

УДК 616.83/.85:616.89

https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19

## ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД 1, ГОЛОВНОЙ МОЗГ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

©**Булгакова С. В.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com)

©**Романчук Н. П.**, акад. РАМТН, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, [Romanchuknp@mail.ru](mailto:Romanchuknp@mail.ru)

©**Тренева Е. В.**, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru)

## GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1, BRAIN, NEURODEGENERATIVE DISEASES: A MODERN VIEW

©**Bulgakova S.**, Dr. habil., Samara State Medical University,  
Samara, Russia, [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com)

©**Romanchuk N.**, Academician Russian Academy of Medical and Technical Sciences,  
Samara State Medical University, Samara, Russia, [Romanchuknp@mail.ru](mailto:Romanchuknp@mail.ru)

©**Treneva E.**, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru)

*Аннотация.* Глюкагоноподобный пептид 1 — гормон, синтезируемый в кишечнике, привлекает внимание ученых своей связью с головным мозгом. Ряд исследований показали влияние глюкагоноподобного пептида 1 на функции нервной системы, такие как термогенез, контроль артериального давления, энергетический гомеостаз, нейрогенез. Кроме того, модуляция активности глюкагоноподобного пептида 1 может влиять на агрегацию амилоидного  $\beta$ -пептида при болезни Альцгеймера и дофамина при болезни Паркинсона. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 продемонстрировали благоприятное действие на ишемию головного мозга животных уменьшая площадь инфаркта, снижая неврологический дефицит, за счет ингибирования окислительного стресса, апоптоза, воспалительной реакции. Доказано их положительное влияние на когнитивные функции у животных, больных сахарным диабетом 2 типа или ожирением, улучшая обучение и память. Появляется все больше данных о нейропротективном действии агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 у животных с нейродегенеративными заболеваниями независимо от наличия сахарного диабета 2. Тем не менее, необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения возможности использования этих препаратов для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и других форм когнитивных нарушений у людей. Обсуждению вышеуказанных вопросов посвящен данный обзор литературы.

*Abstract.* Glucagon-like peptide 1, a hormone synthesized in the intestine, has attracted the attention of scientists with its connection with the brain. A number of studies have shown the effect of glucagon-like peptide 1 on the functions of the nervous system, such as thermogenesis, blood pressure control, energy homeostasis, neurogenesis. In addition, modulation of glucagon-like peptide 1 activity may affect the aggregation of amyloid  $\beta$ -peptide in Alzheimer's disease and dopamine in Parkinson's disease. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists have shown a beneficial effect on animal brain ischemia by reducing the area of brain infarction, reducing neurological deficit due to inhibition of oxidative stress, apoptosis, and inflammatory response. Their positive effect on cognitive function in animals with type 2 diabetes mellitus or obesity has been proven, improving learning and memory. There is increasing evidence of the neuroprotective effect of



glucagon-like peptide 1 receptor agonists in animals with neurodegenerative diseases, regardless of the presence of T2DM. However, further clinical studies are needed to study the feasibility of using these drugs to treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other forms of cognitive impairment in humans. The discussion of the above issues is the subject of this literature review.

*Ключевые слова:* глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет 2 типа.

*Keywords:* glucagon-like peptide 1, brain, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, type 2 diabetes mellitus.

### *Введение*

Нейротехнологии–2024, нейротехнологии–2030 и нейротехнологии–2045 — это генетическая и эпигенетическая программа “Homo sapiens Brain”, гериатрическая гибридная “The Secret” [1] долгосрочная нейрореабилитация, нейротехнологии “Brain–computer interface” и нейросети «мозг и микробиота» — это долговременное пациент–ориентированное мультимодальное системное взаимодействия врача–пациента во всех сферах жизнедеятельности. Разработан и внедрен комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

Человеческий мозг — главный инструмент и самый ценный ресурс на нашей планете. Новая эпигенетика *H. sapiens* и мозга *H. sapiens* управляет взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия [1].

Продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически. Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении и связанных с возрастом заболеваниях [2].

Микробиологическая память будет оставаться стабильной, когда рацион функционального (здорового) диетического питания и здоровая биомикробиота остаются почти неизменными [2].

Генетический и эпигенетический вклад в старение и долголетие человека огромен. В то время как факторы окружающей среды и образа жизни важны в более молодом возрасте, вклад генетики проявляется более доминантно в достижении долголетия и здоровой старости. Эпигеномные изменения во время старения глубоко влияют на клеточную функцию и стрессоустойчивость. Дисрегуляция транскрипционных и хроматиновых сетей, вероятно, является важнейшим компонентом старения. В ближайшем будущем искусственный интеллект и крупномасштабная биоинформационная система анализа сможет выявить вовлеченность многочисленных сетей взаимодействия [2].

Исследование нейродегенеративных заболеваний во всем мире стимулирует проведение исследований этиологии, патогенеза данных нозологий. В настоящее время ряд исследователей сообщили о связи между нарушением обмена веществ и дегенеративными изменениями головного мозга. С этой точки зрения, ось кишечник / головной мозг и нарушение секреции инсулина, по-видимому, являются основными действующими лицами в развитии нейродегенеративных заболеваний. Действительно, инсулин действует как нейротрофический фактор, его рецептор широко распространен в когнитивно значимых областях головного мозга, таких как гиппокамп и дофаминергическая система [3-7].

В последние годы особое внимание уделялось изучению роли глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), гормона, синтезируемого в кишечнике, являющегося одним из основных компонентов оси кишечник/головной мозг, и в тоже время защищающего бета-клетки поджелудочной железы от апоптоза и стимулирующего секрецию инсулина [8].

Глюкагоноподобный пептид-1 представляет собой эндогенный пептидный гормон, продуцируемый кишечными L-клетками в ответ на прием пищи. Сначала образуется пептидный предшественник GLP-1 [9]. Затем в результате протеолитического расщепления и амидирования белок-предшественник GLP-1 превращается в две активные формы GLP-1 с одинаковой биологической активностью, а именно GLP-1 и амидированный GLP-1. GLP-1 разрушается дипептидилпептидазой IV (DPP IV) — сериновой аминопептидазой, экспрессируемой в различных органах, таких как печень, поджелудочная железа, кишечник и мозг [10, 11]. GLP-1 стимулирует секрецию инсулина из бета-клеток поджелудочной железы в условиях гипергликемии и снижает секрецию глюкагона альфа-клетками, восстанавливая чувствительность к инсулину, приводя к нормогликемии [12, 13].

Сигнальная трансдукция глюкагоноподобного пептида-1 опосредуется рецептором GLP-1 (GLP-1R), связанным с G-белком рецептором, приводящим к зависимой от циклической аденозинмонофосфатной (цАМФ) активации протеинкиназы А (РКА) и цАМФ-регулируемой фактором обмена гуаниновых нуклеотидов (Ерас). Активация Ерас и РКА синергически усиливает высвобождение инсулина из бета-панкреатических клеток посредством фосфорилирования SNARE-ассоциированного белка Snapin и активации потенциал-управляемых кальциевых каналов L-типа [14].

Следует отметить, что GLP-1R может управлять трансдукцией сигнала даже путем активации оси PI3K/AKT, как это наблюдается в защитном от апоптоза действии GLP-1 с помощью регуляции CREB и факторов выживания белка, таких как Bcl-2 и Bcl-XL, посредством действия β-аррестин-1 и фосфорилирование ERK1/2. Кроме того, активация оси PI3K/AKT может индуцировать ингибирование специфических каспаз и NF-κB, что приводит к ингибированию высвобождения провоспалительных цитокинов [15-18].

GLP-1 оказывает свое влияние на различные органы и ткани, такие как сердечно-сосудистая и центральная нервная системы (ЦНС), легкие, почки и др. Доказана ключевая роль GLP-1 в предотвращении сердечно-сосудистых нарушений, что делает GLP-1 и его аналоги огромным ресурсом в лечении этих заболеваний [19]. GLP-1 также участвует в снижении окислительного стресса, в регуляции аутофагии, в противовоспалительной протекции ЦНС [20].

#### *Полипептидная роль GLP-1*

GLP-1, вырабатываемый из кишечника, активирует GLP-1R, расположенные на сенсорных нейронах блуждающего нерва, которые составляют гепатопортальный сенсор глюкозы, связываются с нейронами ствола мозга, распространяя свое действие на различные области мозга. Несколько исследований показали ряд действий этого пептида на нейроны, такие как термогенез, контроль артериального давления, нейрогенез, нейродегенеративные изменения, восстановление сетчатки и энергетический гомеостаз [13]. Поскольку GLP-1R экспрессируются в разных областях мозга, GLP-1 ведет себя как нейропептид, участвующий в различных специфических эффектах, включая контроль сытости, потребление воды и стрессовую реакцию [21, 22]. Kinzig et al. (2003) обнаружили, что GLP-1-стимулированные мозговые GLP-1R запускают множественных стрессовые реакции. Так, введение GLP-1 непосредственно в мозг крысы повышает уровень беспокойства, связанный с более высокой продукцией гормонов, активируемых стрессом (АКТГ, кортизол), демонстрируя, что GLP-1 способен одновременно стимулировать реакцию как миндалины, так и паравентрикулярного

ядра. гипоталамуса [23]. Увеличение концентрации GLP-1 в периферическом кровообращении регулирует чувство голода и сытости [24]. Недавние исследования показали, что GLP-1 в сочетании с дексаметазоном (GLP-1 / Dexa) может снижать потребление пищи и снижать массу тела у мышей с ожирением, не вызывая дефицита настроения или памяти [25]. При сахарным диабетом 2 (СД2) изменение чувствительности к инсулину и нарушения нейрогенеза коррелируют со снижением уровней и сигнальной активности GLP-1 в ответ на прием пищи [26]. Muscogiuri et al., 2017\_показали, что GLP-1 принимает участие в регуляции неврологических и когнитивных функций [27]. Действительно, GLP-1 также участвует в контроле синаптической пластичности и некоторых форм нейропротекции и, таким образом, играет регулируемую роль в различных сигнальных путях, связанных с обучением, памятью и другими функциями [28, 29].

*Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1,  
как нейропротекторы при когнитивных нарушениях, связанных с СД2*

СД 2 — это хроническое заболевание с растущей распространенностью в мире. Помимо хорошо известных микро- и макрососудистых осложнений, снижение когнитивных функций, как полагают, является новым следствием диабета [30].

За последнее десятилетие GLP-1RA стали эффективными сахароснижающими препаратами, нормализующими уровень глюкозы крови. Exenatide был первым GLP-1RA, одобренным для лечения СД 2. Это синтетическая форма эксендина-4, природного GLP-1-подобного пептида, выделенного из слюны ящерицы *Heloderma suspectum*. Экзенатид на 53% аналогичен с нативным GLP-1. У Exenatide период полураспада — 2,4 ч, тогда как у GLP-1 — 2 минуты. Ликсисенатид разработан на основании структуры эксендина-4 с периодом полураспада 3 часа. Лираглутид был первым GLP-1RA, полученным из нативного GLP-1, с гомологией 97% и периодом полураспада 13 ч [31]. Семаглутид, модифицированная форма лираглутида, имеет период полураспада ~ 7 дней из-за 5,6-кратного сродства с альбумином по сравнению с лираглутидом [32].

Нейропротекторное действие GLP-1RA изучалось в нескольких исследованиях на животных с СД2. Многие из них анализировали влияние GLP-1RA на ишемию / реперфузионное повреждение головного мозга. У крыс с СД2 с церебральной ишемией, вызванной окклюзией средней мозговой артерии, рекомбинантный GLP-1 улучшал неврологический дефицит и уменьшал площадь инфаркта головного мозга, главным образом за счет ингибирования окислительного стресса и апоптоза [33]. Кроме того, GLP-1RA оказывают благоприятные эффекты на снижение когнитивных нарушений, вызванных диабетом или ожирением.

Действительно, было отмечено, что периферическое введение ликсисенатида в течение 40 дней (50 нмоль/кг массы тела, два раза в день) у мышей с ожирением, резистентностью к инсулину и нарушением когнитивных функций приводило к заметному улучшению памяти, что было связано с повышением экспрессии нейротрофического рецептора тирозинкиназы типа 2 и генов рапамицина (mTOR) в гиппокампе, участвующих в модулировании синаптической пластичности и долгосрочной потенциации. Лечение ликсисенатидом также способствовало пролиферации клеток-предшественников гиппокампа и увеличению числа незрелых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа [34]. Лираглутид продемонстрировал антинейродегенеративные эффекты гиппокампа у животных с диабетом вызванным стрептозотоцином (STZ), и нейродегенерацией с когнитивным снижением. В частности, лираглутид улучшал обучение и память и снизил гибель нейронов гиппокампа [35]. Кроме того, у мышей с STZ-индуцированным диабетом лечение лираглутидом снижало нейрональное и синаптическое повреждение в области CA1 гиппокампа [36].



Примечательно, что нейропротекторная активность GLP-1RA, по-видимому, связана не только с нормализацией гликемии. Действительно, появляется все больше данных о нейропротекторных эффектах GLP-1RA на животных моделях нейродегенеративных заболеваний, без сахарного диабета. Лираглутид уменьшал размер инфаркта в головном мозге у крыс с диабетом и без, но уменьшал неврологический дефицит только у крыс без диабета, что позволяет предположить, что эффекты RA GLP-1 на когнитивную функцию не связаны с компенсацией диабета и нормализацией гликемии. Действительно, как метформин (сахароснижающий препарат вне панкреатического действия, действующий через AMP-активированные протеинкиназозависимые пути) так и лираглутид, индуцировал эугликемию у крыс с диабетом, но только терапия лираглутидом уменьшала ишемическое повреждение головного мозга [37].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, как нейропротекторы при когнитивных нарушениях, связанных нейродегенеративными заболеваниями

Доказана связь между СД 2 и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА). Нейродегенеративные заболевания оказывают значительное физическое, психологическое, социальное и экономическое влияние, как на самих пациентов, так и на общество в целом [38].

#### *Болезнь Паркинсона*

Болезнь Паркинсона - это прогрессирующее заболевание нервной системы, этиология которого до сих пор остается неясной, хотя генетические факторы и факторы окружающей среды, по-видимому, играют существенную роль. Клинические особенности БП включают в себя тремор покоя, замедленные движения (брадикинезию), постуральную нестабильность и потерю целенаправленных движений [39]. Патологические особенности характеризуются поражением нейронов компактной черной субстанции с образованием внутриклеточных тел Леви и потерей дофаминергических нейронов. Тела Леви представляют собой аномальные агрегаты белка  $\alpha$ -синуклеина, который участвует в метаболизме и функции дофамина. Дисфункция дофаминергических нейронов и их гибель от апоптоза или аутофагии также связаны со снижением митохондриальной активности, окислительным стрессом и реакцией воспаления [40]. Редкая доминантная семейная форма БП связана с точечными мутациями, дупликациями и трипликациями в гене  $\alpha$ -синуклеина [41].

На различных доклинических моделях БП GLP-1RA показали нейропротекторные эффекты, влияющие на двигательную активность, дофаминергические нейроны, активность коры головного мозга и энергетический метаболизм в головном мозге. Narkavui et al. проанализировали эффективность эксендина-4 у крыс с БП, получавших 6-гидроксидопамин (6-OHDA) и липополисахарид (ЛПС) [42]. Анализ показал, что в стриатальной ткани концентрации дофамина были заметно выше у 6-OHDA/LPS + эксендин-4 крыс по сравнению с 6-OHDA/LPS + плацебо. Этот эффект был связан с увеличением фермента тирозингидроксилазы, участвующего в продуцировании L-допы, предшественника дофамина. У тех же крыс с БП эксендин-4 стимулировал нейрогенез у взрослых *in vitro* и *in vivo*, нормализуя дисбаланс дофамина, увеличивая количество тирозин-гидроксилазы и везикулярных моноаминовых переносчиков в черной субстанции [43]. Другие авторы отметили, что введение эксендина-4, лираглутида и ликсисенатида мышам предотвращало как двигательную дисфункцию, так и снижение уровней тирозин-гидроксилазы в черной субстанции и базальных ганглиях. Кроме того, лираглутид и ликсисенатид индуцировали заметное увеличение антиапоптотических путей по сравнению с эксендином-4 [44].

Выявлено, что длительное введение лираглутида снижает дофаминергическую нейрональную потерю и двигательную недостаточность также у мышей с диабетом db/db,

известной модели диабета, с мутацией в гене, кодирующем рецептор лептина. Кроме того, авторы предположили, что длительное введение лираглутида может предотвратить нарушение двигательных функций и развитие БП также у пациентов с СД2 [45]. На модели БП, индуцированной ротеноном, лираглутид вместе с ситаглиптином, ингибитором DPP IV, повышал уровни стриатального дофамина и тирозин-гидроксилазного белка, уменьшал нейровоспаление и снижал потери нейронов [46]. Лираглутид также может уменьшить дискинезию, серьезное осложнение длительной терапии L- допой [47].

У мышей с БП семаглутид улучшал клиническую картину БП, устраняя двигательные нарушения, вызывая повышение уровней тирозин-гидроксилазы и ослабляя нейровоспаление и апоптоз в черной субстанции и стриатуме [48]. После этого лечения произошло снижение агрегации  $\alpha$ -синуклеина, которое не наблюдалось при приеме других GLP-1RA [49], что указывает на то, что семаглутид является эффективным средством лечения БП.

Предварительные клинические исследования эксенатида проводились у пациентов с Б. П. Атауда и соавт. (2017) сообщили о результатах первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 62 пациентов с умеренно выраженной БП. В течение 48 недель пациенты подкожно вводились эксенатид 2 мг один раз в неделю ( №32) или плацебо (№30) [50]. Через 12 недель после начала терапии Эксенатид показал положительное устойчивое влияние на клинически оцениваемую моторную функцию. *Постфактум* анализ показал, что симптомы даже без двигателя, таких как клинически оценивали настроение и эмоциональное благополучие, улучшение у пациентов с эксенатидом хотя эти положительные эффекты не последними после перерыва [51]. У пациентов, получавших эксенатид, было значительно более высокое фосфорилирование тирозина субстрата 1 инсулинового рецептора (IR) и более высокая экспрессия общего Akt и фосфорилированного mTOR, чем у пациентов, получавших плацебо, что является возможным объяснением нормализации действия инсулина и улучшения клинической картины [52].

### *Болезнь Альцгеймера*

Деменция является хроническим заболеванием, которое влияет на память, другие когнитивные способности и поведение. По оценкам, около 50 миллионов человек во всем мире страдают деменцией. В настоящее время это седьмая ведущая причина смерти и одна из основных причин инвалидности. Предиабетические факторы риска, ожирение и метаболический синдром могут способствовать когнитивной дисфункции. БА является наиболее распространенной формой деменции, составляя 60–70% случаев. Основными нейропатологическими признаками БА являются нейрофибрилярные клубки, образованные гиперфосфорилированными тау-белками, которые агрегируют в олигомеры, и амилоидные бляшки, состоящие из агрегированных  $\beta$ -амилоидных пептидов (A $\beta$ ) [53].

Большое количество доказательство предполагают связь между СД 2 и БА. В частности, обе нозологии могут иметь общие нарушения в передаче сигналов инсулина. Интересно, что у мышей с генетически индуцированной БА-подобной невропатологией (у мышей 3xTg-БА) наблюдалась непереносимость вводимой глюкозы. Лечение пиоглитазоном, препаратом, снижающим уровень глюкозы, значительно улучшило когнитивные нарушения у этих мышей, подтверждая нейротрофическую роль инсулина [54]. У тех же мышей диета с высоким содержанием жиров еще более усиливала нарушение углеводного обмена и нейропатологические клинические особенности БА (дефицит памяти). Введение инсулина обращало вспять негативное влияние диеты с высоким содержанием жиров, прерывая

порочный круг между диабетом и БА [55]. Оба исследования выявили нейротрофическую роль инсулина в головном мозге.

И наоборот, гиперинсулинемия, вызванная периферическим введением инсулина, усиливала фосфорилирование тау у мышей C57BL/6 [56].

Агрегированные олигомеры  $\beta$ -амилоидных пептидов индуцировали снижение активности инсулиновых рецепторов (IRs) вследствие фосфорилирования IRS-1 по сериновым остаткам (IRS-1pSer) с последующей потерей аффинности к субстрату, как это наблюдалось при СД 2. Ряд авторов считает, что в нейронах гиппокампа мышей олигомеры А $\beta$  активируют передачу сигналов TNF- $\alpha$ /JNK, индуцируя резистентность к инсулину [57, 58]. GLP-1RA не только предотвращают активацию JNK / IKK, но и стимулируют активацию инсулина осью PI3K/АКТ с последующей активацией mTOR и блока GSK-3 $\beta$ , незаменимой киназы, также участвующей в фосфорилировании тау-белка [59]. Ma D. et al. (2015) сообщили, что введение лираглутида предотвращало гиперфосфорилирование тау, связанное со старением, у мышей с диабетом db/db [60].

Роль сосудистой дисфункции является существенным фактором в патофизиологии БА. Снижение мозгового кровотока может предшествовать образованию А $\beta$  олигомеров и отложению тау, и это связано с когнитивными нарушениями [61, 62]. У трансгенных по APP/PS1 мышей лираглутид уменьшал частоту церебральных микроаневризм и улучшал кровоток [63].

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 показали нейропротекторные эффекты в нескольких доклинических исследованиях при БА. Примечательно, что они, по-видимому, улучшают почти все невропатологические особенности БА и когнитивные функции. У 12-месячной самки мыши APP/PS1/tau БА мышей нейрофибрилярные клубки, амилоидные бляшки и нейровоспаление в гиппокампе были снижены ликсисенатидом [64]. В крысиной модели БА ликсисенатид также предотвращал синаптическое повреждение, вызванное накоплением А $\beta$ , и усиливал пространственную память, воздействуя на PI3K-Акт-GSK3 $\beta$  [65]. Экзенатид GLP-1RA (20 мкг/кг/день, внутривнутрибрюшинно в течение 2 недель) уменьшал нейровоспаление, подавляя уровни TNF- $\alpha$  у крыс. Кроме того, это улучшило память и предотвратило потерю нейронов гиппокампа [66].

Обнаружено, что 4-недельное лечение эксендин-4 обращало вспять ухудшение памяти у мышей APP/PS1, подавляя aberrantную экспрессию *N*-ацетилглюкозаминилтрансферазы III посредством сигнального пути Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -катенина в нейронах. Уровни *N*-ацетилглюкозамина, по-видимому, повышены в спинномозговой жидкости у большинства пациентов с БА, и было обнаружено, что уровни *N*-ацетилглюкозаминилтрансферазы III, гликозилтрансферазы, ответственной за синтез остатка GlcNAc, также увеличены в головном мозге пациентов с БА [67].

Лираглутид (25 нмоль/кг, внутривнутрибрюшинно, в течение 2 месяцев) улучшал пространственную память у 14-месячной мыши APP/PS1 по сравнению с мышами, получавшими физиологический раствор за счет снижения воспаления и образования А $\beta$ , увеличения количества нейрональных клеток-предшественников в зубчатой извилине, а также числа синапсов в гиппокампе и коре [68]. В другом исследовании те же авторы обнаружили, что лираглутид может также защищать от прогрессирующей нейродегенерации, которая развивается при БА: у 2-месячных мышей лираглутид (один раз в день внутривнутрибрюшинно в течение 8 месяцев) предотвращал синаптические повреждения и улучшал память. Кроме того, снижалось образование амилоидных бляшек, воспаление в коре и улучшался нейрогенез в зубчатой извилине [69]. Напротив, другие авторы не нашли положительного влияния лираглутида на уменьшение количества церебральных бляшек у

трансгенных мышей APP/PS1 с двумя различными клиническими мутациями APP/PS1 и БА [70]. У мышей с БА дефицит памяти был снижен путем подкожного введения лираглутида (25 нмоль/день один раз в день в течение 8 недель), что объяснили снижением фосфорилирования тау [71].

Кроме того, у мышей APP/PS-1 всех возрастов длительное введение лираглутида способствовало пролиферации нервных клеток-предшественников, увеличению количества незрелых нейронов и дифференцировке в зрелые нейроны для большинства незрелых клеток [72].

Даже в мышинной модели патологического старения, которая разделяет нейроповеденческую и нейропатологическую дисфункцию со спорадической БА на ранней стадии, лираглутид увеличивал количество пирамидного нейрона CA1 в гиппокампе и улучшал память [73].

Эффекты GLP-1RA на синаптическую защиту могут включать модуляцию нейротрофического фактора (BDNF), трофического фактора, которые способствуют дифференцировке и выживанию клеток-предшественников нейронов. Действительно, экзенатид активирует фактор транскрипции CREB с увеличением экспрессии белка BDNF, способствуя активации нейротрофического пути и ингибируя апоптоз у мышей с моделью возрастной когнитивной дисфункции, потенцируя долговременную память [74]. Даже у мышей с БА (3xTg-БА, получавшей диету с высоким содержанием жиров), экзенатид восстанавливал нарушение передачи сигналов BDNF и снижал нейровоспаление [75].

В последние несколько лет были разработаны даже агонисты двойных и тройных рецепторов, с замечательными результатами на животных моделях. Действительно, двойной агонист GLP-1/глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP) DA5-CN увеличивал рабочую память и долгосрочную пространственную память в модели APP/PS1-трансгенной мыши БА (9-месячного возраста). Это также привело к уменьшению количества амилоидных бляшек в гиппокампе и фосфорилированного тау-белка. Дефицит долгосрочной потенциации поздней фазы гиппокампа был купирован, а киназы факторов роста p-PI3K и p-AKT были повышены. Чрезмерная активация p-GSK $\beta$  в гиппокампе была снижена [64].

Обнадеживающие результаты наблюдались также с двойным агонистом рецептора GLP-1/GIP DA-JC4, который снижал уровни фосфорилированного тау в коре головного мозга и гиппокампе крысы, предотвращал дисфункцию пространственного обучения, снижал реакцию хронического воспаления в головном мозге, уменьшал апоптоз, и реактивированные пути передачи сигналов инсулина у STZ-индуцированной модели БА крысы [76]. Недавно агонист тройных рецепторов, активирующий рецепторы GLP-1, GIP и глюкагона, улучшивший память, показал антиапоптотический эффект, защиту от синаптической потери, уменьшил общее количество A $\beta$ , нейровоспаление и окислительный стресс в коре головного мозга и гиппокампе [77].

Несмотря на большое количество данных о нейропротекторных эффектах GLP-1RA на животных моделях БА, исследования на людях все еще скудны. В рандомизированном, двойном, слепом, плацебо контролируемом исследовании у пациентов с БА, получавших лираглутид в течение 6 месяцев, по сравнению с плацебо не наблюдалось влияния на отложение A $\beta$  [78]. В более позднем 26-недельном рандомизированном, двойном слепом плацебо контролируемом исследовании статистическая мощность была недостаточной, чтобы прийти к выводу о накоплении A $\beta$  и показателях когнитивной функции у пациентов с БА, получавших лираглутид, по сравнению с плацебо [79].



### Выводы

Таким образом, в целом, результаты действия GLP-1RA на когнитивные функции, патофизиологические механизмы развития нейродегенеративных заболеваний у животных являются обнадеживающими. Тем не менее, необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы выяснить, могут ли они быть использованы для лечения БП, БА и других форм когнитивных нарушений у людей.

### Список литературы:

1. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
2. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия Homo sapiens // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
3. Grieco M. et al. Glucagon-Like Peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases // Frontiers in neuroscience. 2019. Vol. 13. P. 1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>
4. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>
5. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Клинико-биофизические принципы лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 57-72. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>
6. Haas C. B. et al. Brain insulin administration triggers distinct cognitive and neurotrophic responses in young and aged rats // Molecular neurobiology. 2016. Vol. 53. №9. P. 5807-5817. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9494-6>
7. Fiory F. et al. The relevance of insulin action in the dopaminergic system // Frontiers in neuroscience. 2019. Vol. 13. P. 868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>
8. Cabou C., Burcelin R. GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes // The review of diabetic studies: RDS. 2011. Vol. 8. №3. P. 418. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.418>
9. Sandoval D. A., D'Alessio D. A. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease // Physiological reviews. 2015. Vol. 95. №2. P. 513-548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>
10. Hopsu-Havu V. K., Glenner G. G. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl- $\beta$ -naphthylamide // Histochemie. 1966. Vol. 7. №3. P. 197-201. <https://doi.org/10.1007/BF00577838>
11. Smith N. K. et al. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system // Neurochemistry international. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
12. Meloni A. R. et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013. Vol. 15. №1. P. 15-27. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x>
13. Katsurada K., Yada T. Neural effects of gut-and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist // Journal of diabetes investigation. 2016. Vol. 7. P. 64-69. <https://doi.org/10.1111/jdi.12464>
14. Song W. J. et al. Snapin mediates incretin action and augments glucose-dependent insulin secretion // Cell metabolism. 2011. Vol. 13. №3. P. 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.002>

15. Farilla L. et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. №12. P. 5149-5158. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0323>
16. Athauda D., Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action // *Drug discovery today*. 2016. Vol. 21. №5. P. 802-818. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.013>
17. Tramutola A. et al. Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology // *Expert review of neurotherapeutics*. 2017. Vol. 17. №1. P. 59-75. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1246183>
18. Yang Y. et al. Liraglutide improves cognitive impairment via the AMPK and PI3K/Akt signaling pathways in type 2 diabetic rats // *Molecular medicine reports*. 2018. Vol. 18. №2. P. 2449-2457. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9180>
19. Pozo L. et al. Novel pharmacological therapy in type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease: Current evidence // *World journal of diabetes*. 2019. Vol. 10. №5. P. 291. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.291>
20. Li Y. et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. Vol. 106. №4. P. 1285-1290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806720106>
21. Meier J. J. et al. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives // *European journal of pharmacology*. 2002. Vol. 440. №2-3. P. 269-279. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01434-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01434-6)
22. Van Dijk G., Thiele T. E. Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress // *Neuropeptides*. 1999. Vol. 33. №5. P. 406-414. <https://doi.org/10.1054/npep.1999.0053>
23. Kinzig K. P. et al. CNS glucagon-like peptide-1 receptors mediate endocrine and anxiety responses to interoceptive and psychogenic stressors // *Journal of Neuroscience*. 2003. Vol. 23. №15. P. 6163-6170. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-15-06163.2003>
24. Ruttimann E. B. et al. Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150. №3. P. 1174-1181. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1221>
25. Decarie-Spain L. et al. GLP-1/dexamethasone inhibits food reward without inducing mood and memory deficits in mice // *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 151. P. 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.035>
26. Nauck M. A. et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. №1. P. 10-18. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1896-4>
27. Muscogiuri G. et al. Glucagon-like peptide-1 and the central/peripheral nervous system: crosstalk in diabetes // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 28. №2. P. 88-103. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
28. Gault V. A., Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid // *European journal of pharmacology*. 2008. Vol. 587. №1-3. P. 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.025>
29. Simsir I. Y., Soyaltin U. E., Cetinkalp S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018. Vol. 12. №3. P. 469-475. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.002>

30. Koekkoek P. S. et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care // *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14. №3. P. 329-340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
31. Bak M. J. et al. Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon-like peptide-1 (GLP-1): implications for GLP-1 measurements in clinical studies // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014. Vol. 16. №11. P. 1155-1164. <https://doi.org/10.1111/dom.12352>
32. Gomez-Peralta F., Abreu C. Profile of semaglutide in the management of type 2 diabetes: design, development, and place in therapy // *Drug design, development and therapy*. 2019. Vol. 13. P. 731. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165372>
33. Fang Y. et al. Neuroprotection of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of oxidative stress, EAAT2, and apoptosis // *Drug development research*. 2018. Vol. 79. №6. P. 249-259. <https://doi.org/10.1002/ddr.21439>
34. Lennox R., Flatt P. R., Gault V. A. Lixisenatide improves recognition memory and exerts neuroprotective actions in high-fat fed mice // *Peptides*. 2014. Vol. 61. P. 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.08.014>
35. Palleria C. et al. Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects // *Behavioural brain research*. 2017. Vol. 321. P. 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.004>
36. Kong F. J. et al. Liraglutide ameliorates cognitive decline by promoting autophagy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway in a streptozotocin-induced mouse model of diabetes // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 131. P. 316-325. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.001>
37. Filchenko I. et al. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2018. Vol. 15. №6. P. 567-570. <https://doi.org/10.1177%2F1479164118788079>
38. World Health Organization Dementia Fact Sheets. 2017. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
39. Dickson D. W. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *The Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8. №12. P. 1150-1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8)
40. Olanow C. W. Tatton WG // Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 1999. Vol. 22. P. 123-144.
41. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors // *Human molecular genetics*. 2009. Vol. 18. №R1. P. R48-R59. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
42. Harkavyi A. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease // *Journal of neuroinflammation*. 2008. Vol. 5. №1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-19>
43. Bertilsson G. et al. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease // *Journal of neuroscience research*. 2008. Vol. 86. №2. P. 326-338. <https://doi.org/10.1002/jnr.21483>
44. Liu W. et al. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease // *Neuroscience*. 2015. Vol. 303. P. 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.054>

45. Ma D. et al. Long-term liraglutide ameliorates nigrostriatal impairment via regulating AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling in diabetic mice // *Brain research*. 2019. Vol. 1714. P. 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.02.030>
46. Badawi G. A. et al. Sitagliptin and liraglutide reversed nigrostriatal degeneration of rodent brain in rotenone-induced Parkinson's disease // *Inflammopharmacology*. 2017. Vol. 25. №3. P. 369-382. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0331-6>
47. Badawi G. A. et al. Sitagliptin and liraglutide modulate L-dopa effect and attenuate dyskinetic movements in rotenone-lesioned rats // *Neurotoxicity research*. 2019. Vol. 35. №3. P. 635-653. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-9998-3>
48. Zhang L. et al. Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model // *Neuropeptides*. 2018. Vol. 71. P. 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.07.003>
49. Zhang L. et al. Semaglutide is neuroprotective and reduces  $\alpha$ -synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease // *Journal of Parkinson's disease*. 2019. Vol. 9. №1. P. 157-171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>
50. Athauda D. et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2017. Vol. 390. №10103. P. 1664-1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
51. Athauda D. et al. What effects might exenatide have on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis // *Journal of Parkinson's disease*. 2018. Vol. 8. №2. P. 247-258. <https://doi.org/10.3233/JPD-181329>
52. Athauda D. et al. Utility of neuronal-derived exosomes to examine molecular mechanisms that affect motor function in patients with Parkinson disease: a secondary analysis of the exenatide-PD trial // *JAMA neurology*. 2019. Vol. 76. №4. P. 420-429. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4304>
53. Calsolaro V., Edison P. Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases // *CNS drugs*. 2015. Vol. 29. №12. P. 1023-1039. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0301-8>
54. Masciopinto F. et al. Effects of long-term treatment with pioglitazone on cognition and glucose metabolism of PS1-KI, 3xTg-AD, and wild-type mice // *Cell death & disease*. 2012. Vol. 3. №12. P. e448-e448. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.189>
55. Vandal M. et al. Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain A $\beta$  and improves memory in an animal model of Alzheimer disease // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. №12. P. 4291-4301. <https://doi.org/10.2337/db14-0375>
56. Freude S. et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. №12. P. 3343-3348. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3343>
57. Bomfim T. R. et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A $\beta$  oligomers // *The Journal of clinical investigation*. 2012. Vol. 122. №4. P. 1339-1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>
58. De Felice F. G. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications // *The Journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 123. №2. P. 531-539. <https://doi.org/10.1172/JCI64595>
59. Moloney A. M. et al. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling // *Neurobiology of aging*. 2010. Vol. 31. №2. P. 224-243. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002>



60. Ma D. L. et al. Early intervention with glucagon-like peptide 1 analog liraglutide prevents tau hyperphosphorylation in diabetic db/db mice // *Journal of neurochemistry*. 2015. Vol. 135. №2. P. 301-308. <https://doi.org/10.1111/jnc.13248>
61. Hachinski V. et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto // *Alzheimer's & Dementia*. 2019. Vol. 15. №7. P. 961-984. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.001>
62. Nation D. A. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction // *Nature medicine*. 2019. Vol. 25. №2. P. 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
63. Kelly P. et al. Restoration of Cerebral and Systemic Microvascular Architecture in APP/PS1 Transgenic Mice Following Treatment with Liraglutide™ // *Microcirculation*. 2015. Vol. 22. №2. P. 133-145. <https://doi.org/10.1111/micc.12186>
64. Cai H. Y. et al. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease // *Biochemical and biophysical research communications*. 2018. Vol. 495. №1. P. 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.114>
65. Cai H. Y. et al. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid  $\beta$  protein-induced impairments in rats // *Neuroscience*. 2014. Vol. 277. P. 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.022>
66. Solmaz V. et al. Exenatide reduces TNF- $\alpha$  expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats // *European journal of pharmacology*. 2015. Vol. 765. P. 482-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.024>
67. Wang Y. et al. GLP-1 receptor agonists downregulate aberrant G $\alpha$ T-III expression in Alzheimer's disease models through the Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 131. P. 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.048>
68. McClean P. L., Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 76. P. 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.005>
69. McClean P. L., Jalewa J., Hölscher C. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice // *Behavioural brain research*. 2015. Vol. 293. P. 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.024>
70. Hansen H. H. et al. Long-term treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Receptor agonist, has no effect on  $\beta$ -amyloid plaque load in two transgenic APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease // *PloS one*. 2016. Vol. 11. №7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158205>
71. Qi L. et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway in an amyloid  $\beta$  protein induced alzheimer disease mouse model // *European journal of pharmacology*. 2016. Vol. 783. P. 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.052>
72. Parthasarathy V., Hölscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model // *PloS one*. 2013. Vol. 8. №3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058784>
73. Hansen H. H. et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015. Vol. 46. №4. P. 877-888. <https://doi.org/10.3233/JAD-143090>

74. Bomba M. et al. Exenatide exerts cognitive effects by modulating the BDNF-TrkB neurotrophic axis in adult mice // *Neurobiology of aging*. 2018. Vol. 64. P. 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.009>

75. Bomba M. et al. Exenatide reverts the high-fat-diet-induced impairment of BDNF signaling and inflammatory response in an animal model of Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019. Vol. 70. №3. P. 793-810. <https://doi.org/10.3233/JAD-190237>

76. Shi L. et al. A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model // *Behavioural brain research*. 2017. Vol. 327. P. 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.032>

77. Todorov A., Harris L. T., Fiske S. T. Toward socially inspired social neuroscience // *Brain research*. 2006. Vol. 1079. №1. P. 76-85. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.114>

78. Egefjord L. et al. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease—protocol for a controlled, randomized double-blinded trial // *Brain*. 2012. Vol. 12. P. 14. PMID: 23158895

79. Gejl M. et al. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial // *Frontiers in aging neuroscience*. 2016. Vol. 8. P. 108. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00108>

#### References:

1. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07> (in Russian).

2. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06> (in Russian).

3. Grieco, M., Giorgi, A., Gentile, M. C., d'Erme, M., Morano, S., Maras, B., & Filardi, T. (2019). Glucagon-Like Peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>

4. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(6), 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16> (in Russian).

5. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Clinical and Biophysical Principles of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Treatment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 57-72. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>. (in Russian).

6. Haas, C. B., Kalinine, E., Zimmer, E. R., Hansel, G., Brochier, A. W., Oses, J. P., ... & Muller, A. P. (2016). Brain insulin administration triggers distinct cognitive and neurotrophic responses in young and aged rats. *Molecular neurobiology*, 53(9), 5807-5817. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9494-6>

7. Fiory, F., Perruolo, G., Cimmino, I., Cabaro, S., Pignalosa, F. C., Miele, C., ... & Formisano, P. (2019). The relevance of insulin action in the dopaminergic system. *Frontiers in neuroscience*, 13, 868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>

8. Cabou, C., & Burcelin, R. (2011). GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes. *The review of diabetic studies: RDS*, 8(3), 418-431. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.418>

9. Sandoval, D. A., & D'Alessio, D. A. (2015). Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiological reviews*, 95(2), 513-548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>



10. Hopsu-Havu, V. K., & Glenner, G. G. (1966). A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl- $\beta$ -naphthylamide. *Histochemie*, 7(3), 197-201. <https://doi.org/10.1007/BF00577838>
11. Smith, N. K., Hackett, T. A., Galli, A., & Flynn, C. R. (2019). GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry international*. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
12. Meloni, A. R., DeYoung, M. B., Lowe, C., & Parkes, D. G. (2013). GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(1), 15-27. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x>
13. Katsurada, K., & Yada, T. (2016). Neural effects of gut-and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *Journal of diabetes investigation*, 7, 64-69. <https://doi.org/10.1111/jdi.12464>
14. Song, W. J., Seshadri, M., Ashraf, U., Mdluli, T., Mondal, P., Keil, M., ... & Hussain, M. A. (2011). Snapin mediates incretin action and augments glucose-dependent insulin secretion. *Cell metabolism*, 13(3), 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.002>
15. Farilla, L., Bulotta, A., Hirshberg, B., Li Calzi, S., Khoury, N., Noushmehr, H., ... & Perfetti, R. (2003). Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*, 144(12), 5149-5158. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0323>
16. Athauda, D., & Foltynie, T. (2016). The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug discovery today*, 21(5), 802-818. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.013>
17. Tramutola, A., Arena, A., Cini, C., Butterfield, D. A., & Barone, E. (2017). Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(1), 59-75. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1246183>
18. Yang, Y., Fang, H., Xu, G., Zhen, Y., Zhang, Y., Tian, J., ... & Xu, J. (2018). Liraglutide improves cognitive impairment via the AMPK and PI3K/Akt signaling pathways in type 2 diabetic rats. *Molecular medicine reports*, 18(2), 2449-2457. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9180>
19. Pozo, L., Bello, F., Suarez, A., Ochoa-Martinez, F. E., Mendez, Y., Chang, C. H., & Surani, S. (2019). Novel pharmacological therapy in type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease: Current evidence. *World journal of diabetes*, 10(5), 291-303. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.291>
20. Li, Y., Perry, T., Kindy, M. S., Harvey, B. K., Tweedie, D., Holloway, H. W., ... & Brossi, A. (2009). GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1285-1290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806720106>
21. Meier, J. J., Gallwitz, B., Schmidt, W. E., & Nauck, M. A. (2002). Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *European journal of pharmacology*, 440(2-3), 269-279. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01434-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01434-6)
22. Van Dijk, G., & Thiele, T. E. (1999). Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress. *Neuropeptides*, 33(5), 406-414. <https://doi.org/10.1054/npep.1999.0053>
23. Kinzig, K. P., D'Alessio, D. A., Herman, J. P., Sakai, R. R., Vahl, T. P., Figueiredo, H. F., ... & Seeley, R. J. (2003). CNS glucagon-like peptide-1 receptors mediate endocrine and anxiety responses to interoceptive and psychogenic stressors. *Journal of Neuroscience*, 23(15), 6163-6170. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-15-06163.2003>

24. Ruttimann, E. B., Arnold, M., Hillebrand, J. J., Geary, N., & Langhans, W. (2009). Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms. *Endocrinology*, *150*(3), 1174-1181. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1221>
25. Decarie-Spain, L., Fiset, A., Zhu, Z., Yang, B., DiMarchi, R. D., Tschoep, M. H., ... & Clemmensen, C. (2019). GLP-1/dexamethasone inhibits food reward without inducing mood and memory deficits in mice. *Neuropharmacology*, *151*, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.035>
26. Nauck, M. A., Vardarli, I., Deacon, C. F., Holst, J. J., & Meier, J. J. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?. *Diabetologia*, *54*(1), 10-18.
27. Muscogiuri, G., DeFronzo, R. A., Gastaldelli, A., & Holst, J. J. (2017). Glucagon-like peptide-1 and the central/peripheral nervous system: crosstalk in diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *28*(2), 88-103. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
28. Gault, V. A., & Hölscher, C. (2008). GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *European journal of pharmacology*, *587*(1-3), 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.025>
29. Simsir, I. Y., Soyaltin, U. E., & Cetinkalp, S. (2018). Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *12*(3), 469-475. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.002>
30. Koekkoek, P. S., Kappelle, L. J., van den Berg, E., Rutten, G. E., & Biessels, G. J. (2015). Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 329-340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
31. Bak, M. J., Wewer Albrechtsen, N. J., Pedersen, J., Knop, F. K., Vilsbøll, T., Jørgensen, N. B., ... & Holst, J. J. (2014). Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon-like peptide-1 (GLP-1): implications for GLP-1 measurements in clinical studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *16*(11), 1155-1164. <https://doi.org/10.1111/dom.12352>
32. Gomez-Peralta, F., & Abreu, C. (2019). Profile of semaglutide in the management of type 2 diabetes: design, development, and place in therapy. *Drug design, development and therapy*, *13*, 731-738. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165372>
33. Fang, Y., Jiang, D., Wang, Y., Wang, Q., Lv, D., Liu, J., & Liu, C. (2018). Neuroprotection of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of oxidative stress, EAAT2, and apoptosis. *Drug development research*, *79*(6), 249-259. <https://doi.org/10.1002/ddr.21439>
34. Lennox, R., Flatt, P. R., & Gault, V. A. (2014). Lixisenatide improves recognition memory and exerts neuroprotective actions in high-fat fed mice. *Peptides*, *61*, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.08.014>
35. Palleria, C., Leo, A., Andreozzi, F., Citraro, R., Iannone, M., Spiga, R., ... & Russo, E. (2017). Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects. *Behavioural brain research*, *321*, 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.004>
36. Kong, F. J., Wu, J. H., Sun, S. Y., Ma, L. L., & Zhou, J. Q. (2018). Liraglutide ameliorates cognitive decline by promoting autophagy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway in a streptozotocin-induced mouse model of diabetes. *Neuropharmacology*, *131*, 316-325. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.001>
37. Filchenko, I., Simanenkova, A., Chefu, S., Kolpakova, M., & Vlasov, T. (2018). Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia



normalization in type two diabetic rats. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(6), 567-570. <https://doi.org/10.1177%2F1479164118788079>

38. World Health Organization (2017). Dementia Fact Sheets. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

39. Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., ... & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1150-1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8)

40. Olanow, C. W. (1999). Tatton WG. *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci*, 22, 123-144.

41. Lesage, S., & Brice, A. (2009). Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics*, 18(R1), R48-R59. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>

42. Harkavyi, A., Abuirmeileh, A., Lever, R., Kingsbury, A. E., Biggs, C. S., & Whitton, P. S. (2008). Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *Journal of neuroinflammation*, 5(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-19>

43. Bertilsson, G., Patrone, C., Zachrisson, O., Andersson, A., Dannaeus, K., Heidrich, J., ... & Wikström, L. (2008). Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*, 86(2), 326-338. <https://doi.org/10.1002/jnr.21483>

44. Liu, W., Jalewa, J., Sharma, M., Li, G., Li, L., & Hölscher, C. (2015). Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 303, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.054>

45. Ma, D., Liu, X., Liu, J., Li, M., Chen, L., Gao, M., ... & Yang, Y. (2019). Long-term liraglutide ameliorates nigrostriatal impairment via regulating AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling in diabetic mice. *Brain research*, 1714, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.02.030>

46. Badawi, G. A., El Fattah, M. A. A., Zaki, H. F., & El Sayed, M. I. (2017). Sitagliptin and liraglutide reversed nigrostriatal degeneration of rodent brain in rotenone-induced Parkinson's disease. *Inflammopharmacology*, 25(3), 369-382. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0331-6>

47. Badawi, G. A., El Fattah, M. A. A., Zaki, H. F., & El Sayed, M. I. (2019). Sitagliptin and liraglutide modulate L-dopa effect and attenuate dyskinetic movements in rotenone-lesioned rats. *Neurotoxicity research*, 35(3), 635-653. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-9998-3>

48. Zhang, L., Zhang, L., Li, L., & Hölscher, C. (2018). Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model. *Neuropeptides*, 71, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.07.003>

49. Zhang, L., Zhang, L., Li, L., & Hölscher, C. (2019). Semaglutide is neuroprotective and reduces  $\alpha$ -synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 9(1), 157-171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>

50. Athauda, D., Maclagan, K., Skene, S. S., Bajwa-Joseph, M., Letchford, D., Chowdhury, K., et al. (2017). Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390, 1664-1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)

51. Athauda, D., Maclagan, K., Budnik, N., Zampedri, L., Hibbert, S., Skene, S. S., ... & Foltynie, T. (2018). What effects might exenatide have on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis. *Journal of Parkinson's disease*, 8(2), 247-258. <https://doi.org/10.3233/JPD-181329>



52. Athauda, D., Gulyani, S., kumar Karnati, H., Li, Y., Tweedie, D., Mustapic, M., ... & Kapogiannis, D. (2019). Utility of neuronal-derived exosomes to examine molecular mechanisms that affect motor function in patients with Parkinson disease: a secondary analysis of the exenatide-PD trial. *JAMA neurology*, 76(4), 420-429. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4304>
53. Calsolaro, V., & Edison, P. (2015). Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS drugs*, 29(12), 1023-1039. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0301-8>
54. Masciopinto, F., Di Pietro, N., Corona, C., Bomba, M., Pipino, C., Curcio, M., ... & Sekler, I. (2012). Effects of long-term treatment with pioglitazone on cognition and glucose metabolism of PS1-KI, 3xTg-AD, and wild-type mice. *Cell death & disease*, 3(12), e448-e448. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.189>
55. Vandal, M., White, P. J., Tremblay, C., St-Amour, I., Chevrier, G., Emond, V., ... & Marette, A. (2014). Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain A $\beta$  and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. *Diabetes*, 63(12), 4291-4301. <https://doi.org/10.2337/db14-0375>
56. Freude, S., Plum, L., Schnitker, J., Leeser, U., Udelhoven, M., Krone, W., ... & Schubert, M. (2005). Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*, 54(12), 3343-3348. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3343>
57. Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J. C., Decker, H., ... & Holscher, C. (2012). An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A $\beta$  oligomers. *The Journal of clinical investigation*, 122(4), 1339-1353. <https://doi.org/10.1172/JCI57256>
58. De Felice, F. G. (2013). Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *The Journal of clinical investigation*, 123(2), 531-539. <https://doi.org/10.1172/JCI64595>
59. Moloney, A. M., Griffin, R. J., Timmons, S., O'Connor, R., Ravid, R., & O'Neill, C. (2010). Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiology of aging*, 31(2), 224-243. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002>
60. Ma, D. L., Chen, F. Q., Xu, W. J., Yue, W. Z., Yuan, G., & Yang, Y. (2015). Early intervention with glucagon-like peptide 1 analog liraglutide prevents tau hyperphosphorylation in diabetic db/db mice. *Journal of neurochemistry*, 135(2), 301-308. <https://doi.org/10.1111/jnc.13248>
61. Hachinski, V., Einhäupl, K., Ganten, D., Alladi, S., Brayne, C., Stephan, B. C., ... & Nishimura, N. (2019). Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7), 961-984. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.001>
62. Nation, D. A., Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., D'Orazio, L. M., Pachicano, M., ... & Benzinger, T. L. (2019). Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nature medicine*, 25(2), 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
63. Kelly, P., McClean, P. L., Ackermann, M., Konerding, M. A., Hölscher, C., & Mitchell, C. A. (2015). Restoration of Cerebral and Systemic Microvascular Architecture in APP/PS 1 Transgenic Mice Following Treatment with Liraglutide™. *Microcirculation*, 22(2), 133-145. <https://doi.org/10.1111/micc.12186>
64. Cai, H. Y., Yang, J. T., Wang, Z. J., Zhang, J., Yang, W., Wu, M. N., & Qi, J. S. (2018). Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 495(1), 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.114>

65. Cai, H. Y., Hölscher, C., Yue, X. H., Zhang, S. X., Wang, X. H., Qiao, F., ... & Qi, J. S. (2014). Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid  $\beta$  protein-induced impairments in rats. *Neuroscience*, 277, 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.022>
66. Solmaz, V., Çınar, B. P., Yiğittürk, G., Çavuşoğlu, T., Taşkıran, D., & Erbaş, O. (2015). Exenatide reduces TNF- $\alpha$  expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. *European journal of pharmacology*, 765, 482-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.024>
67. Wang, Y., Chen, S., Xu, Z., Chen, S., Yao, W., & Gao, X. (2018). GLP-1 receptor agonists downregulate aberrant GnT-III expression in Alzheimer's disease models through the Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling. *Neuropharmacology*, 131, 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.048>
68. McClean, P. L., & Hölscher, C. (2014). Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 76, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.005>
69. McClean, P. L., Jalewa, J., & Hölscher, C. (2015). Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice. *Behavioural brain research*, 293, 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.024>
70. Hansen, H. H., Fabricius, K., Barkholt, P., Kongsbak-Wismann, P., Schlumberger, C., Jelsing, J., Terwel, D., Termont, A., Pyke, C., Knudsen, L. B., & Vrang, N. (2016). Long-Term Treatment with Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist, Has No Effect on  $\beta$ -Amyloid Plaque Load in Two Transgenic APP/PS1 Mouse Models of Alzheimer's Disease. *PLoS one*, 11(7), e0158205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158205>
71. Qi, L., Ke, L., Liu, X., Liao, L., Ke, S., Liu, X., ... & Chen, Z. (2016). Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway in an amyloid  $\beta$  protein induced alzheimer disease mouse model. *European journal of pharmacology*, 783, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.052>
72. Parthasarathy, V., & Hölscher, C. (2013). Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. *PLoS one*, 8(3), e58784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058784>
73. Hansen, H. H., Fabricius, K., Barkholt, P., Niehoff, M. L., Morley, J. E., Jelsing, J., ... & Vrang, N. (2015). The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 46(4), 877-888. <https://doi.org/10.3233/JAD-143090>
74. Bomba, M., Granzotto, A., Castelli, V., Massetti, N., Silvestri, E., Canzoniero, L. M., ... & Sensi, S. L. (2018). Exenatide exerts cognitive effects by modulating the BDNF-TrkB neurotrophic axis in adult mice. *Neurobiology of aging*, 64, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.009>
75. Bomba, M., Granzotto, A., Castelli, V., Onofri, M., Lattanzio, R., Cimini, A., & Sensi, S. L. (2019). Exenatide reverts the high-fat-diet-induced impairment of BDNF signaling and inflammatory response in an animal model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(3), 793-810. <https://doi.org/10.3233/JAD-190237>
76. Shi, L., Zhang, Z., Li, L., & Hölscher, C. (2017). A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. *Behavioural brain research*, 327, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.032>
77. Todorov, A., Harris, L. T., & Fiske, S. T. (2006). Toward socially inspired social neuroscience. *Brain research*, 1079(1), 76-85. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.114>

78. Egefjord, L., Gejl, M., Møller, A., Brændgaard, H., Gottrup, H., Antropova, O., ... & Rungby, J. (2012). Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease—protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. *brain*, 12, 14. PMID: 23158895

79. Gejl, M., Gjedde, A., Egefjord, L., Møller, A., Hansen, S. B., Vang, K., ... & Møller, N. (2016). In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 108. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00108>

*Работа поступила  
в редакцию 14.03.2020 г.*

*Принята к публикации  
19.03.2020 г.*

---

*Ссылка для цитирования:*

Булгакова С. В., Романчук Н. П., Тренева Е. В. Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №4. С. 153-172. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19>

*Cite as (APA):*

Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Treneva, E. (2020). Glucagon-like Peptide 1, Brain, Neurodegenerative Diseases: A Modern View. *Bulletin of Science and Practice*, 6(4), 153-172. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19> (in Russian).