помимо участия в регуляции транспорта глюкозы, инсулин, взаимодействуя со своими рецепторами в мозге, оказывает прямой регуляторный эффект в отношении роста нейритов, нейрогенеза, синаптической пластичности, а также оказывает антиапоптотическое действие, в том числе, в условиях оксидативного стресса [52].

При болезни Альцгеймера, даже в отсутствие СД, наблюдается десенситизация инсулиновых рецепторов в головном мозге. Показано, что агонисты рецептора

ГПП-1 способствуют восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов во всех органах и тканях, в том числе, в мозге. Кроме того, при болезни Альцгеймера, ввиду снижения чувствительности инсулиновых рецепторов, в головном мозге возникает относительная инсулиновая недостаточность. В результате вышеописанные эффекты инсулина реализуются неполноценно. При нейродегенеративных заболеваниях ГПП-1 оказывает влияние как фактор роста, сходное с влиянием инсулина [24].

Как упоминалось ранее, при нейродегенеративных заболеваниях имеет место нарушенный процессинг белков, в результате чего формируются мутантные протеины [8, 54]. Экспрессия мутантных протеинов нарушает образование третичной структуры белков (фолдинг) в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), вызывает ЭПР-стресс и сигнальный ответ, именуемый реакцией нарушенного процессинга белков. При нейродегенеративных процессах ЭПР-стресс и оксидативный стресс запускают общий сигнальный путь, лежащий в основе повреждения нейронов [55]. На клеточном уровне нейрональная гибель или апоптоз могут быть вызваны оксидативным стрессом, ЭПР-стрессом или их сочетанием. Показано [56], что агонисты рецептора ГПП-1 вызывают индукцию активирующего транскрипцию фактора-4 (ATF4). Данный фактор является индикатором активации резидентной трансмембранной протеинкиназы ЭПР и необходим для экспрессии генов, отвечающих за резистентность к оксидативному стрессу [57]. В результате повышаются адаптация клеток в условиях оксидативного и ЭПР-стресса и их выживаемость [8].

Проводилось множество исследований эффектов ГПП-1 и его длительно действующих аналогов на клеточных и животных моделях болезни Альцгеймера, Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и других дегенеративных заболеваний. Было продемонстрировано, что ГПП-1 и инкретиномиметики проникают через гематоэнцефалический барьер, защищают синапсы и ускоряют синаптическую передачу, улучшают нейрогенез, усиливают дифференцировку нейронов, индуцированную фактором роста нервов, подавляют апоптоз, защищают нейроны от оксидативного стресса, уменьшают формирование хронического воспалительного ответа в головном мозге при нейродегенеративных заболеваниях [21, 24, 54].

Рецептор-опосредованное и рецептор-неопосредованное действие ГПП-1

Существует большое количество работ, описывающих рецептор-опосредованное действие ГПП-1 [8, 25, 44, 49]. Известно, что ГПП-1 связывается со своим специфическим рецептором, широко представленным в различных органах и тканях. Таким путем ГПП-1 реализует как свои прямые (связанные с секреторной активностью бета-клетки), так и плейотропные эффекты.

ГПП-1 и его аналоги способны проникать через гематоэнцефалический барьер путем трансцитоза

и путем простой диффузии [9, 10]. В результате ГПП-1 связывается с рецепторами гипоталамуса, модифицируя возникновение чувства голода и насыщения. Вероятно, путем связывания со специфическим рецептором ГПП-1 реализует и свои нейропротективные эффекты как при ишемии головного мозга, так и при неишемических заболеваниях.

Однако, несмотря на большое количество работ, подтверждающих рецептор-опосредованное действие ГПП-1, существуют данные о реализации его нейропротективного эффекта и другим путем. Ж. Ноу изучал влияние аналога ГПП-1, лираглутида, и его метаболита, ГПП-1 (9-36)а (продукта расщепления ГПП-1 ферментом ДПП-4) на повреждение головного мозга, вызванное внутримозговым кровоизлиянием. Известно, что при внутримозговом кровоизлиянии, как и при ишемическом инсульте, важнейшую роль в повреждении играет воспалительный ответ [58]. Авторы изучали воздействие лираглутида и его метаболита на воспалительную реакцию и отек, а также стремились выявить механизмы этого действия. Были получены данные, что лираглутид подавляет воспаление, предотвращает развитие отека головного мозга и значительно уменьшает неврологический дефицит после внутримозгового кровоизлияния. Эффект лираглутида частично ослаблялся ингибитором рецептора ГПП-1 и ингибитором фосфорилирования АМРК. Однако опосредованное лираглутидом фосфорилирование АМРК не подвергалось воздействию ингибитора рецептора ГПП-1 – было обнаружено, что оно индуцируется ГПП-1(9-36)а. В свою очередь, ГПП-1(9-36)а проявил положительный эффект в отношении последствий внутримозговой геморрагии, а его эффекты ослаблялись действием ингибитора фосфорилирования АМРК, но не ингибитором рецептора ГПП-1. Наконец, одновременное назначение лираглутида и ингибитора ДПП-4 уменьшало эффект лираглутид-опосредованного фосфорилирования АМРК и противовоспалительные эффекты. Таким образом, инкретиномиметики реализуют нейропротективное действие как за счет связи со специфическим рецептором, так и альтернативным путем; их противовоспалительные эффекты частично опосредуются их метаболитом за счет фосфорилирования АМРК. Следовательно, препараты, подавляющие деградацию ГПП-1, могут ослаблять положительные эффекты, опосредованные его метаболитом. Полученные данные предполагают, что с этой точки зрения использование агонистов рецептора ГПП-1 более целесообразно, чем терапия ингибиторами ДПП-4. Агонисты рецептора ГПП-1 устойчивы к действию фермента ДПП-4, однако они никак не влияют на последний. В результате расщепления эндогенного ГПП-1 образуется метаболит ГПП-1(9-36)а, обладающий дополнительными защитными свойствами.

Заключение

Таким образом, для инкретиномиметиков, используемых в настоящее время для лечения СД2, описано

множество важнейших плейотропных свойств, среди которых пристального внимания заслуживает возможный нейропротективный эффект. Дальнейшее изучение этого эффекта может дать возможность применять агонисты рецептора ГПП-1 в терапии нейродегенеративных заболеваний, а также для лечения такого раннего и прогрессивно развивающегося осложнения СД, как диабетическая нейропатия. Способность данной группы препаратов защищать головной мозг в условиях ишемии может открыть перспективу использования их для пер-

вичной и вторичной профилактики ишемических инсультов, столь частых среди пациентов с СД.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с рукописью.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 14-04-32385/15.

Список литературы

1. *IDF Diabetes Atlas*. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., и др. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. // *Сахарный диабет*. – 2014. – Т. 17. – №3 – С.5-16. [Kalashnikova MF, Sunstov Yul, Belousov DYU, et al. Analysis of epidemiological indices of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Moscow. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):5-16. (In Russ).] doi: 10.14341/dm201435-16
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. – М.: Дипак; 2010. [Dedov II, Shestakova MV. *Inkretiny: novaya vekha v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa*. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Dipak; 2010. (In Russ).]
4. Шестакова Е.А. Инкретиновая и «антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы. // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14. – №3 – С.26-29. [Shestakova EA. New glance at pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: incretin and antiincretin systems. *Diabetes mellitus*. 2011;14(3):26-29. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-6220
5. Holst JJ. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10:14-21. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00920.x
6. Аметов А.С., Бращенкова А.В. Роль и место инкретинов в достижении всестороннего гликемического контроля. // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 19. – №27 – С.1690-1693. [Ametov AS, Brashchenkova AV. Rol' i mesto inkretinov v dostizhenii vsestoronnego glikemicheskogo kontrolya. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2011;19(27):1690-1693. (In Russ).]
7. Toff-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3717-3723. doi: 10.1210/jcem.86.8.7750
8. Li Y, Tweedie D, Mattson MP, et al. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *Journal of neurochemistry*. 2010;113(6):1621-1631. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06731.x
9. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2: глюкагоноподобный пептид-1 и эксенатид (Баета). // *Фарматека*. – 2007. – №11 – С.14-19. [Antsiferov MB, Dorofeeva LG. Novyye podkhody k lecheniyu sakharnogo diabeta tipa 2: glyukagonopodobnyi peptid-1 i eksenatid (Baeta). *Farmateka*. 2007;(11):14-19. (In Russ).]
10. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*. 2002;122(2):531-544. doi: 10.1053/gast.2002.31068
11. Schwasinger-Schmidt T, Robbins DC, Williams SJ, et al. Long-term liraglutide treatment is associated with increased insulin content and secretion in β -cells, and a loss of α -cells in ZDF rats. *Pharmacological Research*. 2013;76:58-66. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.005
12. Wei Q, Sun YQ, Zhang J. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, inhibits cell apoptosis induced by lipotoxicity in pancreatic β -cell line. *Peptides*. 2012;37(1):18-24. doi: 10.1016/j.peptides.2012.06.018
13. Bao W, Aravindhan K, Alsaid H, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS one*. 2011;6(8):e23570. doi: 10.1371/journal.pone.0023570
14. Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Hormone and metabolic research*. 2011;43(5):300-305. doi: 10.1055/s-0031-1271777
15. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009;58(4):975-983. doi: 10.2337/db08-1193
16. Liu Q, Anderson C, Broyde A, et al. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9:76. doi: 10.1186/1475-2840-9-76
17. Lonborg J, Vejstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2012;33(12):1491-1499. doi: 10.1093/eurheartj/ehr309
18. Read PA, Khan FZ, Dutka DP. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(5):408-413. doi: 10.1136/hrt.2010.219345
19. Nathanson D, Ullman B, Lofstrom U, et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012;55(4):926-935. doi: 10.1007/s00125-011-2440-x
20. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43(5):1212-1217. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.641381
21. Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *British journal of pharmacology*. 2012;166(5):1586-1599. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
22. Briyal S, Gulati K, Gulati A. Repeated administration of exendin-4 reduces focal cerebral ischemia-induced infarction in rats. *Brain research*. 2012;1427:23-34. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.026
23. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Current medical research and opinion*. 2011;27(3):547-558. doi: 10.1185/03007995.2010.549466
24. Holscher C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS drugs*. 2012;26(10):871-882. doi: 10.2165/11635890-000000000-00000
25. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2011;31(8):1696-1705. doi: 10.1038/jcbfm.2011.51
26. Darsalia V, Mansouri S, Ortsater H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in Type 2 diabetic rats. *Clinical science*. 2012;122(10):473-483. doi: 10.1042/CS20110374
27. Hara H, Huang PL, Panahian N, et al. Reduced brain edema and infarction volume in mice lacking the neuronal isoform of nitric oxide synthase after transient MCA occlusion. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 1996;16(4):605-611. doi: 10.1097/00004647-199607000-00010
28. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(11):21513-21524. doi: 10.3390/ijms141121513
29. Baba T, Kameda M, Yasuhara T, et al. Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and anti-inflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Stroke*. 2009;40(11):e598-605. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563627
30. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17(3):472-476. doi: 10.1161/01.str.17.3.472
31. Симаненкова А.В., Жигалова А.А., Шумеева А.Г., и др. Нейропротективное действие агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2014. – Т. 9. – №5 – С.156-159 [Simanenкова AV, Zhigalova AA, Shumeeva AG, et

- al. Neuroprotective effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2014;9(5):156-159. (In Russ.)
32. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema, I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Japanese Journal of Stroke*. 1986;8(1):1-8.
 33. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Байса А.Е., и др. Моделирование одностороннего ишемического повреждения нейронов стриатума с помощью непродолжительной окклюзии средней мозговой артерии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – №2 – С.217-219. [Korzhevskii DE, Kirik OV, Baisa AE, et al. Simulation of unilateral ischemic injury to the striatal neurons inflicted by short-term occlusion of the middle cerebral artery. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2009;147(2):217-219. (In Russ).] doi: 10.1007/s10517-009-0487-1
 34. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., и др. Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии // Морфология. – 2012. – Т. 141. – №2 – С.28-32. [Korzhevskii DE, Kirik OV, Sukhorukova YeG, et al. Structural organization of striatal microgliaocytes following focal ischemia. *Morfologiya*. 2012;141(2):28-32. (In Russ).]
 35. Garcia GH, Wagner S, Liu KF, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats: statistical validation. *Stroke*. 1995;26(4):627-634. doi: 10.1161/01.str.26.4.627
 36. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *The Journal of experimental biology*. 2004;207(Pt 18):3221-3231. doi: 10.1242/jeb.01022
 37. Love S. Oxidative Stress in Brain Ischemia. *Brain Pathology*. 1999;9(1):119-131. doi: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00214.x
 38. Andrabi SA, Sayeed I, Siemen D, et al. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for antiapoptotic effects of melatonin. *FASEB journal*. 2004;18(7):869-871. doi: 10.1096/fj.03-1031fje
 39. Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, et al. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;302(3):881-888. doi: 10.1124/jpet.102.037481
 40. Perry T, Lahiri DK, Chen D, et al. A Novel Neurotrophic Property of Glucagon-Like Peptide 1: A Promoter of Nerve Growth Factor-Mediated Differentiation in PC12 Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;300(3):958-966. doi: 10.1124/jpet.300.3.958
 41. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *Journal of neuroscience research*. 2003;72(5):603-612. doi: 10.1002/jnr.10611
 42. Yamada S, Funada T, Shibata N, et al. Protein-bound 4-hydroxy-2-hexenal as a marker of oxidized n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of lipid research*. 2004;45(4):626-634. doi: 10.1194/jlr.M300376-JLR200
 43. Kitagawa K. CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain. *The FEBS journal*. 2007;274(13):3210-3217. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05890.x
 44. Yin F, Liu JH, Zheng XX, Guo LX. GLP-1 receptor plays a critical role in geniposide-induced expression of heme oxygenase-1 in PC12 cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(5):540-545. doi: 10.1038/aps.2010.28
 45. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-1046. doi: 10.1126/science.3029864
 46. Ferris CD, Jaffrey SR, Sawa A, et al. Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. *Nature cell biology*. 1999;1(3):152-157. doi: 10.1038/11072
 47. Park SH, Jang JH, Li MH, et al. Nrf2-mediated heme oxygenase-1 induction confers adaptive survival response to tetrahydropapaveroline-induced oxidative PC12 cell death. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(12):2075-2086. doi: 10.1089/ars.2007.1828
 48. Surh YJ, Kundu JK, Li MH, et al. Role of Nrf2-mediated heme oxygenase-1 upregulation in adaptive survival response to nitrosative stress. *Archives of pharmacological research*. 2009;32(8):1163-1176. doi: 10.1007/s12272-009-1807-8
 49. Liu JH, Yin F, Guo LX, et al. Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury: involvement of PI3 kinase signal pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(2):159-165. doi: 10.1038/aps.2008.25
 50. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, et al. Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *British journal of pharmacology*. 2011;164(5):1410-1420. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01272.x
 51. Hamilton A, Patterson S, Porter D, et al. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *Journal of neuroscience research*. 2011;89(4):481-489. doi: 10.1002/jnr.22565
 52. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – №5 – С. 104-118. [Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, et al. Insulin and insulin resistance: new molecule markers and target molecule for the diagnosis and therapy of diseases of the central nervous system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(5):104-118. (In Russ).]
 53. Shah K, Desilva S, Abbruscato T. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(10):12629-12655. doi: 10.3390/ijms131012629
 54. Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *British journal of pharmacology*. 2010;159(3):495-501. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00486.x
 55. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(12):2277-2293. doi: 10.1089/ars.2007.1782
 56. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2006;4(5):391-406. doi: 10.1016/j.cmet.2006.10.001
 57. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, et al. Perk Is Essential for Translational Regulation and Cell Survival during the Unfolded Protein Response. *Molecular Cell*. 2000;5(5):897-904. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80330-5
 58. Hou J, Manaenko A, Hakon J, et al. Liraglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2012;32(12):2201-2210. doi: 10.1038/jcbfm.2012.133

Власов Тимур Дмитриевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины СЗФМИЦ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Симаненкова Анна Владимировна

аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Дора Светлана Владимировна

к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины СЗФМИЦ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Шляхто Евгений Владимирович

д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, директор СЗФМИЦ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рукопись получена: 13.06.2015.

Принята к публикации: 15.10.2015.