

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616–005.4:599.323.45:615.03



## Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс

А. В. Симаненкова<sup>1, 2</sup>, О. С. Фукс<sup>1</sup>, Н. В. Тимкина<sup>1, 2</sup>,  
П. А. Тихомирова<sup>2</sup>, Т. Д. Власов<sup>2</sup>, Т. Л. Каронова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Симаненкова Анна Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: 8 (812) 702–37–30.  
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.11.23  
и принята к печати 26.11.23.

### Резюме

**Актуальность.** Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смерти больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По результатам клинических и экспериментальных исследований доказана способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) уменьшать риск и тяжесть инсульта при СД, данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) малочисленны. Прямое сравнительное исследование нейропротективного эффекта арГПП-1 и иНГЛТ-2 не проводилось. **Цель исследования** — оценить и сравнить влияние арГПП-1 различной продолжительности действия и иНГЛТ-2 различной селективности на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга на модели транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс без СД. **Материалы и методы.** Крысы-самцы стока Wistar были разделены на группы (n = 10 в каждой) в зависимости от получаемой терапии: «ЭМПА» (эмплаглифлозин per os 2 мг/кг 1 раз в день), «КАНА» (канаглифлозин per os 25 мг/кг 1 раз в день), «ЛИРА» (лираглутид 1 мг/кг п/к 1 раз в день), «ДУЛА» (дулаглутид 0,12 мг/кг п/к каждые 72 часа), «СЕМА» (семаглутид 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день), «МЕТ» (метформин per os 200 мг/кг 1 раз в день — группа сравнения), «Контроль» (введение 0,9% раствора NaCl п/к 1 раз в день). Через 7 дней во всех группах производилось моделирование транзиторной фокальной 30-минутной филаментной ишемии головного мозга в бассейне средней мозговой артерии. Через 48 часов реперфузии оценивался неврологический дефицит по шкале Garcia, затем производился забор головного мозга и окраска срезов 1%-ным раствором трифенилтетразолия хлорида для расчета объема повреждения. **Результаты.** Выраженность неврологического дефицита в группах «ЛИРА» (14,50 (12,25; 15,25) баллов) и «СЕМА» (14,00 (13,50; 18,00) баллов) была значимо меньше, чем в группе «Контроль» (11,00 (6,75; 12,00) баллов). Применение обоих иНГЛТ-2, так же, как и метформина, не оказало влияния на неврологический статус. В то же время терапия всеми исследуемыми препаратами оказала инфаркт-лимитирующий эффект по сравнению с группой «Контроль» (объем повреждения 24,50 (14,69; 30,12) % от общего объема мозга). При этом объем повреждения мозга в группе «МЕТ» (12,93 (6,65; 26,66) %) был больше такового в группах «ЭМПА» (6,08 (2,97; 7,63) %), «КАНА» (5,11 (3,96; 8,34) %), «ЛИРА» (3,40

(2,09; 8,08) %), «ДУЛА» (4,37 (2,72; 5,40) %), «СЕМА» (5,19 (4,11; 7,83) %). **Заключение.** иНГЛТ-2 различной селективности и арГПП-1 различной продолжительности действия обладают сходным инфаркт-лимитирующим эффектом при острой экспериментальной ишемии головного мозга. При этом нейропротективный потенциал арГПП-1 выше, так как характеризуется дополнительным положительным влиянием на неврологический статус.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ишемический инсульт, нейропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Для цитирования: Симаненкова А. В., Фукс О. С., Тимкина Н. В., Тихомирова П. А., Власов Т. Д., Каронова Т. Л. Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):579–592. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592. EDN: BWYQSY

## Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model

A. V. Simanenkova<sup>1, 2</sup>, O. S. Fuks<sup>1</sup>, N. V. Timkina<sup>1, 2</sup>,  
P. A. Tikhomirova<sup>2</sup>, T. D. Vlasov<sup>2</sup>, T. L. Karonova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Anna V. Simanenkova,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
Russia, 197341.  
Phone: 8 (812) 702–37–30.  
E-mail: annasimanenkova@mail.ru

Received 3 November 2023;  
accepted 26 November 2023.

### Abstract

**Background.** Ischemic stroke is one of the leading causes of death in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). According to the results of clinical and experimental studies, the ability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) to reduce the risk and severity of stroke in DM has been proven; data on the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) effect are scarce. There has been no direct comparative study of the GLP-1RA and SGLT-2i neuroprotective effect. **Objective.** To evaluate and to compare the effect of GLP-1RA of varying duration of action and SGLT-2i of varying selectivity on the neurological deficit severity and the brain damage volume in a transient focal brain ischemia model in rats without DM. **Design and methods.** Male Wistar rats were divided into groups (n = 10 each) depending on the therapy received: “EMPA” (empagliflozin per os 2 mg/kg once daily), “CANA” (canagliflozin per os 25 mg/kg once daily), “LIRA” (liraglutide 1 mg/kg s.c. once daily), “DULA” (dulaglutide 0,12 mg/kg s.c. every 72 hours), “SEMA” (semaglutide 0,012 mg /kg s.c. once daily), “MET” (metformin per os 200 mg/kg once daily — comparison group), “Control” (administration of 0,9% NaCl solution s.c. once daily). After 7 days, all groups underwent transient focal 30-minute filament middle cerebral artery occlusion. After 48 hours of reperfusion, neurological deficit was assessed using the Garcia scale, then the brain was collected and sections were stained with 1% triphenyltetrazolium chloride solution to calculate the damage volume. **Results.** Neurological deficit severity in the “LIRA” (14,50 (12,25; 15,25) points) and “SEMA” (14,00 (13,50; 18,00) points) groups was significantly less than in the “Control” group (11,00 (6,75; 12,00) points). The use of both SGLT-2i, as well as metformin, had no effect on the neurological status. At the same time, therapy with all study drugs had an infarct-limiting effect, compared with the “Control” group (damage volume

24,50 (14,69; 30,12) % of the total brain volume). At the same time, the brain damage volume in the “MET” group (12,93 (6,65; 26,66) %) was greater than that in the “EMPA” (6,08 (2,97; 7,63) %), “CANA” (5,11 (3,96; 8,34) %), “LIRA” (3,40 (2,09; 8,08) %), “DULA” (4,37 (2,72; 5,40) %), “SEMA” (5,19 (4,11; 7,83) %) groups.

**Conclusions.** SGLT-2i of varying selectivity and GLP-1RA of varying duration of action have a similar infarct-limiting effect in acute experimental brain ischemia. At the same time, GLP-1RA neuroprotective potential is higher, as it is characterized by an additional positive effect on the neurological status.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, ischemic stroke, neuroprotection, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

*For citation: Simanenkov AV, Fuks OS, Timkina NV, Tikhomirova PA, Vlasov TD, Karonova TL. Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):579–592. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592. EDN: BWYQSY*

## Введение

Современные как российские, так и зарубежные рекомендации по сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа ставят во главу угла органопротективные, прежде всего, кардио- и нефропротективные, эффекты препаратов. Так, в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1], у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском или перенесенными заболеваниями атеросклеротического генеза препаратами выбора являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1). Способность данных классов препаратов снижать сердечно-сосудистую смертность, риск развития инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности позволили Американской диабетологической ассоциации рекомендовать их назначение у указанных категорий больных, как в качестве компонента комбинированной терапии, так и в качестве монотерапии, в том числе при исходно целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) [2].

Основными факторами риска развития инсульта остаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, а также СД 2-го типа. АГ признана ведущим самостоятельным фактором риска и встречается более чем у 60% пациентов с инсультом [3]. Результаты проведенных крупных исследований, в которые были включены 160 000 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), показали, что данная патология увеличивает риск развития инсульта более чем в 6 раз [4]. Другим самостоятельным фактором риска развития инсульта является СД 2-го типа. В настоящий момент именно ишемический инсульт относится к третьей по частоте причине смерти пациентов с СД 2-го типа, уступая лишь хронической сердечно-сосудистой недостаточности и другим острым сердечно-сосудистым событиям, среди которых преобладают нарушения ритма сердца

и тромбоэмболия легочной артерии. Примечательно, что частота фатального инфаркта миокарда при СД претерпела относительное снижение; так, по данным Федерального регистра, инфаркт миокарда является причиной гибели пациентов с СД 2-го типа в 3,9% случаев, а острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — в 10,7% случаев [5].

Несмотря на столь широкую распространенность ОНМК при СД 2-го типа, влияние арГПП-1 и иНГЛТ-2 на риск развития инсульта, а также на течение инсульта и выраженность постинсультного неврологического дефицита является значительно менее изученным вопросом. Сейчас среди имеющихся на фармакологическом рынке сахароснижающих лекарственных средств только два препарата доказали способность уменьшать частоту развития инсульта у больных СД 2-го типа. Это длительно действующие арГПП-1 дулаглутид (ДУЛА) и семаглутид (СЕМА) [6].

В то же время, несмотря на доказанный кардиопротективный эффект, препараты из группы иНГЛТ-2 не продемонстрировали значимого влияния на частоту развития инсультов в целом. Большинство метаанализов показало, что иНГЛТ-2 оказывают нейтральное влияние на риск как фатальных, так и нефатальных инсультов. Однако следует отметить, что выявлены определенные различия во влиянии препаратов на частоту различных подтипов инсультов. В метаанализе 2021 года производилось сопоставление результатов рандомизированных клинических исследований. Было показано, что ни один из исследованных иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин (ЭМПА), дапаглифлозин, канаглифлозин (КАНА)) не привел к снижению риска ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. В то же время терапия КАНА, по результатам исследования CANVAS, привела к снижению риска геморрагического инсульта (относительный риск = 0,434, 95% доверительный интервал 0,207–0,912,  $p = 0,027$ ) [7]. Несмотря на немногочисленные и отчасти противоречивые данные о нейротропном эффекте иНГЛТ-2,

у данного класса препаратов есть предпосылки к наличию защитного действия в отношении центральной нервной системы, и они обусловлены достаточно широкой экспрессией натрий-глюкозных котранспортеров как первого, так и второго типа в ткани головного мозга и эндотелии сосудов [8].

Экспериментальный ишемический инсульт является универсальной моделью, позволяющей изучить наличие у того или иного класса препаратов или его конкретных представителей нейропротективного эффекта. Наиболее актуальной моделью, позволяющей феноменологически описать влияние препарата на головной мозг, является модель транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии у животных без СД, так как такой дизайн дает возможность исключить влияние нормализации гликемии, в том числе под действием фармакологических агентов, в качестве защитного фактора.

В ряде экспериментальных работ описан нейропротективный эффект различных по продолжительности действия арГПП-1 [9, 10], а также различных по степени селективности в отношении НГЛТ-2 иНГЛТ-2, однако результатов прямого сравнения этих классов препаратов в литературе нет.

**Цель исследования** — провести первое прямое сравнительное исследование влияния арГПП-1 различной продолжительности действия (лираглутида, семаглутида и дулаглутида) и иНГЛТ-2 различной селективности (высокоселективного эмпаглифлозина и низкоселективного канаглифлозина) на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга у крыс без СД в условиях транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на крысах-самцах стока Вистар (масса 350–450 г). Крысы содержались по 5 голов в одной клетке на неограниченном потреблении корма и воды, при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет: темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность — 50–70%.

В течение 14-дневного карантина ежедневно оценивались окраска кожи и видимых слизистых каждого животного, поведение, характер двигательной активности и дыхания, наличие судорог, положение хвоста. Взвешивание осуществлялось при поступлении животных и во время акклиматизационного периода — не реже 1 раза в неделю. Животные, не имевшие отклонений по массе тела, общему состоянию или поведению, включались в эксперимент.

По прошествии карантинного периода были сформированы следующие группы животных ( $n = 10$  в каждой):

- Группа «Контроль». Введение 0,9% раствора NaCl п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «МЕТ». Терапия метформином (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) per os 200 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга — группа сравнения;
- Группа «ЭМПА». Терапия эмпаглифлозином (Джардинс, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия) per os 2 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «КАНА». Терапия канаглифлозином (Инвокана, Янссен-Силаг, Италия) per os 25 мг/кг 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «ЛИРА». Терапия лираглутидом (Виктоза, Ново Нордиск А/С, Дания) 1 мг/кг п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга;
- Группа «ДУЛА». Терапия дулаглутидом (Трулисити, Эли Лилли энд Компани, США) 0,12 мг/кг п/к каждые 72 часа 7 дней до ишемии мозга (трехкратно);
- Группа «СЕМА». Терапия семаглутидом (Оземпик, Ново Нордиск А/С, Дания) 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день 7 дней до ишемии мозга.

Доза и кратность введения препаратов были рассчитаны на основании сведений о фармакокинетике данных препаратов у крыс, времени достижения  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , а также  $T_{au}$  [11–15], что было особенно актуально для препаратов длительного действия СЕМА и ДУЛА, вводимых у человека 1 раз в 7 дней.

Ежедневно в одно и то же время измерялась масса тела животных, а также масса потребляемого корма.

Кроме того, производилось определение гликемии на 3-й, 5-й день эксперимента и на 7-й день перед моделированием ишемии. Гликемия оценивалась в одно и то же время, животные находились на свободном потреблении корма (измерение не натощак, «постпрандиально»). Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови определялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США). Нормальными были приняты значения гликемии от 3,3 до 7,8 ммоль/л.

Через 7 дней от начала эксперимента производилось моделирование ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии по методике J. Koizumi и соавторов (1986) [16] в модификации E. Z. Longa (1989) [17]. По достижении хирургической стадии наркоза (Золетил + Ксилазин в/м) осуществлялось введение окклюдера — нити длиной 20–22 мм (Doccol Corporation, США) во внутреннюю сонную артерию на глубину 20–22 мм

до места отхождения средней мозговой артерии, устье которой перекрывалось окклюдером. Верификация снижения регионарного кровотока на фоне окклюзии осуществлялась при помощи доплерографии (Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия). Доступ к корковой ветви левой средней мозговой артерии производился через трепанационное окно. Уменьшение линейной скорости кровотока на 70 % и более, по сравнению с исходной, расценивалось в качестве индикатора наличия ишемии в исследуемом бассейне. Длительность окклюзии составляла 30 минут, после чего нить извлекалась, рана ушивалась.

Во время проведения оперативного вмешательства, а также в послеоперационном периоде до момента прекращения действия наркоза, производился динамический контроль гликемии при помощи повторных пункций хвостовой вены, а также контроль ректальной температуры животного, которая поддерживалась на уровне 37,0 °С при помощи терморегулирующего столика. В конце операции вводился кетопрофен (Айнил) 1 % подкожно, 0,02 мл на 100 г живой массы для уменьшения боли и далее 1–2 раза в день в послеоперационном периоде по необходимости (не менее 1 раза в день), а также производилась регидратация путем введения 0,9 % раствора NaCl внутривенно.

В течение последующих 48 часов не менее 2 раз в сутки осуществлялось определение гликемии по указанной выше методике.

Через 48 часов реперфузии во всех группах оценивался неврологический дефицит по шкале J. N. Garcia (1995) [18], где здоровое животное имеет 18 баллов, а максимально выраженный неврологический дефицит характеризуется 3 баллами. После эвтаназии осуществлялось определение объема повреждения мозга при помощи окраски 5 срезов головного мозга толщиной 2 мм раствором трифенилтетразолия хлорида (ТТХ, MP Biomedicals, США). Срезы инкубировались в 1 % растворе ТТХ в течение 15 минут при температуре 37 °С и pH 7,4, затем обе поверхности всех срезов фотографировались цифровой камерой Olympus C-4000, сопряженной с помощью микрофотографического устройства с микроскопом МБС10 (ЛЮМО, Санкт-Петербург). Цифровые изображения срезов затем обрабатывались компьютерным методом с помощью программ ImageJ, Adobe Photoshop 8.0, которые позволяют рассчитать площадь зоны некроза. Затем, при помощи суммации результата по всем срезам, вычислялся объем повреждения мозга по отношению к общему объему мозга (в %), с поправкой на отек поврежденного полушария [19].

#### *Соблюдение этических норм*

Все процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Исследование было одобрено IACUC, протокол 20–23ПЗ#V2 от 25.12.2020.

#### *Статистический анализ*

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США). Статистический анализ выполнялся при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения  $p$  меньше 0,05 рассматривались как значимые.

#### **Результаты**

У крыс контрольной группы наблюдался закономерный постепенный прирост массы тела (рис. 1А) на фоне физиологического потребления корма (рис. 1Б). Применение МЕТ не оказало влияния на динамику массы тела, по сравнению с контрольной группой, несмотря на то, что потребление корма в группе «МЕТ» было ниже, чем в группе «Контроль», начиная с 5-го дня лечения. Применение как ЭМПА, так и КАНА замедлило физиологическую прибавку массы тела, причем эффект КАНА был значимо более выражен. При этом в группе «ЭМПА» имело место снижение потребления корма по сравнению с группой «Контроль», чего не наблюдалось в группе «КАНА», где потребление корма было полностью сопоставимо с таковым в группе «Контроль». Наиболее выраженное замедление физиологической прибавки массы тела и даже вначале снижение массы тела было зафиксировано в группе «ЛИРА», и этот эффект сопровождался наиболее низким потреблением корма по сравнению со всеми остальными группами. Терапия ДУЛА и СЕМА также привела к замедлению прибавки массы тела, однако менее выраженному, чем в группе «ЛИРА». При этом в группе «ДУЛА» мы наблюдали стабильное снижение потребления корма по сравнению с группой

Таблица 1

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ  
ДО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

Группа	День 3	День 5	День 7
«Контроль»	5,7 (5,3; 7,6)	5,2 (4,9; 6,9)	5,3 (4,6; 7,0)
«МЕТ»	5,3 (4,9; 7,0)	5,6 (5,0; 6,8)	6,0 (5,2; 6,5)
«ЭМПА»	5,4 (5,0; 7,0)	4,8 (4,6; 6,7)	5,3 (4,9; 7,2)
«КАНА»	5,1 (4,6; 7,3)	5,2 (4,8; 6,0)	5,9 (5,4; 6,4)
«ЛИРА»	5,2 (4,8; 6,8)	4,9 (4,5; 7,2)	5,2 (4,7; 7,8)
«ДУЛА»	5,0 (4,5; 7,2)	4,7 (4,5; 7,3)	4,5 (4,0; 6,8)
«СЕМА»	5,3 (4,8; 7,0)	5,0 (4,7; 5,8)	4,7 (4,5; 5,3)

Таблица 2

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ ВО ВРЕМЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ  
ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

Группа	Измерение 1	Измерение 2	Измерение 3
«Контроль»	16,8 (14,4; 16,7)	18,8 (12,8; 18,8)	15,9 (12,3; 17,7)
«МЕТ»	12,6 (10,0; 14,0)*	12,9 (10,9; 16,7)*	13,0 (11,5; 14,0)*
«ЭМПА»	10,3 (6,9; 14,3)*	7,3 (5,9; 11,7)*#	8,2 (5,6; 8,8)*#
«КАНА»	11,6 (8,4; 15,0)*	6,8 (5,5; 7,2)*#	9,4 (8,5; 11,2)*#
«ЛИРА»	8,5 (7,0; 10,5)*#§	7,9 (7,0; 11,0)*#	7,0 (6,7; 9,0)*#§
«ДУЛА»	8,0 (7,5; 8,5)*#§	7,5 (7,2; 9,3)*#	7,1 (6,5; 8,6)*#§
«СЕМА»	7,3 (7,0; 9,9)*#	6,5 (6,3; 9,5)*#	7,0 (6,8; 9,0)*#§

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль»; # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «МЕТ»; § —  $p < 0,05$  по сравнению с группами «ЭМПА» и «КАНА».

Таблица 3

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ  
ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ММОЛЬ/Л**

Группа	День 1	День 2
«Контроль»	6,8 (5,4; 6,8)	7,5 (6,8; 8,1)
«МЕТ»	6,5 (5,5; 6,0)	7,0 (6,8; 7,5)
«ЭМПА»	4,2 (4,1; 5,3)	5,1 (4,5; 5,4)
«КАНА»	4,3 (4,0; 5,7)	4,8 (4,4; 6,0)
«ЛИРА»	6,9 (6,0; 7,8)	6,5 (4,8; 7,0)
«ДУЛА»	6,5 (6,0; 7,1)	6,1 (4,5; 7,2)
«СЕМА»	6,1 (5,8; 7,0)	6,2 (5,8; 7,0)

«Контроль» и менее выраженное, чем в группе «ЛИРА». В группе «СЕМА» потребление корма было снижено преимущественно в начале терапии и восстановилось на 6–7-й дни наблюдения (рис. 1А, 1Б).

Мы не наблюдали эпизодов гипогликемии ни в одной из исследуемых групп до моделирования транзиторной фокальной ишемии мозга (табл. 1).

Применение всех исследуемых препаратов привело к уменьшению выраженности интраоперационной гипергликемии, характерной для введения золетила и ксилазина. В то же время уровень гликемии в группе «МЕТ» во время оперативного вмешательства был значимо выше, чем во всех остальных экспериментальных группах. Уровень гликемии в группах «ЭМПА» и «КАНА» был сопоставим. Наиболее удовлетворительный контроль гликемии был достигнут в группах терапии всеми арГПП-1, без значимых различий между препаратами. Уровень гликемии в группах «ЛИРА», «ДУЛА» и «СЕМА», по результатам второго и третьего интраоперационных определений, был существенно ниже, чем во всех остальных группах, в том числе группах терапии иНГЛТ-2 (табл. 2).

В таблице 3 представлены значения гликемии во всех группах в течение первых и вторых суток после операции.

В течение первых нескольких часов после оперативного вмешательства у двух крыс группы «ЭМПА» и трех крыс группы «КАНА» были зарегистрированы эпизоды гипогликемии с минимальными зафиксированными значениями гликемии 2,8 и 3,1 ммоль/л в группах «ЭМПА» и «КАНА» соответственно. В это время продолжалось действие наркоза, в связи с чем животные не могли самостоятельно потреблять жидкость и корм. Клинически наблюдались признаки обезвоживания в виде снижения тургора кожи, западения глазных яблок, а также явления полиурии. Была выполнена регидратация путем дополнительного введения 1 мл 0,9% раствора NaCl, а также купирована гипогликемия путем введения 5% раствора глюкозы подкожно, а после восстановления сознания — 40% раствора глюкозы через желудочный зонд. Эти крысы были исключены из дальнейшего эксперимента. С учетом указанных выше данных, в последующем мы производили профилактическое подкожное введение 5%-ного раствора глюкозы в группах «ЭМПА» и «КАНА» сразу после окончания операции, а также при появлении тенденции к низкормальной гликемии повторно в течение первых суток, до выхода животных из наркоза.

В связи с исключением пяти животных из эксперимента, в группы «ЭМПА» и «КАНА» были

добавлены две и три крысы соответственно для сохранения исходно заявленного числа животных.

Оценка неврологического статуса по шкале Garcia через 48 часов после начала реперфузии выявила, что ни один из изучаемых представителей иНГЛТ-2 не уменьшает выраженность неврологического дефицита. Аналогично, МЕТ не оказал влияния на данный показатель. В то же время применение ЛИРА и СЕМА в течение 7 дней до моделирования ишемии привело к уменьшению выраженности неврологического дефицита ( $p = 0,027$  и  $p = 0,006$  для групп «ЛИРА» и «СЕМА» соответственно, по сравнению с группой «Контроль»), в группе «ДУЛА»  $p = 0,09$  по сравнению с группой «Контроль». Значимых различий во влиянии различных арГПП-1 на неврологический статус не было. Наблюдалась тенденция к более выраженному эффекту ЛИРА в отношении неврологического дефицита по сравнению с МЕТ ( $p = 0,050$ ), ЭМПА ( $p = 0,076$ ) и КАНА ( $p = 0,09$ ). Выраженность неврологического дефицита была также меньше в группе «СЕМА» по сравнению с группой «КАНА» (рис. 2).

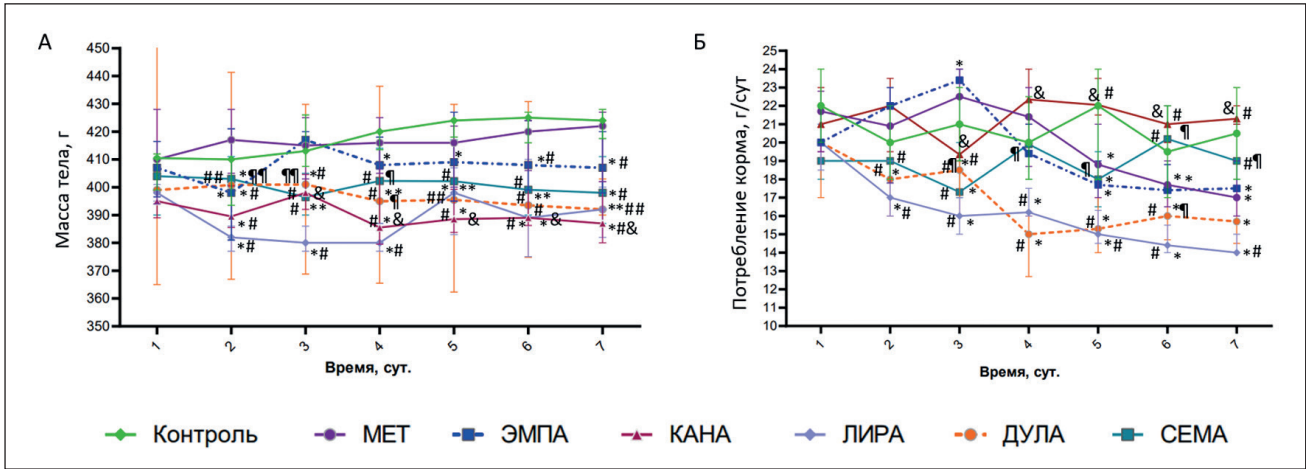
Все исследуемые сахароснижающие препараты — МЕТ, иНГЛТ-2 и арГПП-1 — оказали инфаркт-лимитирующий эффект. Так, объем повреждения головного мозга во всех экспериментальных группах был меньше, чем в контрольной группе. В то же время инфаркт-лимитирующий эффект обоих иНГЛТ-2 (ЭМПА и КАНА) и всех изучаемых арГПП-1 (ЛИРА, ДУЛА и СЕМА) превосходил таковой у МЕТ. Примечательно, что значимых различий в объеме повреждения головного мозга между группами иНГЛТ-2 и арГПП-1, а также между различными представителями групп не было (рис. 3А, 3Б).

### Обсуждение

Выполненное исследование было направлено на изучение влияния современных классов сахароснижающих препаратов на метаболические параметры и устойчивость головного мозга к ишемическому реперфузионному повреждению у крыс без СД.

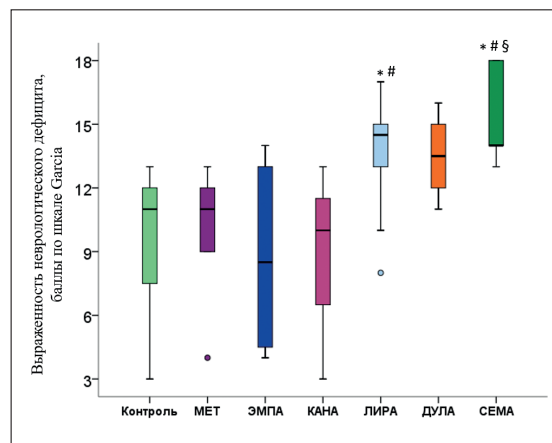
Исследование действия препаратов на массу тела и потребление корма у животных без СД показало, что из всех исследуемых препаратов наиболее выраженный анорексигенный эффект имеют арГПП-1 ЛИРА и иНГЛТ-2 КАНА, при этом мы наблюдали выраженное замедление прибавки массы тела на фоне наиболее значительного снижения потребления корма у животных, получавших ЛИРА, в то время как на фоне терапии КАНА снижение массы тела имело место на фоне неизменного потребления корма. Данный феномен может быть обусловлен частичной блокадой НГЛТ 1-го типа

**Рисунок 1. Динамика массы тела и потребления корма на фоне различной сахароснижающей терапии. (А) — динамика массы тела у крыс без сахарного диабета на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии. (Б) — динамика потребления корма у крыс без сахарного диабета на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии**



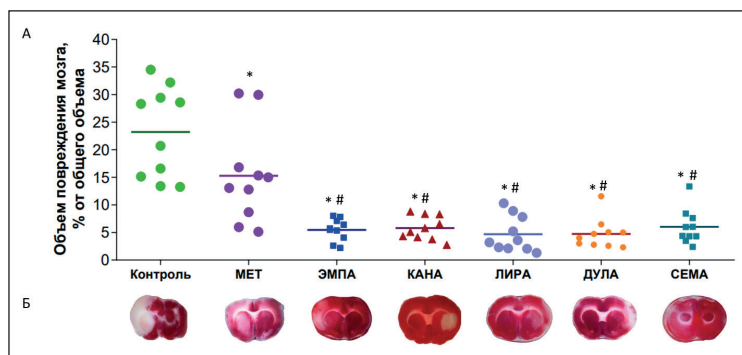
**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль»; # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «МЕТ»; & —  $p < 0,05$  между группами «ЭМПА» и «КАНА», - —  $p < 0,05$  для групп «ДУЛА» и «СЕМА» по сравнению с группой «ЛИРА».

**Рисунок 2. Выраженность неврологического дефицита после транзиторной фокальной ишемии головного мозга на фоне различной сахароснижающей терапии**



**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль»; # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «МЕТ»; § —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «КАНА».

**Рисунок 3. Объем повреждения головного мозга, вызванного транзиторной фокальной ишемией в бассейне средней мозговой артерии, на фоне различной сахароснижающей терапии. (А) — объем повреждения мозга, % от общего объема мозга. (Б) — фото репрезентативных срезов**



**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль»; # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «МЕТ».



в кишечнике [20] под действием КАНА, что приводит к уменьшению всасывания углеводов при неизменном поступлении пищи.

Проведенная работа явилась первым в своем роде прямым сравнительным исследованием нейротропных свойств классов арГПП-1 и иНГЛТ-2 между собой, а также выраженности данных свойств у различных представителей одного класса: у арГПП-1 разной продолжительности действия и у иНГЛТ-2 разной селективности.

В ряде работ описан нейропротективный эффект различных представителей класса арГПП-1. Так, Н. Zhu с коллегами (2016) показали, что введение ЛИРА в течение 3 дней после ишемии позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита и объем повреждения мозга [9]. Нейропротективный эффект ЛИРА в качестве агента посткондиционирования был также описан К. Sato (2013) [10] и Р. Lu (2017) [21], которые продемонстрировали, что введение препарата непосредственно в начале реперфузии уменьшает неврологический дефицит и число поврежденных нейронов в зоне пенумбры. Также было доказано, что пролонгированное введение ЛИРА до моделирования ишемического инсульта у животных с СД позволяет уменьшить объем повреждения мозга, улучшить неврологический статус, а также снизить концентрацию маркеров апоптоза и оксидативного стресса [22, 23].

Несмотря на достаточно широкую освещенность нейропротективного потенциала ЛИРА в мировой литературе, данные о влиянии терапии СЕМА и ДУЛА на центральную нервную систему крайне немногочисленны. На экспериментальной модели инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии применение СЕМА в качестве агента посткондиционирования позволило снизить выраженность неврологического дефицита и объем повреждения мозга, а также привело к усилению нейрогенеза, что проявлялось повышением уровня нестина — белка промежуточных филаментов, специфического маркера нейрональных клеток предшественников, а также дублекортина — белка, ассоциированного с микротрубочками, также считающегося маркером нейрогенеза [12]. В 2019 году М. Basalay с коллегами опубликовали результаты сравнительного исследования эффектов ЛИРА и СЕМА. Авторы показали, что применение обоих препаратов в начале реперфузионного периода позволяет снизить объем повреждения мозга и выраженность неврологических изменений, однако данные эффекты наиболее выражены при меньшей продолжительности ишемии (90 минут, но не 120 и 180 минут). Инфаркт-лимитирующий эффект, по результатам данного исследования, был более выражен у СЕМА [11].

Примечательно, что нам не удалось найти исследования, в котором бы ДУЛА применялся на модели ишемии головного мозга как до, так и после воспроизведения ишемии, несмотря на то, что именно ДУЛА и СЕМА клинически доказали возможность снижать риск развития инсульта.

В нашем исследовании мы впервые напрямую сравнили влияние ЛИРА, ДУЛА и СЕМА на функциональное восстановление после ишемического инсульта и на объем повреждения головного мозга. Мы показали, что все три исследуемых препарата обладают сопоставимым инфаркт-лимитирующим эффектом. При этом ЛИРА и СЕМА оказывают положительное влияние на неврологический статус при оценке по шкале Garcia (влияние ДУЛА находится на уровне статистической тенденции). Таким образом, можно предполагать, что в условиях эксперимента нейропротективное действие арГПП-1 является класс-эффектом. При этом нейропротективный потенциал у всех трех исследованных арГПП-1 выше, чем у МЕТ, который выступал в нашем исследовании в качестве препарата сравнения.

Наличие сопоставимого нейропротективного эффекта у арГПП-1 наиболее вероятно обусловлено тем, что все данные препараты, проникая через гематоэнцефалический барьер путем трансцитоза и путем простой диффузии [24], оказывают свое действие через специфический G-белковый рецептор. Наибольшая плотность данных рецепторов находится в лобной коре, таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, мозжечке и черной субстанции [25], то есть основных регионах, ответственных за регуляцию энергетического гомеостаза и автономных функций, в том числе — регуляцию артериального давления (АД). Рецепторы ГПП-1 представлены и в дорсальном комплексе блуждающего нерва, особенно в ядре солитарного тракта, и в меньшей степени — в субфорникальном органе и *area postrema* [26]. Помимо хорошо известных центральных эффектов ГПП-1, такая широкая распространенность его специфических рецепторов в различных регионах головного мозга создает предпосылки к реализации и плейотропного нейропротективного эффекта. Известно, что арГПП-1 оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие. ГПП-1 и его аналоги через вторичные посредники, такие как цАМФ и белок, связывающий ответный элемент цАМФ, снижают оксидативный стресс, блокируют образование активных форм кислорода, уменьшают перекисное окисление липидов и воспалительный ответ при повреждении головного мозга, уменьшают активацию микроглии, которая возникает под воздействием индуцируемой NO-синтазы [27]. Кроме того, рецепторы ГПП-1 обнаружены

в эндотелии сосудов [28], что представляется важным в связи с тем, что его эндотелиопротективные свойства вносят вклад в механизмы защиты головного мозга. Имеются сведения о том, что ГПП-1 улучшает функцию эндотелия при СД, в частности, за счет усиления антиоксидантного потенциала эндотелиоцитов [29].

Одним из механизмов реализации нейропротективного эффекта как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 может быть также их потенциальное влияние на течение АГ, что актуально в когорте пациентов с СД 2-го типа, в силу высокой коморбидности СД, ГБ, дислипидемии как компонентов сердечно-сосудистого континуума. Несмотря на широкий арсенал антигипертензивных препаратов, лишь около 50% пациентов с ГБ достигают целевого уровня АД, в связи с чем появление препаратов, которые обладали бы одновременным влиянием на гликемию и АД, представляется чрезвычайно перспективным, в том числе ввиду возможности уменьшения полипрагмазии [30]. Однако сведения о влиянии арГПП-1 на АГ не вполне однозначны. Так, результаты большинства экспериментальных исследований свидетельствуют о способности арГПП-1 снижать АД, причем данный эффект, как и другие сердечно-сосудистые эффекты, не связан прямо с улучшением гликемического профиля и реализуется, в том числе, у животных без СД [31]. В то же время существуют и данные о том, что острое назначение арГПП-1, напротив, способно приводить к нарастанию АД [32]. Аналогично, острое введение арГПП-1 у людей, в том числе без СД, способно вызывать переходящее незначительное повышение АД [33], в то время как длительная терапия данным классом препаратов приводит к снижению систолического АД приблизительно на 2 мм рт. ст. [30, 34]. Влияние иНГЛТ-2 на уровень АД представляется более однозначным, антигипертензивный эффект данного класса препаратов, вероятно, обусловлен прежде всего усилением натрийуреза [35]. Метаанализ, включавший результаты 10 рандомизированных клинических исследований и больше 9 000 участников, показал, что терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению среднесуточного систолического АД более чем на 5 мм рт. ст., диастолического — более чем на 2 мм рт. ст., «офисного» АД, определенного в кабинете врача, — на 4,5 мм рт. ст. [35]. Модуляция уровня АД, безусловно, вносит существенный вклад в реализацию нейропротекции, в том числе — в профилактику инсультов.

В последние годы появляются публикации, отражающие потенциальное нейропротективное действие иНГЛТ-2 на фоне ишемического реперфузионного повреждения. В 2020 году на модели

транзиторной глобальной ишемии головного мозга, воспроизведенной при помощи двусторонней окклюзии обеих общих сонных артерий, было показано, что применение ЭМПА в реперфузионном периоде приводит к дозозависимому уменьшению объема некроза мозга и улучшению когнитивно-поведенческих функций, что сопровождается снижением уровня каспазы-3 и отражает уменьшение нейрональной гибели, а также усилением экспрессии индуцированного гипоксией фактора альфа-1 (HIF-1 alfa) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в ишемизированном регионе. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия ЭМПА может уменьшать нейрональную гибель HIF-1/VEGF опосредованным путем [36]. Подобные результаты были получены в исследовании А. М. Mudhafar и соавторов (2021), однако в данном случае ЭМПА вводился до моделирования ишемии. Было выяснено, что терапия ЭМПА оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, что сопровождается восстановлением экспрессии нейронального ядерного протеина (NeuN), которая претерпевает снижение на фоне ишемического реперфузионного повреждения [37]. Влияние низкоселективного КАНА на головной мозг на модели транзиторной ишемии в литературе не представлено.

Мы показали, что инфаркт-лимитирующий эффект у ЭМПА и КАНА сопоставим и превосходит таковой у МЕТ. Значимых различий в объеме повреждения мозга между животными, получавшими ЭМПА и КАНА, обнаружено не было. В то же время, по результатам нашего исследования, ни ЭМПА, ни КАНА не оказали положительного влияния на выраженность неврологического дефицита. Возможно, неврологический статус является более чувствительным функциональным параметром, и отсутствие его улучшения связано с низкой нормальной гликемией в группе иНГЛТ-2 в послеоперационном периоде. Выявив эпизоды тяжелой гипогликемии, потребовавшие применения мер по их экстренному купированию, в дальнейшем мы проводили профилактику этого осложнения. Однако нельзя исключить, что в условиях отсутствия самостоятельного потребления пищи на фоне продолжающегося действия наркоза достигнутый уровень гликемии был достаточен для полноценного восстановления нервной ткани. Нам не удалось обнаружить описания развития клинически значимой гипогликемии на фоне применения иНГЛТ-2 в работах других авторов, и патофизиология данного состояния требует дальнейшего изучения. Имеются единичные указания на то, что иНГЛТ-2 способны модулировать внутрипеченочные эффекты глюкогона, уменьшая экспрессию и активность глюкога-

нового рецептора [38], что может создавать предпосылки к снижению контринсулярного ответа, располагая к развитию гипогликемии.

Нейропротективный, в частности, инфаркт-лимитирующий эффект иНГЛТ-2 может реализовываться посредством влияния на НГЛТ как второго, так и первого типа. Оба котранспортера экспрессированы в центральной нервной системе. НГЛТ-1 представлен в пирамидных клетках коры, клетках Пуркинье мозжечка, в пирамидных и зернистых клетках гиппокампа [39], в глиоцитах вентромедиального отдела гипоталамуса [40]. НГЛТ-2 экспрессируется преимущественно в микрососудах гематоэнцефалического барьера, а также в области миндалевидного тела, гипоталамуса, ядра солитарного тракта [41, 42]. Кроме того, оба типа транспортеров обнаруживаются в эндотелии капилляров головного мозга [40].

Ранее мы показали, что одним из механизмов влияния иНГЛТ-2, причем преимущественно высокоселективного ЭМПА, на головной мозг является уменьшение патологической активации микроглии. Последняя имеет место при повреждении центральной нервной системы любого генеза и коррелирует со степенью выраженности данного повреждения. Таким образом, вероятно, одним из потенциальных механизмов нейротективного эффекта иНГЛТ-2 является противовоспалительный эффект [43].

Ингибирование НГЛТ-1 при инсульте также имеет свои положительные аспекты. Ишемическое реперфузионное повреждение сопровождается гиперэкспрессией НГЛТ 1-го типа в патологическом очаге, что способствует увеличению объема повреждения, усилению воспалительной реакции. Специфическое ингибирование НГЛТ 1-го типа способно нивелировать данные процессы [8].

Возможный механизм нейропротективного эффекта низкоселективных иНГЛТ также может быть связан с повышением выработки ГПП-1. L-клетки проксимального отдела тонкой кишки, вырабатывающие ГПП-1, экспрессируют НГЛТ 1-го типа. Когда химус достигает проксимально расположенных L-клеток, посредством указанного транспортера происходит поступление глюкозы в L-клетку, что активирует первую раннюю фазу секреции ГПП-1. В процентном соотношении количество секретлируемого в эту фазу ГПП-1 значительно меньше такового, секретлируемого дистально расположенными L-клетками. Блокада НГЛТ-1 приводит к более массивному поступлению глюкозы в дистальные отделы кишки, где она обуславливает вторую, большую фазу секреции ГПП-1 [44]. Имеются также данные о возможном усилении секреции ГПП-1 при применении высокоселективного иНГЛТ-2 ЭМПА, однако

механизм данного эффекта до конца не ясен, так как НГЛТ-2 не экспрессируется в тонкой кишке [45].

По результатам нашего исследования, инфаркт-лимитирующий эффект арГПП-1 различной продолжительности действия и иНГЛТ-2 различной селективности сопоставим не только внутри классов, но также и между классами. В то же время только арГПП-1, но не иНГЛТ-2, способны положительно влиять на функциональные параметры после инсульта, что проявляется в уменьшении выраженности неврологического дефицита по шкале Garcia. Таким образом, можно предполагать, что нейропротективный эффект арГПП-1 является более выраженным и более комплексным, чем таковой у иНГЛТ-2. Требуется дальнейшее изучение нейротропного действия иНГЛТ-2 и арГПП-1 на модели ишемического реперфузионного повреждения у животных с СД, с целью последующей трансляции полученных данных в клинику, так как проблема возможной профилактики ишемических инсультов при применении указанных классов препаратов в настоящее время рассматривается прежде всего в отношении больных СД 2-го типа.

### Выводы

Применение высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 в течение 7 дней до ишемии приводит к уменьшению объема повреждения головного мозга, что может свидетельствовать о том, что инфаркт-лимитирующее действие при ОНМК является класс-эффектом. арГПП-1 обладают более выраженным нейропротективным эффектом при транзиторной ишемии головного мозга, чем иНГЛТ-2, что проявляется в уменьшении объема повреждения мозга и выраженности неврологического дефицита. Нейропротективное действие арГПП-1 в условиях эксперимента также является класс-эффектом.

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20163, <https://rscf.ru/project/22-25-20163/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда, соглашение № 43/2022 от 14.04.2022. / The research was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22–25–20163, <https://rscf.ru/project/22-25-20163/> and grant of St Petersburg Science Foundation, agreement No. 43/2022 dated 14.04.2022.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации (Вып. 11). Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–231. doi:10.14341/DM13042 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care: clinical recommendations (Issue 11). *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–231. doi:10.14341/DM13042. In Russian].
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(1). doi.org/10.2337/dc22-S007
3. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke: update on treatment. *Eur Cardiol*. 2019;14(2): 111–115. doi:10.15420/ecr.2019
4. Li AL, Ji Y, Zhu S, Hu ZH, Xu XJ, Wang YW et al. Risk probability and influencing factors of stroke in followed-up hypertension patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):328. doi:10.1186/s12872-022-02780-w
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. doi:10.14341/DM12759 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. doi:10.14341/DM12759. In Russian].
6. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
7. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, Lee CC, Chien MN, Leung CH et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15364. doi:10.1038/s41598-021-94945-4
8. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23): 7213. doi:10.3390/molecules 26237213
9. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y et al. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Sci Rep*. 2016;6:26859. doi:10.1038/srep26859
10. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, Wang F et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):21513–21524. doi:10.3390/ijms141121513
11. Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. Neuroprotection in rats following ischaemia-reperfusion injury by GLP-1 analogues-liraglutide and semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):661–667. doi:10.1007/s10557-019-06915-8
12. Yang X, Feng P, Zhang X, Li D, Wang R, Ji C et al. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke. *Neuropharmacology*. 2019;158:107748. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107748
13. Ozempic (semaglutide). Tertiary pharmacology/toxicology review. 2017.
14. Karimipour M, Shojaei Zarghani S, Mohajer Milani M, Soraya H. Pre-treatment with metformin in comparison with post-treatment reduces cerebral ischemia reperfusion induced injuries in rats. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(2):115–121. doi:10.29252/beat-060205
15. Al-Awar A, Almási N, Szabó R, Takacs I, Murlasits Z, Szűcs G et al. Novel potentials of the DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3226. doi:10.3390/ijms19103226
16. Koizumi J. Experimental studies of ischemic brain edema. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Japanese J Stroke*. 1986;8:1–8. doi.org/10.3995/jstroke.8.1
17. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1):84–91. doi:10.1161/01.str.20.1.84
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke*. 1995;26(4):627–34, discussion 635. doi:10.1161/01.str.26.4.627
19. Swanson RA, Morton MT, Tsao-Wu G, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(2):290–293.
20. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, Liu J, Basarah E, Kepe V et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6): C1277–C1284. doi:10.1152/ajpcell.00296.2010
21. Lu P, Song Y, Zhu J, Meng H, Ye N, Wang M et al. Liraglutide protects injured neurons through down-regulating RAGE expression in ischemic rat brain after MCAO. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(6):7232–7241.
22. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2014;28:269–281. doi:10.1016/j.neuroscience. 2014. 09.064
23. Deng C, Cao J, Han J, Li J, Li Z, Shi N. Liraglutide activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway and protects brain nerve cells against cerebral ischemia in diabetic rats. *Comput Intell Neurosci*. 2018;2018:3094504. doi:10.1155/2018/3094504
24. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*. 2002;122(2):531–544. doi:10.1053/gast.2002.31068
25. Athauda D. The glucagon-like peptide-1 (GLP) receptor as a therapeutic target in parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discovery Today*. 2016;21(5):802–818.
26. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Куркин Д. В., Волотова Е. В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):58–67. doi:10.14341/probl201763158-67 [Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Problems Endocrinology*. 2017;63(1):58–67. doi:10.14341/probl201763158-67. In Russian].
27. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2011;31(8):1696–1705. doi:10.1038/jcbfm.2011.51
28. Mudaliar S. Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function. *Am J Med*. 2010;123(1):19–27.
29. Oeseburg H, de Boer RA, Buikema H, van der Harst P, van Gilst WH, Silljé HH. Glucagon-like peptide-1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1407–1414. doi:10.1161/ATVBAHA.110. 206425
30. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(2):16. doi:10.1007/s11906-015-0621-6

31. Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*. 2023;69:102355. doi:10.1016/j.coph.2023.102355

32. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):737–749. doi:10.1111/dom.12085

33. Bharucha AE, Charkoudian N, Andrews CN, Camilleri M, Sletten D, Zinsmeister AR et al. Effects of glucagon-like peptide-1, yohimbine, and nitergic modulation on sympathetic and parasympathetic activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R874–R880. doi:10.1152/ajpregu.00153.2008

34. Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, Dons-mark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):399–405.

35. Zhang Q, Zhou S, Liu L. Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):118. doi:10.1186/s13098-023-01092-z

36. Abdel-Latif RG, Rifaai RA, Amin EF. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res*. 2020;43(5):514–525. doi:10.1007/s12272-020-01237-y

37. Al-Mudhafar AM, Abed FN, Abosaooda M, Al-Mudhafar RH, Hadi NR. Neuroprotective effect of empagliflozin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model. *Ann Romanian Society Cell Biol*. 2021;4876–4887.

38. Wang MY, Yu X, Lee Y, McCorkle SK, Chen S, Li J et al. Dapagliflozin suppresses glucagon signaling in rodent models of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(25):6611–6616. doi:10.1073/pnas.1705845114

39. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, Wiesinger H, Lutzenburg M, Kraemer M et al. Expression of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J Neurochem*. 1997;69(1):84–94. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x

40. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1299–1343. doi:10.1007/s00424-020-02441-x

41. Enerson BE, Drewes LR. The rat blood-brain barrier transcriptome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(7):959–973. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600249

42. Nguyen T, Wen S, Gong M, Yuan X, Xu D, Wang C et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2781–2799. doi:10.2147/DMSO.S258593

43. Simanenкова AV, Fuks OS, Timkina NV, Karonova TL, Tsyba DL, Kirik OV et al. An experimental study of the neuroprotective effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *J Evolutionary Biochem Physiol*. 2022;58(5):1540–1553. doi:10.1134/S0022093022050234

44. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(9):1109–1125. doi:10.1517/14728222.2016.1168808

45. Zhou Y, Wu W. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(6):2503–2512. doi:10.1159/000475942

### Информация об авторах

Симаненкова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Фукс Оксана Станиславовна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks\_os@mail.ru;

Тимкина Наталья Владимировна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Тихомирова Полина Александровна — клинический ординатор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4113-1459, e-mail: tihomirova.polina2010@yandex.ru;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6951-7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

### Author information

Anna V. Simanenкова, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Assistant of the Faculty Therapy Department Almazov National Medical Research Centre, Assistant of Faculty Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Oksana S. Fuks, MD, Research Assistant, Laboratory of Novel Coronavirus Infection and Post-COVID Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks\_os@mail.ru;

Natalya V. Timkina, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, PhD Student of Therapy Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Polina A. Tikhomirova, Clinical Resident, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-4113-1459, e-mail: tihomirova.polina2010@yandex.ru;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, Head, Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-6951-7599, e-mail: tvlasov@yandex.ru;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Head, Laboratory of Clinical Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Professor of Therapy Department No. 1, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.