

УДК 615:591.147.7:616.379-008.64



## Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1

Д.В. Куркин<sup>1,2</sup>, Д.А. Бакулин<sup>1</sup>, Е.И. Морковин<sup>2</sup>, В.И. Петров<sup>2</sup>, А.В. Стрыгин<sup>2</sup>, К.Н. Корянова<sup>3</sup>,  
Ю.В. Горбунова<sup>1</sup>, Ю.А. Колосов<sup>1</sup>, О.В. Иванова<sup>1</sup>, Е.В. Павлова<sup>1</sup>, М.А. Джавахян<sup>1</sup>,  
А.В. Заборовский<sup>1</sup>, В.Б. Сапарова<sup>1</sup>, И.Е. Макаренко<sup>1,4</sup>, Р.И. Драй<sup>4</sup>, А.Н. Чумаченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

<sup>4</sup> Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 15.10.2023

После рецензирования 05.11.2023

Принята к печати 15.11.2023

Современные подходы к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2) направлены не только на контроль гликемии, но и на снижение кардиоваскулярных рисков. Рост распространенности заболевания и необходимость в эффективных вариантах лечения подчеркивают важность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в структуре фармакотерапии.

**Цель.** Анализ литературы, касающейся физиологии ГПП-1, а также терапевтического потенциала и тенденций развития его агонистов.

**Материалы и методы.** Поиск материала для написания обзора проводили с использованием реферативных баз PubMed, Google Scholar и e-Library. Поиск осуществляли по публикациям в период с 2000 по 2023 годы, с использованием следующих ключевых слов: «ГПП-1»; «агонисты ГПП-1Р»; «ГИП»; «эксенатид»; «лираглутид»; «дулаглутид»; «семаглутид»; «ликсисенатид»; «албиглутид»; «таспоглутид» с учетом различных вариантов их написания.

**Результаты.** Взаимодействие практически всех компонентов пищи с энтероэндокринными клетками кишечника приводит к секреции в кровь инкретинов (прежде всего ГПП-1), запускающих комплекс физиологических реакций, направленных, в первую очередь, на быструю утилизацию поступающей глюкозы (регуляция секреции инсулина и глюкагона), а также центральную регуляцию пищевого поведения (замедление опорожнения желудка и формирование чувства насыщения). Широкое распространение рецептора к ГПП-1 в различных тканях и органах, его связь с внутриклеточными сигнальными каскадами, направленными на запуск энергозатратных процессов ремоделирования (восстановления) в клетках эндотелия, сердца, нейронах, бета-клетках и др., является основой для широкого спектра плейотропных эффектов ГПП-1, не связанных с его гипогликемическим действием. Открытие синтетических агонистов рецепторов ГПП-1 с длительным периодом действия дало возможность не только терапевтически воздействовать на различные звенья нарушений углеводного обмена, но и увеличить функциональные резервы органов-мишеней СД, снижая риск развития осложнений заболевания. Инкретиноподобные препараты хорошо переносятся, самым распространенным побочным эффектом является тошнота. Факторы, ограничивающие более широкое использование препаратов, включают высокую стоимость и преимущественную форму – раствор для подкожного введения. Текущие исследования связаны с разработкой препаратов с пролонгированным действием, пероральной формы, двойных и тройных агонистов, фиксированных комбинаций, а также препаратов малых молекул.

**Заключение.** Агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой класс эффективных и безопасных лекарственных средств для терапии СД и ожирения, который стремительно развивается по самым передовым направлениям фармации. Дальнейшее развитие этой группы и решение обозначенных задач откроет новые возможности для лечения СД и его осложнений.

**Для цитирования:** Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, В.И. Петров, А.В. Стрыгин, К.Н. Корянова, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, О.В. Иванова, Е.В. Павлова, М.А. Джавахян, А.В. Заборовский, В.Б. Сапарова, И.Е. Макаренко, Р.И. Драй, А.Н. Чумаченко. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):347-380. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380

© Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, В.И. Петров, А.В. Стрыгин, К.Н. Корянова, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, О.В. Иванова, Е.В. Павлова, М.А. Джавахян, А.В. Заборовский, В.Б. Сапарова, И.Е. Макаренко, Р.И. Драй, А.Н. Чумаченко, 2023

**For citation:** D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.I. Morkovin, V.I. Petrov, A.V. Strygin, K.N. Koryanova, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, O.V. Ivanova, E.V. Pavlova, M.A. Dzhavahyan, A.V. Zaborovsky, V.B. Saparova, I.E. Makarenko, R.I. Drai, A.N. Chumachenko. Physiology and pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(4):347-380. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380

**Ключевые слова:** ГПП-1; агонисты глюкагоноподобного рецептора-1; сахарный диабет; инкретины

**Список сокращений:** ECD – внеклеточный N-концевой домен; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; FGF21 – фактор роста фибробластов 21; Gcg – препроглюкагон; GRP – гастрин-рилизинг пептид; NTS – ядро солитарного тракта; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKA – протеинкиназа A; PKB – протеинкиназа B; PVN – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; PYY – пептид YY; SGLT1 – натрий-глюкозный котранспортер 1 типа; TMD – трансмембранный домен; АТФ – аденозинтрифосфат; БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; ГМ – головной мозг; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГПП-1Р – рецептор глюкагон-подобного пептида-1; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СЖК – свободные жирные кислоты; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ЦНС – центральная нервная система.

## Physiology and pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor

D.V. Kurkin<sup>1,2</sup>, D.A. Bakulin<sup>1</sup>, E.I. Morkovin<sup>2</sup>, V.I. Petrov<sup>2</sup>, A.V. Strygin<sup>2</sup>, K.N. Koryanova<sup>3</sup>, Yu.V. Gorbunova<sup>1</sup>, Yu.A. Kolosov<sup>1</sup>, O.V. Ivanova<sup>1</sup>, E.V. Pavlova<sup>1</sup>, M.A. Dzhavahyan<sup>1</sup>, A.V. Zaborovsky<sup>1</sup>, V.B. Saparova<sup>1</sup>, I.E. Makarenko<sup>1,4</sup>, R.I. Drai<sup>4</sup>, A.N. Chumachenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine,  
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University,  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

<sup>3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,  
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>4</sup> Closed joint-stock company “Farm-Holding”,  
34A, Svyaz Str., Strelina Vil., St. Petersburg, Russia, 198515

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 15 Oct 2023

After peer review 05 Nov 2023

Accepted 15 Nov 2023

Modern approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are aimed not only at glycemic control, but also at reducing cardiovascular risks. The increasing prevalence of the disease and the need for effective treatment options highlight the importance of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in the pharmacotherapy structure.

**The aim** of the work was to review the literature regarding the physiology of GLP-1 and the therapeutic potential and development trends of its agonists.

**Materials and methods.** The search for the review materials was carried out using the abstract databases of PubMed, Google Scholar and e-Library. The search was carried out for publications from 2000 to 2023, using the following keywords: “GLP-1”; “GLP-1R agonists”; “GIP”; “exenatide”; “liraglutide”; “dulaglutide”; “semaglutide”; “lixisenatide”; “albiglutide”; “taspoglutide” taking into account various spellings.

**Results.** The interaction of almost all food components with enteroendocrine cells of the intestine leads to the secretion of incretins (primarily GLP-1) into the blood, triggering a complex of physiological reactions aimed primarily at the rapid utilization of incoming glucose (regulation of insulin and glucagon secretion), as well as the central regulation of dietary behavior (slowing gastric emptying and the formation of a feeling of satiety). A wide distribution of the GLP-1 receptor in various tissues and organs, its connection with intracellular signaling cascades aimed at launching energy-consuming remodeling (recovery) processes in endothelial cells, heart, neurons, beta cells, etc., is the basis for a wide range of pleiotropic effects of GLP-1 unrelated to its hypoglycemic effect. The discovery of synthetic GLP-1 receptor agonists with a long period of action has made it possible not only to therapeutically influence various parts of carbohydrate metabolism disorders, but also to increase the functional reserves of the target diabetes organs, reducing the risk of developing complications of the disease. Incretin-like drugs are well tolerated, with nausea being the most common side effect. The factors limiting a wider use of the drugs include their high cost and the preferred form of a subcutaneous solution. The current research is focused on the development of long-acting, oral, dual and triple agonists, fixed-dose combinations, and small molecule drugs.

**Conclusion.** GLP-1 receptor agonists are a class of effective and safe drugs for the treatment of diabetes and obesity, which is rapidly developing in the most advanced areas of pharmacy. A further development of this group and the solution of the identified problems will open up new opportunities for the treatment of diabetes and its complications.

**Key words:** GLP-1; glucagon-like receptor-1 agonists; diabetes mellitus; incretins

**Abbreviations:** ECD – extracellular N-terminal domain; FDA – U.S. Food and Drug Administration; FGF21 – fibroblast growth factor 21; Gcg – preproglucagon; GRP – gastrin releasing peptide; NTS – nucleus tractus solitarius; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; PKA – protein kinase A; PKB – protein kinase B; PVN – paraventricular nucleus of the hypothalamus; PYY – peptide YY; SGLT1 – sodium-glucose linked transporter 1; TMD – transmembrane domain; ATP – adenosine triphosphate; AD – Alzheimer’s Disease; PD – Parkinson’s Disease; GABA – gamma-aminobutyric acid; GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GM – genetically modified; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; GLP-1R – glucagon-like peptide-1 receptor; BBB – blood-brain barrier; DPP-4 – dipeptidyl peptidase 4; GIT – gastrointestinal tract; T2DM – type 2 diabetes mellitus; FFA – free fatty acids; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CNS – central nervous system.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является хроническим и прогрессирующим метаболическим нарушением, характеризующимся длительной гипергликемией, которая повышает риск развития макро- и микрососудистых осложнений. От 80 до 90% пациентов, на момент постановки диагноза СД2, имеют избыточную массу тела или ожирение, поэтому снижение массы тела и профилактика сердечно-сосудистого риска также являются ключевыми целями терапии СД2. При этом инсулин и широко используемые препараты из групп производных тиазолидиндиона и сульфонилмочевины способствуют увеличению массы тела. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1Р) являются инкретиномиметиками, они улучшают гликемический контроль и по многим параметрам превосходят гипогликемические препараты других групп. Агонисты ГПП-1Р рекомендованы в качестве одного из вариантов 2-й и 3-й линий комбинированной терапии прежде всего пациентам с ожирением и СД2, а некоторые (семаглутид и лираглутид) для снижения риска сердечно-сосудистых событий [1, 2].

Инкретиномиметики (агонисты ГПП-1Р и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ДПП-4) хорошо переносятся и не вызывают гипогликемию, однако, в 2013 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) сообщило о повышенном риске возникновения панкреатита и предраковых клеточных изменений (метаплазии) протоков поджелудочной железы на фоне их применения. В то же время недавние мета-анализы показали, что частота острого панкреатита увеличивается на фоне приема ингибиторов ДПП-4, но не агонистов ГПП-1Р. Ингибирование ДПП-4 также влияет на элиминацию других субстратов, помимо глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1): глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), некоторых цитокинов, факторов роста и нейропептидов. ДПП-4 (также именуемый CD26) также экспрессируется на поверхности Т-клеток. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 способны оказывать действие на иммунную систему и воспаление, на что могут также иметь влияние генетические факторы [3].

Агонисты ГПП-1Р в настоящее время являются препаратами, эффективность и безопасность которых подтверждена многими клиническими исследованиями. Хотя они обладают целым рядом преимуществ перед гипогликемическими средствами других групп, ряд особенностей ограничивает их широкое использование: природа, способ производства и, очевидно, недостаточная информированность врачей и пациентов о современных противодиабетических лекарственных средствах.

**ЦЕЛЬ.** Провести поиск и анализ литературы, касающейся физиологии глюкагоноподобного пептида-1, а также терапевтического потенциала и тенденций развития агонистов его рецепторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы (обзоры литературы, результаты экспериментальных и клинических исследований) осуществляли с помощью реферативных баз PubMed, Google Scholar и e-Library. Глубина поиска составила 23 года – с 2000 по 2023 г. Список ключевых слов включал (но не ограничивался) в различных сочетаниях и вариантах написания: ГПП-1 (GLP-1); агонисты ГПП-1Р (GLP-1R agonists); ГИП (GIP); эксенатид (exenatide); лираглутид (liraglutide); дулаглутид (dulaglutide); семаглутид (semaglutide); ликсисенатид (lixisenatide); албиглутид (albiglutide); таспоглутид (taspoglutide). Критериями исключения были более ранние публикации и статьи, не затрагивающие напрямую тему работы. Было проанализировано 410 источников и после систематизации удалены статьи со схожей информацией. После проверки 120 источников были признаны пригодными для включения в обзор.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Открытие гормонов семейства препроглюкагона

Временная шкала основных событий, связанных с исследованием ГПП-1, представлена на рисунке 1.

В начале XX века при применении инсулина, полученного из экстрактов поджелудочной железы или в виде неочищенных препаратов, развитию гипогликемического эффекта предшествовало повышение уровня гликемии (пик через 20 минут), что поначалу связывали с плохой очисткой препарата. В 1902 году Эрнест Бейлисс и Уильям Старлинг идентифицировали вещество, вырабатываемое эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки при контакте с компонентами пищи. Данный компонент стимулировал поджелудочную железу к секреции панкреатического сока при попадании в кровь и был назван секретин. В 1906 году Бенджамин Мур обнаружил, что многократный пероральный приём гомогената слизистой оболочки кишечника свиньи снижает глюкозурию у пациентов с диабетом, а также высказал предположение о способности клеток кишечника выделять вещества, стимулирующие секрецию инсулина. В 1929 году Эдгард Зунц и Жан Лабарр из экстрактов кишечника провели выделение фракции, снижающей уровень гликемии при введении животным. Ее назвали инкретином, предполагая способность стимулировать секрецию инсулина. В 1923 году Чарльз Кимбалл и Джон Мурлин выделили фракцию поджелудочной железы, которая после испарения и восстановления в воде оказывала сильный гипергликемический эффект при введении кроликам и собакам. Вещество, входящее в состав фракции, было названо «глюкозы агонист» или «глюкагон». В 1965 году Эллис Самолс выдвинул гипотезу о возможной связи глюкагоноподобного материала кишечника, стимулирующего

секрецию инсулина с эффектом инкретина. Похожий на глюкагон материал, выделенный из кишечника, состоял из белков нескольких фракций и вызывал физиологические эффекты противоположные оказываемым глюкагоном, который выделяли из поджелудочной железы. Концентрация глюкагоноподобного материала в крови возрастала в ответ на поступление глюкозы в кишечник, но не изменялась при её внутривенном введении. Иммуноцитохимические исследования показали, что клетки кишечника, окрашенные антителами к глюкагону по морфологическим и ультраструктурным признакам, отличались от  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы и были названы – «L-клетки». Позже было высказано предположение о наличии крупной молекулы-предшественницы – проглюкагона, которая в процессе посттрансляционной модификации расщепляется на несколько фракций, различающихся размерами и биологическими функциями. Позже был идентифицирован 42-аминокислотный полипептид, способный подавлять перистальтику желудка и секрецию соляной кислоты, который был назван желудочным ингибиторным пептидом или глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (ГИП). Он также глюкозозависимо усиливал секрецию инсулина, а его удаление из экстрактов кишечника снижало инкретиновый эффект приблизительно на 50% [4, 5].

Важным открытием в области фармакологии ГПП-1Р стало выделение эксендина-4 (эксенатида) Джоном Энгом в 1992 году. Его клиническое применение стало возможным только в 2005 году (AstraZeneca, Великобритания). В 2006 году компания Merck & Co (США) получили одобрение на клиническое применение ситаглиптина – первого ингибитора ДПП-4 несмотря на то, что эти ферменты были открыты еще в 1966 году. Всего через 1 год, в 2007 году, эта же компания зарегистрировала первое комбинированное лекарственное средство из группы инкретиномиметиков – препарат на основе ситаглиптина и метформина. В 2009 году на фармацевтическом рынке появился первый агонист ГПП-1Р с высокой степенью гомологии к белку человека – лираглутид. В 2011 году была зарегистрирована первая комбинация инкретиномиметика и лекарственного средства, не относящегося к гипогликемическим, – комбинация ситаглиптина и симвастатина. В 2014 году инкретиномиметики стали впервые регистрировать по показаниям, не связанным с СД2: лираглутид был зарегистрирован в качестве препарата для лечения ожирения. В 2019 году компания Novo Nordisk вывела на рынок первый агонист ГПП-1Р для перорального применения – семаглутид [4–6].

#### Экспрессия гормонов семейства проглюкагона

Препроглюкагон (Gcg) экспрессируется в  $\alpha$ -,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, в

энтероэндокринных L-клетках и в головном мозге (ГМ) [7, 8]. Специфические ферменты – прогормон-конвертазы, взаимодействуя с сайтами расщепления в молекуле Gcg, определяют то, какие молекулы пептидов / гормонов из него образуются: глицентин (АК 1–69), связанный с ним панкреатический полипептид (GRPP; АК 1–30); глюкагон (АК 33–61); оксинтомодулин (ОХМ; АК 33–69); основной фрагмент проглюкагона (MPGF; АК 72–158) и глюкагоноподобные пептиды 1 (ГПП-1; АК 72–107/108) и 2 (ГПП-2; АК 126–158) [9, 10]. Эти фрагменты проглюкагона значительно влияют на системный метаболизм, осуществляя модуляцию приема пищи и насыщения (ГПП-1, глюкагон, оксинтомодулин), поддерживают гомеостаз жидкости (потребление воды и диурез, ГПП-1) [8, 11], термогенез (глюкагон), метаболизм липидов (ГПП-1, глюкагон, ГПП-2), перистальтику ЖКТ (глюкагон, ГПП-1, ГПП-2) и опорожнение желудка (глюкагон, ГПП-1, ГПП-2). Глюкагон и ГПП-1, образуясь из одного предшественника Gcg, секретируются разными клетками и оказывают разнонаправленные эффекты в отношении концентраций глюкозы в крови. Это достигается клеточно-специфическими процессами, определяющими различную экспрессию и расщепление проглюкагона на фрагменты ферментами из группы конвертаз, а именно прогормон конвертаза 1 (PC1 или PCSK1 или PC1/3) или 2 (PC2 или PCSK2). PC1 экспрессируется в клетках ГМ и кишечника, участвуя в образовании ГПП-1, ГПП-2, глицентина, оксинтомодулина и промежуточного пептида IP2. PC2 экспрессируется в поджелудочной железе и определяет образование глюкагона, панкреатического полипептида (GRPP), основного фрагмента проглюкагона (MPGF) и промежуточного пептида (IP1) [4, 12].

Распределение (экспрессия) этих ферментов в тканях достаточно консервативна в физиологических условиях, но при гипергликемии может изменяться. В частности, активность и/или экспрессия PC1 в  $\alpha$ -клетках (или изолированных островков) обнаруживается при культивировании в среде с высокой концентрацией глюкозы [13], что также приводит к повышению уровня ГПП-1. Повышение экспрессии PCSK1 в  $\alpha$ -клетках приводит к увеличению продукции и секреции ГПП-1, инсулина и выживаемости островков [14]. Отмечено, что у мышей нокаутных по рецептору глюкагона уровень ГПП-1 в  $\alpha$ -клетках выше, поэтому такие животные меньше чувствительны к токсическому действию стрептозотоцина [15]. Результаты исследований позволяют предположить наличие важной роли у  $\alpha$ -клеток в компенсации высокой функциональной активности  $\beta$ -клеток при инсулинорезистентности, беременности и клеточном стрессе посредством модуляции продукции ГПП-1 внутри островка. В некоторых исследованиях отмечается, что для поддержания адекватного функционирования островкового аппарата важна коммуникация  $\alpha$ - и

$\beta$ -клеток, а глюкагон, основной пептид, производное проглюкагона (proglucagon-derived peptides, PGDP), являясь также агонистом ГПП-1Р стимулирует секрецию инсулина, действуя на  $\beta$ -клетки [12]. В островках, выделенных из мышей со специфичной для  $\beta$ -клеток делецией рецептора к глюкагону GcgR (GcgR<sup>Bcell<sup>-/-</sup></sup>), стимуляция секреции инсулина глюкагоном сохраняется, но ослабляется при их обработке антагонистом ГПП-1Р – эксендином (9-39), а в островках, выделенных у мышей, нокаутных по ГПП-1Р, глюкагонзависимая секреция инсулина снижена [4, 16].

ГПП-1, ГПП-2, глюкагон, ГИП, секретин и соматолиберин принадлежат к группе структурно родственных пептидов способных связываться со структурно схожими рецепторами семейства GPCR класса В. Рецепторы этого семейства названы на основе его единственного и уникального эндогенного лиганда (ГПП-1, ГПП-2, Gcg, ГИП и соматолиберин), но в физиологических условиях отсутствует значимая перекрестная реактивность между пептидными лигандами и рецепторами этого семейства [17]. Однако известно, что в поджелудочной железе глюкагон обладает физиологически релевантной перекрестной реактивностью в отношении ГПП-1Р с  $EC_{50}=36,4\pm 0,22$  нмоль/л, но сродство ГПП-1 к рецептору глюкагона отсутствует. Можно предположить, что взаимодействие глюкагона с ГПП-1Р играет важную роль для секреции инсулина [4, 18].

Белки семейства ГПП-1 образуются путем процессинга из проглюкагона. Они различаются способностью усиливать секрецию инсулина и разделяются на ГПП-1 (1–37) (или 1–36амид), ГПП-1 (7–36 амид) («амидированный» ГПП-1) и ГПП-1 (7–37) («удлиненный глицином ГПП-1»). У людей почти весь циркулирующий ГПП-1 является одной из укороченных форм, ~ 80% соответствует ГПП-1 (7–36 амид) и ~ 20% – удлинённому глицином ГПП-1 (7–37). Относительное содержание ГПП-1 (7–36 амид), ГПП-1 (7–37) и ГПП-1 (1–37) различается у разных видов. В экстрактах кишечника и поджелудочной железы крысы обнаруживаются более длинная, и укороченная формы ГПП-1. ГПП-1 (7–36 амид) и ГПП-1 (7–37) одинаково эффективно стимулируют секрецию инсулина и С-пептида, превышая по активности ГПП-1 (1–37). ГПП-1 (7–36 амид) быстро метаболизируется до ГПП-1 (9–36 амид), который считается слабым частичным агонистом рецепторов ГПП-1, но по сравнению с исходной структурой его плазменная концентрация может быть в пять-десять раз выше [4, 19, 20].

Селективная экспрессия Gcg клеточного типа регулируется более чем дюжиной факторов транскрипции, которые избирательно связываются с цис-действующими элементами в промоторных и энхансерных областях Gcg, стимулируя или ингибируя

экспрессию Gcg. Помимо ряда гомеодоменных белков, экспрессия Gcg также стимулируется протеинкиназой А (РКА) в ответ на высокие уровни цАМФ. Инсулин стимулирует экспрессию Gcg в кишечнике и подавляет в  $\alpha$ -клетках. Некоторые эффекторы пути Wnt усиливают экспрессию Gcg в кишечнике, но не в поджелудочной железе [4, 21].

### Рецептор глюкагона и ГПП-1

Как правило, все эффекты эндогенного ГПП-1 реализуются через ГПП-1Р – трансмембранный рецептор, содержащий 463 аминокислоты, ассоциированный с G-белком (GPCR). Как и другие GPCR класса В, рецепторы ГПП-1 содержат внеклеточный N-концевой домен (ECD, extracellular N-terminal domain или NTD, N-terminal domain) из более чем 100 аминокислотных остатков, и трансмембранный домен (TMD), состоящий из семи спиралей, соединенных внеклеточными и внутриклеточными петлями. Внеклеточный N-концевой домен GPCRs семейства В содержит общую складку, стабилизированную тремя дисульфидными мостиками, которая имеет важное значение для обеспечения сродства связывания рецептора с пептидом-лигандом. ГПП-1 связывается как с внеклеточным N-концевым доменом (ECD), так и с внеклеточной половиной TMD. Исследование зависимости «структура – активность» при активации ГПП-1Р выявило обширное взаимодействие С-конца ГПП-1 с пептидсвязывающей бороздкой N-терминального внеклеточного домена (ECD) рецептора. Связывание ГПП-1 с ECD приближает N-конец пептида ГПП-1 к TMD, и их взаимодействие вызывает конформационные изменения в спиральном пучке, что делает возможным взаимодействие внутриклеточной половины TMD с G-белком. Ключевое инсулинотропное действие ГПП-1 через рецептор, связанный с G-белком класса В, проявляется за счет образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), повышения содержания  $Ca^{2+}$ , что способствует экзоцитозу инсулинсодержащих везикул [20, 22, 23]. Помимо клеток островков поджелудочной железы ГПП-1Р также экспрессируется в ГМ, почках, желудке, печени, скелетных мышцах и жировой ткани. В поджелудочной железе максимальный уровень экспрессии ГПП-1Р наблюдается в  $\beta$ -клетках, меньше в ацинарных клетках и минимальный в клетках протоков. Также этот рецептор был обнаружен в стенках артерий почек и легких, синусовом узле кардиомиоцитов (ограничена синоатриальным узлом), двенадцатиперстной кишке (в железе Бруннера). Низкая экспрессия ГПП-1Р отмечена в париетальных и гладкомышечных клетках желудка, в кишечном сплетении [4, 24, 25].

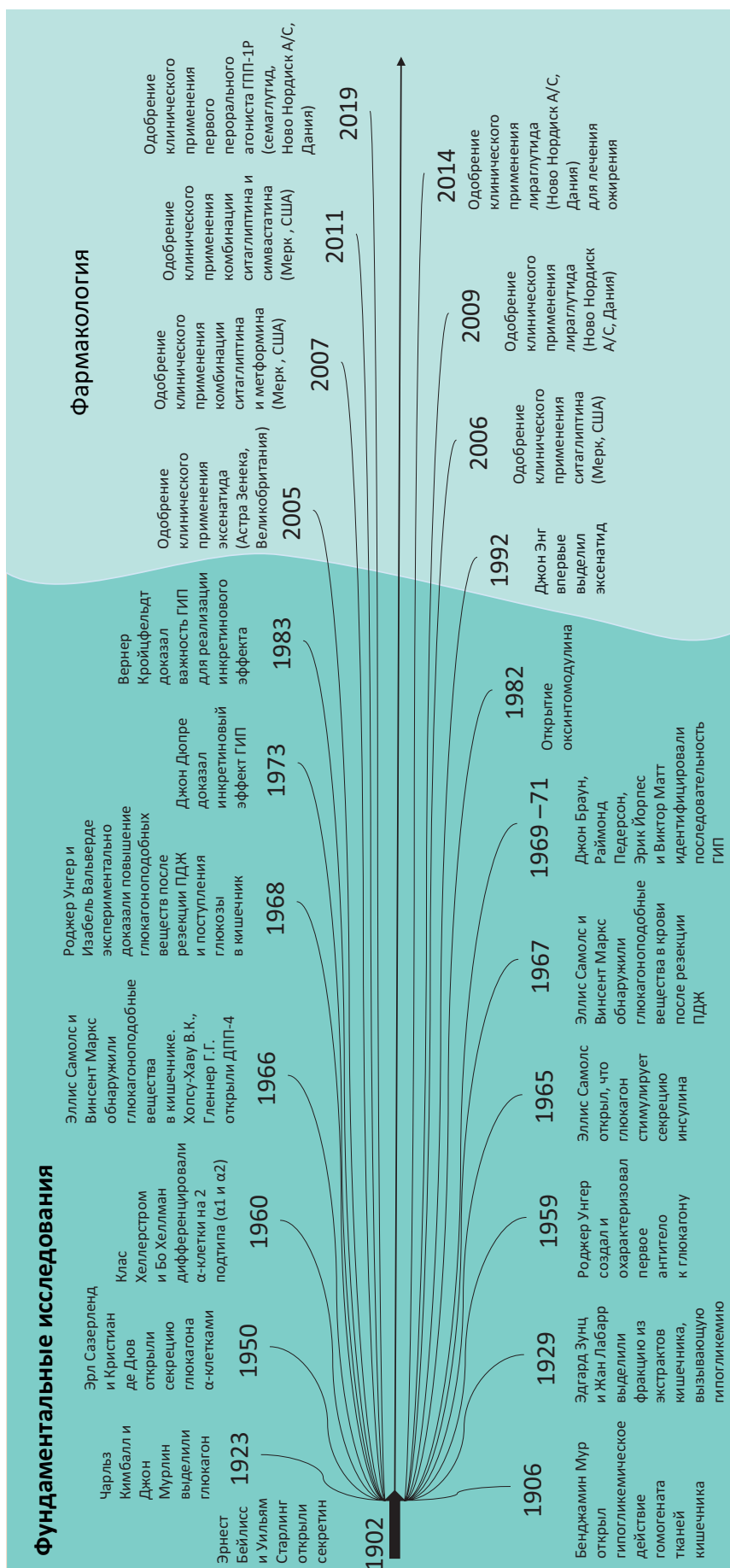
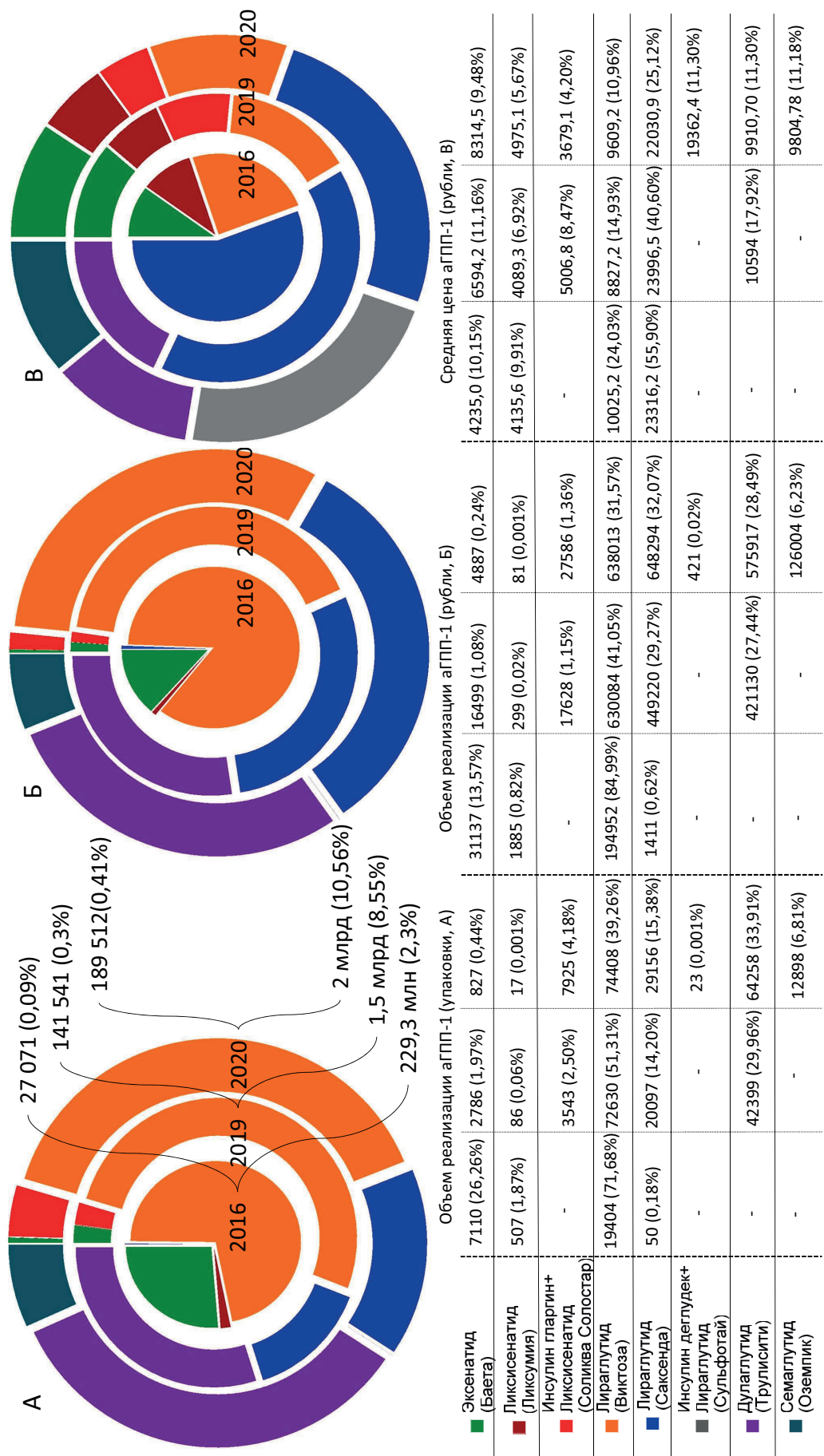


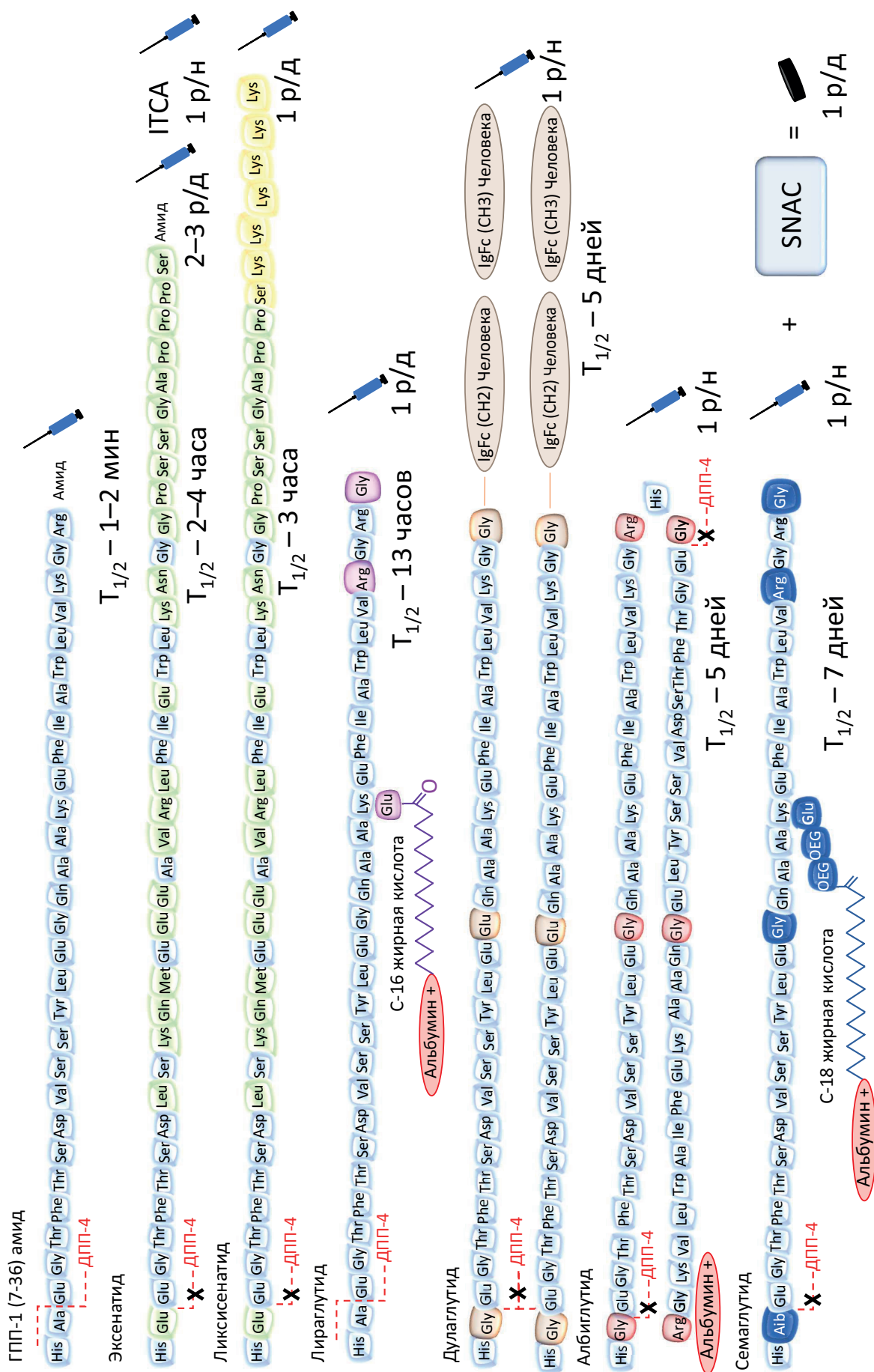
Рисунок 1 – Основные даты открытий связанных с разработкой агонистов ГПП-1Р

Примечание: ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; ГПП-1Р – рецептор глюкагон-подобного пептида-1; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; ПДЖ – поджелудочная железа.



**Рисунок 2 – Рынок агонистов ГПП-1Р на территории РФ**

Примечание: данные были официально приобретены у компании DSM Group, на их основе произведены расчёты и представлены диаграммы; данные представлены в российских рублях. На 1 августа 2022 года 1 доллар США (USD) соответствовал 61,3 российских рублям (RUB).



**Рисунок 3 – Структура и особенности лекарственных препаратов на основе аналогов ГПП-1**

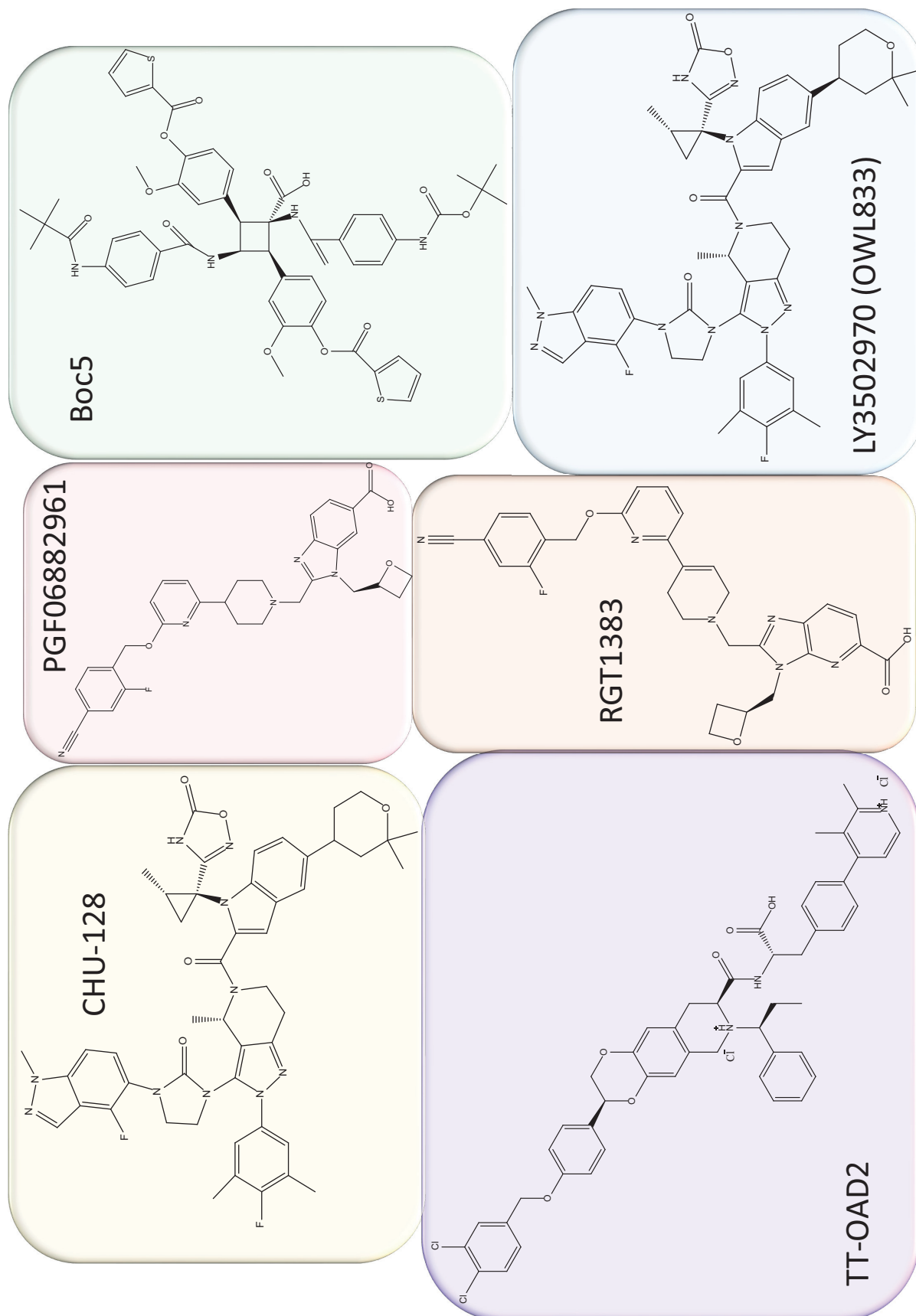


Рисунок 4 – Структуры непептидных агонистов ГПП-1Р

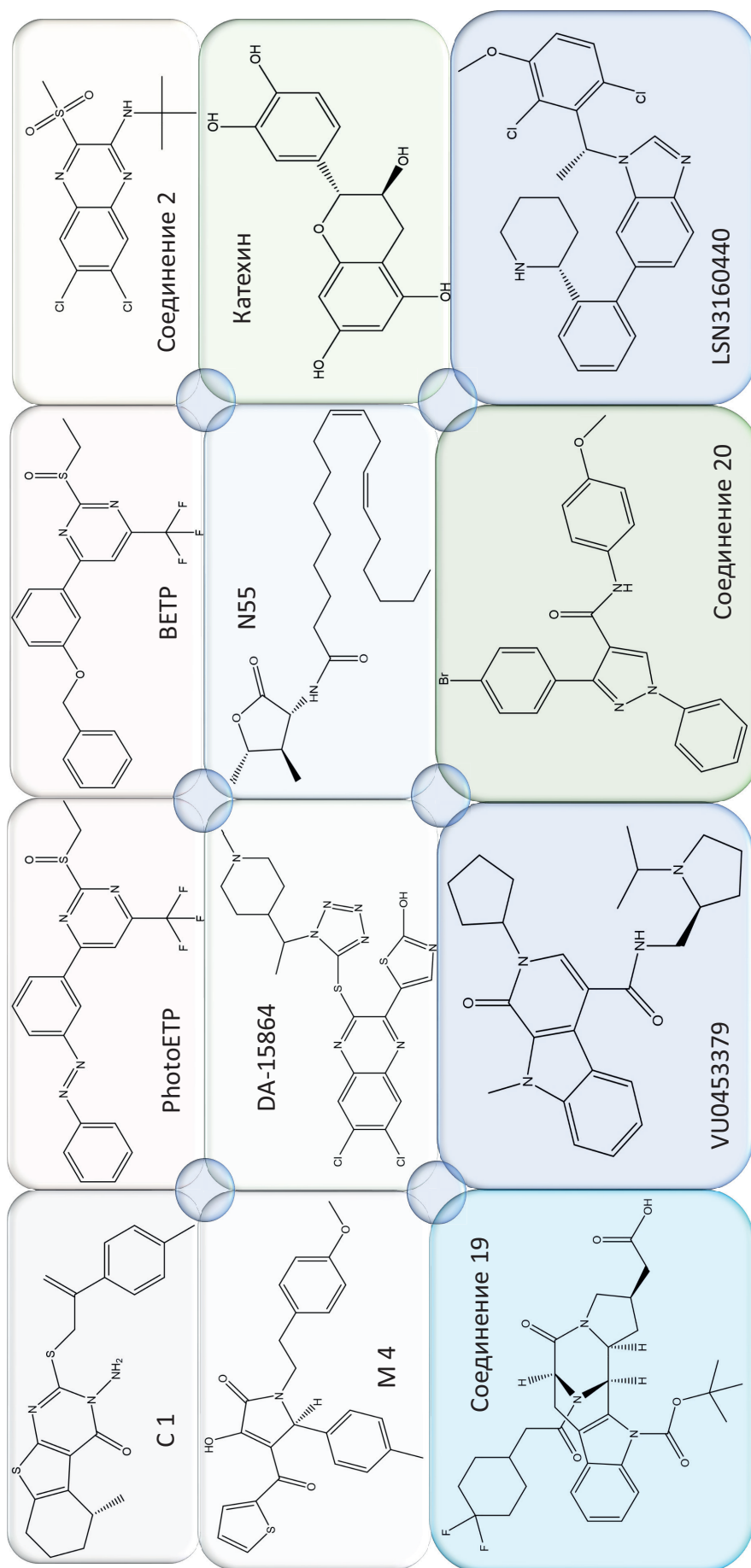


Рисунок 5 – Аллостерические модуляторы ГПП-1Р

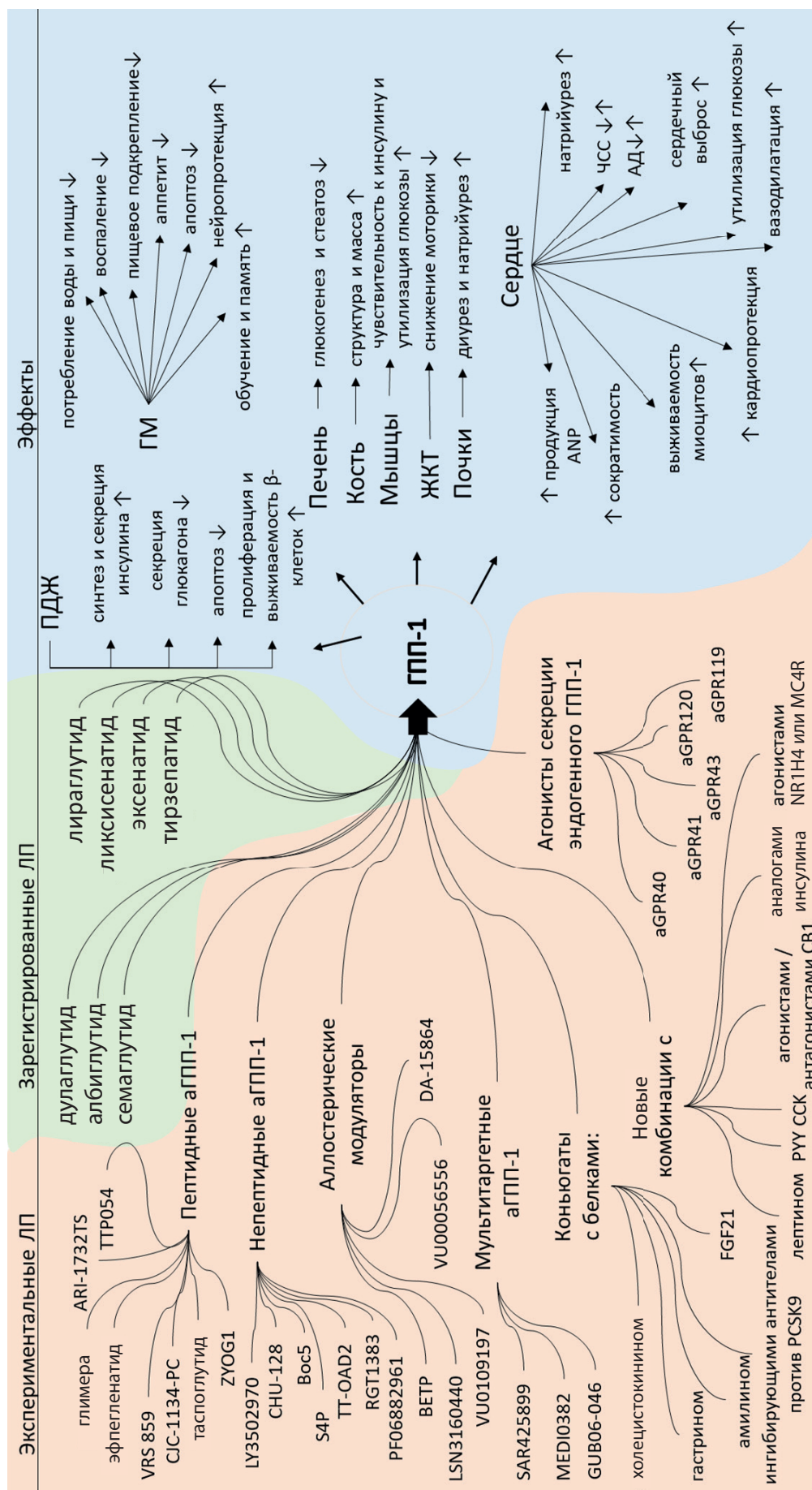


Рисунок 6 – Подходы к созданию агонистов ГПП-1Р и их эффекты

Примечание: АД – артериальное давление; аГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЛП – лекарственный препарат; ПДЖ – поджелудочная железа; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 1 – Локализация и функция рецепторов GPR40, GPR41, GPR43, GPR119, GPR120 [35, 36]

Рецептор	Локализация	Физиологический эффект при активации	Агонист
GPR40 (FFA1, FFAR1)	L- и K-клетки кишечника, бета-клетки поджелудочной железы	↑ секреции инкретинов и глюкозостимулированной секреции инсулина, улучшение регенеративных способностей и ↓ апоптоза бета-клеток	средне- и длинноцепочечные жирные кислоты, насыщенные и ненасыщенные (C10–C22)
GPR41 (FFA3, FFAR3)	L-клетки, моноциты, нейтрофилы, адипоциты, альфа- и бета-клетки	↑ секреции инкретинов и лептина, физиологические эффекты окончательно не изучены	короткоцепочечные жирные кислоты (C3=C4=C5>C2=C1)
GPR43 (FFA2, FFAR2)	L- и K-клетки, адипоциты, лейкоциты, альфа- и бета-клетки	↑ секреции инкретинов и лептина, ↓ перистальтики кишечника, ↑ секреции ГПП-1, ↓ активации лейкоцитов, ↓ липолитической активности в жировой ткани и ↓ плазменного уровня свободных жирных кислот физиологические эффекты окончательно не изучены	короткоцепочечные жирные кислоты (C2=C3>C4>C5=C1)
GPR119	L- и K-клетки, бета-клетки	↑ секреции инкретинов и глюкозостимулированной секреции инсулина, улучшение регенерации и ↓ апоптоза бета-клеток	производные амидов жирных кислот и фосфолипиды
GPR120 (FFA4, FFAR4)	L-клетки, адипоциты, макрофаги	↑ секреции инкретинов, ↑ захвата глюкозы адипоцитами и приобретение тканевыми макрофагами противовоспалительного фенотипа	средне- и длинноцепочечные насыщенные (C14–C18) и ненасыщенные (C16–C22) жирные кислоты

Исследования, выполненные на трансгенных животных с контролируемой экспрессией зеленого флуоресцентного белка (GFP), позволили установить экспрессию ГПП-1Р в  $\beta$ - и  $\delta$ -клетках поджелудочной железы, гладких мышцах сосудов, предсердии, антральном отделе желудка, нейронах кишечника, ганглиях блуждающего нерва и задних корешках [25, 26].

Плотность экспрессии ГПП-1Р в разных органах может сильно отличаться у человека и животных. Например, С-клетки щитовидной железы у грызунов экспрессируют ГПП-1Р с очень высокой плотностью (более чем в 10 000 раз выше, чем у человека) и длительное введение агонистов ГПП-1Р грызунам вызывало выраженную пролиферацию С-клеток щитовидной железы и гиперсекрецию кальцитонина. По-видимому, у грызунов желудочно-кишечный стимул (гастрин, ГПП-1) необходим для нормальной секреции кальцитонина, тогда как у людей эта функция исчезла. В многочисленных клинических исследованиях не было отмечено повышения секреции кальцитонина и частоты развития С-клеточной карциномы во время терапии агонистами ГПП-1Р [19]. Однако маркировка некоторых препаратов, например тирзепатида (агонист рецепторов к ГИП и ГПП-1), содержит предупреждения о риске С-клеточной опухоли щитовидной железы у определенной категории пациентов.

Активация ГПП-1Р через  $G_s$  стимулирует синтез цАМФ, через путь  $G_{q/11}$  увеличивает внутриклеточный

$Ca^{2+}$  и посредством рекрутирования  $\beta$ -аррестина способствует активации сигнального пути ERK [27, 28]. Доказана лиганд-зависимая функциональная избирательность ГПП-1Р, приводящая к запуску определенных для различных лигандов путей передачи сигнала (относительно эндогенного гормона), вызывая разноплановые клеточные ответы. Это было выявлено при анализе образования цАМФ, накопления  $Ca^{2+}$ , рекрутирования  $\beta$ -аррестина и фосфорилирования ERK<sub>1/2</sub>. Эксендин-4 (эксенатид) и окситомодулин, в отличие от ГПП-1, имеют смещение для передачи сигналов  $\beta$ -аррестина, который также способствует пролиферации и выживанию клеток по механизмам, включающим активацию ERK<sub>1/2</sub> [27, 28]. Это свойство ГПП-1Р имеет важное значение, поскольку разные лиганды, модулируя определенные сигнальные пути, могут оказывать различный фармакологический эффект.

### Секреция ГПП-1

L-клетки распределяются с возрастающим градиентом по длине ЖКТ, встречаясь с низкой частотой в двенадцатиперстной кишке (проксимально-дистальные нейрональные и/или гуморальные сигналы обеспечивая раннюю фазу секреции ГПП-1 во время еды), увеличиваясь в тощей, достигая максимума в подвздошной и толстой кишке. Иммунореактивные по ГПП-1 клетки также расположены в слизистой оболочке желудка, хотя и в небольшом количестве [7]. Апикальная поверхность L-клетки обращена в просвет кишечника и при

контакте с химусом (с липидами и углеводами) клетка секретирует ГПП-1 [25, 29]. Дистальные L-клетки могут играть важную роль замедлении продвижения химуса при достижении им подвздошной и толстой кишок при реализации механизма «подвздошный тормоз» (механизма отрицательной обратной связи для замедления кишечного транзита в ответ на повышенный уровень непереваренных питательных веществ в подвздошной кишке). Данное явление также воспроизводится при транспозиции в проксимальном направлении участка подвздошной кишки или при применении ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы, когда контакт большего числа L-клеток с непереваренными питательными веществами приводит к большей секреции ГПП-1 [7, 30].

Инкретины достаточно быстро расщепляются после секреции. В пределах кишечника разрушается 75% активного ГПП-1, в печени расщепляется половина проходящего ГПП-1 и только 10–15% активного ГПП-1 попадает в поджелудочную железу [31]. Плазменный уровень ГПП-1 натощак находится в диапазоне 5–10 пмоль/л и увеличивается после приема пищи до 15–50 пмоль/л (период полураспада для ГПП-1 составляет 2 мин). Уровень ГИП при этом изменяется от 20–30 до 300 пмоль/л после приема пищи, возвращаясь, как и у ГПП-1, к исходному уровню в течение 3 ч (период полураспада для ГИП составляет 5–7 мин) [32].

В воротной вене концентрация общего ГПП-1 достигает максимума примерно через 15 мин после внутрижелудочной инфузии жидкой пищи и возвращаются к исходным уровням через 90–120 мин. Существуют разногласия относительно того, нарушается ли индуцированная глюкозой секреция ГПП-1 у пациентов с СД2, так в клиническом исследовании было показано, что у пациентов с преддиабетом или СД2 ответ ГПП-1 на пероральную глюкозу снижен, но метаанализ 22 клинических исследований этого не подтвердил [33].

Белки, жиры и углеводы влияют на секрецию ГПП-1 через различные механизмы. Соответственно большее количество ГПП-1 высвобождается после приема смешанной пищи [26].

#### Влияние углеводов на секрецию ГПП-1

Клеточные механизмы стимуляции секреции ГПП-1 L-клетками глюкозой частично совпадают с механизмами, лежащими в основе секреции инсулина островками поджелудочной железы. Глюкоза и фруктоза дозозависимо увеличивают секрецию ГПП-1 энтероэндокринными клетками через универсальный механизм – закрытие АТФ-чувствительных  $K_{ATP}$ -каналов, что сопровождается деполяризацией мембраны, открытием потенциалзависимых каналов  $Ca^{2+}$  (VDC), увеличением притока  $Ca^{2+}$  и запуском везикулярного экзоцитоза с секрецией ГПП-1 в кровоток. Препараты

сульфонилмочевины, ингибируя активность  $K_{ATP}$ , повышают секрецию инсулина, но нет четких доказательств того, что они влияют на секрецию ГПП-1. Помимо описанного, глюкоза (даже в низких концентрациях) стимулирует электрическую активность L-клеток, способствуя секреции ГПП-1 посредством индукции малых внутренних токов, зависящих от натрий-глюкозного котранспортера (SGLT1). Сукралоза и другие подсластители не влияли на секрецию ГПП-1 в первичных культурах L-клеток и у людей [26, 30, 34].

#### Влияние липидов на секрецию ГПП-1

L-клетки, как и другие энтероэндокринные клетки, через специфические рецепторы реагируют со снижением эффективности (по мере перечисления) на следующие свободные жирные кислоты:  $\alpha$ -линоленовая (C18:3), докозагексановая (C22:6), пальмитолеиновая (C16:1), олеиновая (C18:1), стеариновая (C18:0) и октановая (C8:0) кислоты. У человека насыщенные жирные кислоты менее эффективны, чем ненасыщенные. Индукция секреции ГПП-1 свободными жирными кислотами (СЖК или Free Fatty Acids – FFA) сильно зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле. СЖК увеличивают секрецию ГПП-1, стимулируя приток внеклеточного  $Ca^{2+}$  через каналы  $Ca^{2+}$  на поверхности клетки [26, 35, 36].

Секреция ГПП-1 в ответ на СЖК опосредована рецепторами к длинноцепочечным СЖК – GPR40 (FFAR1) и GPR120 (FFAR4), короткоцепочечным СЖК – GPR41 (FFAR3) и GPR43 (FFAR2), а также к производным амидов жирных кислот и фосфолипидов – GPR119 [37, 38]. У животных, нокаутных по данным рецепторам, секреторный ответ ГПП-1 на СЖК значительно снижен, а применение агонистов к различным рецепторам (с различающимися вторичными мессенджерами) приводит к развитию синергетического эффекта в отношении секреции ГПП-1 [26, 27, 30].

#### Влияние аминокислот на секрецию ГПП-1

Секрецию ГПП-1 могут стимулировать белки, три-, дипептиды и аминокислоты. Это отмечалось в экспериментах на культурах первичных L-клеток толстой кишки мышей, в клетках GLUTag, изолированной перфузированной подвздошной кишке, а также *in vivo* у мышей, крыс и людей [26, 39]. Стимулирующим действием в отношении секреции ГПП-1 обладают глутамин, аспарагин, фенилаланин и глицин, причем глутамин и глицин являются наиболее активными. В исследованиях на клетках NCI-H716 было доказано стимулирующее на секрецию ГПП-1 действие лейцина, изолейцина, валина, обезжиренного молока, казеина и сыворотки. Высвобождение ГПП-1 стимулируется L-аргинином (также стимулятор секреции инсулина), что было продемонстрировано в экспериментах

на изолированном кишечнике крысы и при пероральном введении. Эти эффекты отсутствовали у мышей, нокаутных по ГПП-1Р [26, 30].

В основе стимуляции секреции ГПП-1 в ответ на белки или отдельные аминокислоты лежит активация  $\text{Ca}^{2+}$  кальмодулин-зависимой киназы II [26], т.е. опосредованная пептидами секреция ГПП-1 является процессом, чувствительным к  $\text{Ca}^{2+}$ , и включает передачу сигналов L-клеток через рецептор, чувствительный к  $\text{Ca}^{2+}$  (CaSR), и пептидный транспортер 1 (PEPT1). Стимуляция секреции ГПП-1 из очищенных культур мышинных L-клеток глицин-саркозином (Gly-Sar) блокируется в отсутствие внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и ингибируется при обработке  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа нифедипином. Олигопептидная стимуляция высвобождения ГПП-1 снижена в культуре L-клеток, обработанных антагонистом CaSR, и повышена у мышей, дефицитных по пептидному транспортеру 1 (PEPT1) [4, 26].

#### Влияние эндокринных стимулов на секрецию ГПП-1

Специфика распределения L-клеток в кишечнике свидетельствует о существовании проксимально-дистальной координирующей петли, в которой нейрональные и/или эндокринные факторы, возникающие в верхнем отделе кишечника, влияют на секрецию L-клетками ГПП-1 в дистальной области [7, 29]. Тем не менее, предполагаемый шунт (если он существует), вероятно, важен для ранней постпрандиальной фазы, когда L-клетки дистального отдела кишечника еще не находятся в прямом контакте с питательными веществами в его просвете. L-клетки находятся в непосредственной близости как к энтеральным нейронам, так и к микрососудам кишечника [7], что свидетельствует о возможной роли нейроэндокринного регулирования секреции ГПП-1. Наличие нейроэндокринной регуляции секреции ГПП-1 подтверждается результатами исследований на грызунах, у которых был исключен прямой контакт L-клеток в этой части кишечника с питательными веществами в его просвете. Введение таким грызунам глюкозы или жира в двенадцатиперстную кишку очень быстро вызывает секрецию L-клетками ГПП-1 на уровне сопоставимом с отмеченным при их введении в подвздошную кишку [7, 40].

Нейротрансмиттеры нейронов блуждающего нерва и кишечника (в том числе ацетилхолин и гастрин-рилизинг пептид) увеличивают секрецию ГПП-1. Рецепторы ацетилхолина, включая мускариновые рецепторы M1, M2 и M3, экспрессируются в L-клетках крыс и клетках NCI-H716 человека. Неспецифический антагонист мускариновых рецепторов (атропин) или селективный антагонист M1 (пирензепин) подавляли индуцированную липидами секрецию ГПП-1 у крыс, что не было отмечено для M2 или M3-селективных

антагонистов [7]. В клетках NCI-H716 секреция ГПП-1 стимулируется бетанехолом (агонист M2), что блокируется при предварительной обработке пирензепином или галламином (антагонистом M2) [41]. Вместе эти данные указывают на участие мускариновых рецепторов M1 и M2 в секреции ГПП-1 L-клетками [4, 7].

В изолированной перфузированной подвздошной кишке свиньи секреция ГПП-1 ингибируется введением норадреналина. Этот эффект блокируется совместной инфузией неселективного антагониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов (фентоламина) [41]. Секреция ГПП-1 стимулируется агонистом  $\beta$ -адренорецепторов (изопrenalином) и этот эффект блокируется совместной инфузией антагониста  $\beta$ -адренорецепторов (пропранолола) [41]. Эти данные позволяют полагать, что секреция ГПП-1 в кишечнике стимулируется передачей сигналов холинергических и  $\beta$ -адренергических рецепторов, но ингибируется активацией  $\alpha$ -адренорецепторов.

Гастрин-рилизинг пептид (ГРП) продуцируется и высвобождается ГРП-ергическими нейронами нервной системы кишечника, а также стимулирует секрецию ГПП-1, что блокировалось введением антагониста ГРП (BW10). Способность ГРП повышать секрецию ГПП-1 была доказана на культурах L-клеток крыс и в препаратах подвздошной кишки крысы. На изолированной перфузируемой поджелудочной железе собаки было обнаружено, что ГРП также напрямую стимулирует секрецию инсулина и задерживает опорожнение желудка. У мышей с дефицитом ГРП были снижены толерантность к глюкозе, секреция инсулина в первой фазе и ГПП-1 в ответ на пероральное введение глюкозы [42].

Таким образом, секрецию ГПП-1 осуществляют L-клетки, расположенные в проксимальном отделе тонкой кишки после того, как химус только покидает привратник. Концентрация глюкозы после еды может превышать абсорбционную способность проксимального отдела кишечника, в итоге глюкоза быстрее достигает удаленных L-клеток. В регуляции секреции ГПП-1 могут участвовать нейроэндокринные рефлексy. Локальное увеличение ГИП стимулирует афферентную передачу блуждающего нерва с последующей активацией его эфферентных и нейронов кишечника, которые высвобождают ацетилхолин и/или ГРП, которые стимулируют секрецию ГПП-1 из дистального отдела [7].

Другие факторы, влияющие на секрецию ГПП-1, включают активацию обонятельного рецептора OR51E1 посредством нонановой кислоты, которая стимулирует секрецию ГПП-1 и PYY в L-клетках [43]. Грелин стимулирует секрецию ГПП-1 в культурах L-клеток. Периферическое введение грелина усиливает стимулируемую глюкозой секрецию ГПП-1, чего не наблюдается у нокаутных по ГПП-1Р мышей и что блокируется введением антагониста рецептора грелина (GHRP6) [40].

## Эффекты ГПП-1

### Инсулинотропные эффекты ГПП-1

Связывание ГПП-1 с его рецептором в  $\beta$ -клетках активирует аденилатциклазу, увеличивая концентрацию цАМФ и активируя PKA (фосфорилирует субъединицу SUR1  $K_{ATP}$ -каналов, сдвигая баланс в сторону их закрытия и деполяризации клеточной мембраны, что приводит к открытию потенциалзависимых каналов  $Ca^{2+}$  (VDC) и экзоцитозу гранул инсулина), а также усиливая передачу сигналов через обменные белки, непосредственно активируемые цАМФ (Ерас) [27, 34, 44]. До 50% секретируемого под влиянием ГПП-1 инсулина зависит от передачи сигналов через Ерас, члены (Ерас1 и Ерас2; экспрессируются в  $\beta$ -клетках) семейства которого содержат эволюционно консервативный домен связывания цАМФ, что позволяет им регулировать различные биологические функции зависимым от цАМФ образом. Белки Ерас стимулируют высвобождение  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума, повышая секрецию инсулина за счет увеличения пула внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [27, 44]. При гипергликемии приток  $Ca^{2+}$  в  $\beta$ -клетки через каналы VDC значительно повышен; Ерас2 открывает каналы RYR  $Ca^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулуме, дополнительно увеличивая внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  и, соответственно, экзоцитоз инсулина. Кальцийиндуцированное высвобождение кальция (CICR, calcium-induced calcium release), обуславливает зависимость инсулинотропного действия ГПП-1 от концентрации глюкозы. Поэтому в изолированной перфузируемой поджелудочной железе крысы, при концентрациях глюкозы <2,8 ммоль/л, ГПП-1 не может стимулировать высвобождение инсулина, что меняется при её повышении (>6,6 ммоль/л) [21, 34, 45]. Экзоцитоз инсулина, стимулируемый ГПП-1, частично подавляется ингибитором PKA (H89) и полностью блокируется комбинацией H89 с антисывороткой против Ерас2 (цАМФ-GEFII) [4, 45].

Помимо отчетливого влияния ГПП-1 на секрецию инсулина, ГПП-1Р, активируя PKA, стимулирует синтез инсулина  $\beta$ -клетками, что вероятно происходит за счет увеличения экспрессии Pdx1 (Insulin Promoter Factor 1, фактор промотора инсулина 1) [46].

### Влияние ГПП-1 на пролиферацию и апоптоз $\beta$ -клеток

По мере увеличения возраста, скорость репликации  $\beta$ -клеток снижается. В экспериментальных исследованиях было отмечено, что агонисты ГПП-1Р повышают массу  $\beta$ -клеток, стимулируя их пролиферацию и ингибируя апоптоз [6, 47, 48]. Агонисты ГПП-1Р, активируя транскрипционный фактор CREB, стимулируют экспрессию субстрата 2 рецептора инсулина

(Irs2, является субстратом инсулиноподобного фактора роста 1 и тирозинкиназ рецептора инсулина), что способствует росту и выживанию  $\beta$ -клеток. У мышей с дефицитом Irs2 [47] отмечены деструкция  $\beta$ -клеток и усиление их апоптоза, сопровождающееся выраженной гипергликемией, не устранявшейся даже при длительном введении эксендина-4, который, усиливая фосфорилирование CREB, улучшает функцию Irs2. Апоптоз  $\beta$ -клеток, вызванный стрептозотоцином, снижается при введении агонистов ГПП-1Р, которые уменьшали оксидативный стресс и увеличивали выживаемость  $\beta$ -клеток, стимулируя антиапоптотические сигнальные механизмы – PI3-киназозависимое фосфорилирование протеинкиназы B (PKB), ведущее к инактивации проапоптотического белка BAD и подавлению FoxO1 [44, 49, 50]. Таким образом, после активации ГПП-1Р в  $\beta$ -клетке запускаются множественные сигнальные пути, которые могут сохранить массу  $\beta$ -клеток в патологических условиях (активация PKA, PKB, CREB, экспрессия Pdx1 и Irs2, инактивация BAD и др.). Однако по мнению многих авторов больший терапевтический потенциал имеет ингибирование апоптоза, поскольку пролиферация  $\beta$ -клеток снижается с возрастом и менее выражена у людей, по сравнению с лабораторными животными [4, 44, 48, 51].

### Влияние ГПП-1 на секрецию глюкагона

Рецептор к ГПП-1 присутствует только в 10%  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы [25] и большинство авторов склоняются к тому, что ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона не через ГПП-1Р, а посредством эндокринных механизмов. ГПП-1 стимулирует секрецию соматостатина, который через паракринные механизмы снижает выделение глюкагона. Данный эффект блокировался антагонистом рецептора соматостатина 2 (CYN154806) [21, 25]. Эффект ГПП-1 в отношении секреции глюкагона можно имитировать форсколин-индуцированным изменением цАМФ. Низкие концентрации форсколина (1–10 нмоль/л) подавляют секрецию глюкагона до 60%, в то время как высокие (0,1–10 мкмоль/л), наоборот, стимулируют. Ингибитор PKA (8-Br-Rp-cAMPS) ослабляет ингибирующий секрецию глюкагона эффект ГПП-1. Блокада  $Ca^{2+}$ -каналов N-типа  $\omega$ -конотоксином, но не  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа нифедипином, снижает стимуляцию секреции глюкагона глюкозой и притупляет эффекты ГПП-1. Таким образом, ГПП-1 может ингибировать секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками посредством PKA-зависимой модуляции активности  $Ca^{2+}$ -канала N-типа в дополнение к паракринному действию соматостатина [52]. Помимо вышесказанного, ГПП-1 опосредованно подавляет секрецию глюкагона за счет инсулинотропного действия (повышает секрецию инсулина, амилина, цинка и ГАМК). Инсулин ингибирует высвобождение

глюкагона, активируя фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). В  $\alpha$ -клетках инсулин дополнительно усиливает транслокацию рецепторов ГАМК-А, а высвобождаемая из  $\beta$ -клеток она усиливает ингибирование секреции глюкагона глюкозой. Инсулин сокращается с  $Zn^{2+}$  в секреторных гранулах  $\beta$ -клеток и совместно секреторится с ним при гипергликемии и в данном случае  $Zn^{2+}$  играет важную роль в подавлении секреции глюкагона инсулином [4, 51].

Таким образом, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона по нескольким механизмам, действующим соматостатин, инсулин,  $Zn^{2+}$ , ГАМК и амилин. Значимое участие в этом процессе рецептора к ГПП-1 на  $\alpha$ -клетках поддерживается не всеми авторами.

### Сердечно-сосудистые эффекты ГПП-1

Экспрессия ГПП-1Р отмечена в сосудах, а также в предсердиях, желудочках, эндокарде, эндотелии и гладкомышечных клетках коронарных сосудов [25, 32]. Во многих исследованиях было выявлено кардиопротекторное действие агонистов ГПП-1Р, которое связывают с улучшением функции эндотелия и метаболизма миокарда, а также выживаемости кардиомиоцитов. При ишемически-реперфузионном повреждении миокарда цитопротективный эффект ГПП-1 ассоциируют с активацией ряда киназ RISK-пути (Reperfusion Injury Salvage Kinase / RISK / Pathway) – протеинкиназы А, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы В и  $ERK_{1/2}$ , которые способствовали снижению проницаемости митохондриальной мембраны, защищая кардиомиоциты от апоптоза при реперфузионном поражении [53]. Некоторые исследователи связывают кардиопротективное действие с ГПП-1Р-опосредованной активацией транскрипционного фактора Nrf2 (ГПП-1Р / PKA(PKB) / CREB / Nrf2), регулирующего экспрессию генов антиоксидантных ферментов (глутатион-S-трансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, гемоксигеназы-1 и др.) [49]. Существует гипотеза о вазоактивной и кардиопротективной роли метаболита ГПП-1, которая поддерживается не всеми исследователями.

У здоровых добровольцев однократное введение ГПП-1, его метаболита или эксенатида не влияет на кровоток в брыжеечных или почечных артериях, но вызывает расширение сосудов брюшной полости и внутренних органов, что лежит в основе гипотензивного эффекта ГПП-1 [54]. Метаанализ 60 клинических исследований показал, что агонисты ГПП-1Р снижают диастолическое артериальное давление на 1,84–4,60 мм рт. ст. и увеличивают ЧСС на 2–3,35 уд./мин [55].

Механизмы, лежащие в основе влияния ГПП-1 на АД, до конца не изучены, но могут включать

вазодилатацию, вызванную секрецией оксида азота, способность стимулировать выделение мочи и натрия через почки [11, 19].

### Влияние ГПП-1 на потребление пищи и массу тела

ГПП-1Р с высокой плотностью экспрессируется в лобной коре, гипоталамусе, таламусе, гиппокампе, миндалине, мозжечке и черной субстанции. Эти регионы являются ключевыми в центральной регуляции энергетического гомеостаза и автономных функций [56, 57].

В гипоталамусе рецептор в основном распределен в следующих ядрах: дугообразное или аркуатное (ARC, arcuate nucleus of the hypothalamus – связано с регуляцией аппетита), латеральное (LHA, Lateral Hypothalamic Area – центр голода), паравентрикулярное (PVN, Paraventricular Nucleus of Hypothalamus) – выделяет окситоцин, который подавляет аппетит поступая в вентромедиальное ядро (VMH, Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus – центр насыщения), а также соматостатин – замедляет моторику желудка, дорсомедиальное (DMH, Dorsomedial Hypothalamic Nucleus – регуляция АД и ЧСС) и супрахиазматическое (SCN, Suprachiasmatic Nucleus – циркадные ритмы) [8, 57, 58].

Рецептор обнаружен в дорсальном комплексе блуждающего нерва, в ядре солитарного тракта (NTS, Nucleus of the Solitary Tract) – одно из ядер продолговатого мозга, отростки его нейронов входят в состав лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. NTS является местом входа чувствительных нервов от внутренних органов, служит переключателем вагусных рефлексов и благодаря взаимосвязям с гипоталамусом является звеном в формировании аппетита. Периферическое введение лептина, либо растяжение желудка активирует нейроны, продуцирующие ГПП-1 в NTS [21, 58].

С меньшей плотностью ГПП-1Р экспрессируется в околожелудочковых зонах: субфорникальный орган и *area postrema* (AP, «самое заднее поле», «хеморецепторная зона» ствола мозга, ответственная за осуществление рвотного рефлекса). В качестве нейрорептида ГПП-1 может регулировать многие вегетативные и нейроэндокринные функции. В эксперименте и в клинике показано, что ГПП-1, ингибируя активность блуждающего нерва, снижает подвижность желудка, секрецию желудочных желез и панкреатического сока [7, 57].

Центральная регуляция приема пищи агонистами ГПП-1 не ограничивается передачей сигналов ГПП-1Р в гипоталамус и задний мозг. ГПП-1 также влияет на питание, воздействуя на области мозга, участвующие в поощрении, мотивации и формировании зависимости, такие как вентральная область покрышки (Ventral Tegmental Area, VTA), прилежащее ядро (NAcc или Nac, *nucleus accumbens* – группа нейронов в вентральной части полосатого тела

(относится к базальным ядрам мозга), участвующая в процессах, связанных с вознаграждением, удовольствием, зависимостью, агрессией, страхом и эффектом плацебо)), боковая перегородка (LS, lateral septum – область мозга, соединяющая САЗ с вентральной тегментальной областью для связи сигналов вознаграждения с контекстом, в котором они возникают) [4, 57, 58].

Существуют различные мнения о способности эндогенного ГПП-1 преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В исследованиях с использованием радиоактивно меченого ГПП-1 было установлено его быстрое поглощение ГМ через эндотелий, экспрессирующий ГПП-1P на своей поверхности. Другие авторы предполагают прохождение ГПП-1 в ткань ГМ в определенных зонах с неполным ГЭБ, а именно в зоне околожелудочковых органов ствола мозга, также известной своей большой плотностью рецепторов к ГПП-1. Аналогичная тропность наблюдалась у синтетических агонистов ГПП-1P (лираглутида и семаглутида). Интересно, что накопление агониста в этих местах (необходимое для визуализации) ниже у животных нокаутных по ГПП-1P. Таким образом, эти эксперименты также выявляют место первой активации рецептора агониста. Для агонистов ГПП-1P, представляющих собой большие молекулы (дулаглутид и албиглутид), предполагается низкая способность к прохождению через ГЭБ, что обуславливает менее выраженные центральные побочные эффекты и меньшее влияние на аппетит. При этом фенестры капилляров в островках поджелудочной железы кажутся достаточно широкими, чтобы обеспечить доступ к этим крупным молекулам [19, 59].

Мыши с глобальным дефицитом ГПП-1P имели нормальную массу тела, и у них не отмечали явных нарушений метаболизма при содержании на стандартной диете *ad libitum*, исключая умеренную гипергликемию при голодании и глюкозной нагрузке. При экспериментальной неспецифической блокаде ГПП-1P, специфической делеции или инактивации ГПП-1P в ЦНС (в том числе только в ядре солитарного тракта – NTS), а также ваготомии у ГПП-1 пропадало гипофагическое действие [7, 58, 60]. Напротив, прямое внутривенное введение подпороговых доз агонистов ГПП-1P в NTS, вентральную тегментальную область (VTA), паравентрикулярное ядро (PVN), латеральное ядро (LH), вентромедиальное ядро (VMH), дорсомедиальное (DMH) прилежащее ядро (NAcc), вентральный гиппокамп и боковую перегородку снижает потребление пищи, что блокируется антагонистом ГПП-1P эксендином (9–39) [58, 61]. Анорексигенный эффект лираглутида притупляется при генетическом удалении ГПП-1P из глутаматергических нейронов, но полностью сохраняется в условиях его удаления из ГАМК-ергических [62].

Введение агонистов ГПП-1P вызывают

активацию нейронов (измеряемую по активации cFos) в паравентрикулярном ядре (PVN), миндалине, *area postrema* (AP), ядре солитарного тракта (NTS), и аркуатном ядре (ARC) [7, 51]. Вызванная ГПП-1P активация нейронов сопровождается усилением фосфорилирования PKA и MAPK с соответствующим снижением активности AMPK (которая повышается при голодании, ингибировании гликолиза и стимулирует потребление пищи). При этом ингибирование активности PKA / MAPK введением Rp-cAMP или UO126 ослабляет эффекты агонистов ГПП-1P [56, 63].

Активация ГПП-1P подавляет различные виды поведения грызунов, которые связаны с вознаграждением – в тесте оперантного поведения, потребления и поиска алкоголя, предпочтения места (Amp-CPP), связанного с введением амфетамина. Этого не наблюдается у мышей с ЦНС-специфической делецией ГПП-1P [57, 64]. Активация ГПП-1P прилежащего ядра (NAcc) снижает потребление пищи за счет снижения вкусовых качеств пищи. Сытые крысы, которым предоставляли выбор между обычной или жирной пищей и вводили эксендин-4, предпочитали обычную пищу [60]. Инъекция эксендина (9–39) в NAcc увеличивает объем съеденной калорийной пищи и повышает частоту облизывания во время первого приема пищи, что является показателем сильной вкусовой привлекательности [51, 57, 58, 65]. Таким образом, агонизм ГПП-1P снижает гомеостатическое и гедоническое питание, и модулирует потребление пищи не только через гипоталамус и задний мозг, но также через передачу сигналов в мезолимбической системе, в которой активация ГПП-1P влияет на поведение, связанное с вознаграждением и восприятием вкуса.

Прямая электростимуляция ядра солитарного тракта (NTS) вызывает глутаматергические возбуждающие постсинаптические токи (EPSC) в Gcg<sup>+</sup> положительных нейронах. Лептин вызывает быструю деполяризацию Gcg<sup>+</sup> нейронов в NTS, что было обнаружено при определении напряжения и тока в цельных клетках горизонтальных или коронарных срезах ствола ГМ, что нарушает его способность напрямую стимулировать центральную секрецию ГПП-1. В Gcg<sup>+</sup> нейронах заднего мозга нет ГПП-1P и они не могут напрямую активироваться ГПП-1. Введение PYY, меланотана II или грелина не стимулировало эти нейроны в изолированных срезах NTS мозга, но они отвечали на стимуляцию лептином, холецистокинином и адреналином [8, 66]. В NTS нейронах секретирующих ГПП-1 была обнаружена экспрессия рецептора лептина. Это может означать, что периферические эндокринные стимулы (например, лептин), подчиняясь этому механизму, могут запускать центральную активацию нейронов NTS, секретирующих ГПП-1.

Холецистокинин-индуцированная активация

нейронов NTS  $G_{cgs}^{+}$  блокируется антагонистом глутаматных рецепторов (DNQX) или ингибированием  $\alpha 1$ -адренергической передачи сигналов [66], эти нейроны воспринимают различные периферические сигналы и, реагируя на них, регулируют энергетический баланс. Постоянная блокада ГПП-1Р в ЦНС или его вирусный нокдаун сопровождается увеличением массы тела крыс, а хомогенетическая стимуляция нейронов  $G_{cgs}^{+}$  наоборот вызвала снижение потребления пищи [67]. Острое хомогенетическое ингибирование этих нейронов не увеличивало потребление пищи, но повышало его после стресс-индуцированной гипофагии [68]. Таким образом, нейроны, продуцирующие глутаматергический ГПП-1 в NTS, активируются рядом периферических сигналов и регулируют многие аспекты пищевого поведения.

#### Влияние ГПП-1 на энергетический гомеостаз

Термогенез без дрожания требует наличия функциональной бурой жировой ткани, поэтому есть основания полагать, что ГПП-1Р вносит вклад в контроль расхода энергии путем регулирования активности бурой жировой ткани через рецепторы в ЦНС, поскольку он экспрессируется в ядрах ГМ, участвующих в контроле метаболизма бурой жировой ткани. Введение ГПП-1 в дорсомедиальное ядро гипоталамуса (DMH) повышало термогенез в бурой жировой ткани, а нарушение локальной экспрессии ГПП-1Р на нейронах DMH крыс приводило к увеличению массы тела, которое сопровождалось снижением выделения тепла бурой жировой тканью [58, 69].

Таким образом, ГПП-1Р ГМ участвуют в контроле расхода энергии, прежде всего регулируя потребление пищи, также регулируя расход энергии. Но исследования этих эффектов ГПП-1 ограничены ввиду низкой проникающей способности через ГЭБ и их отчетливом влиянии на аппетит и моторику ЖКТ, а также особенностями физиологии ГПП-1Р у грызунов.

#### Влияние ГПП-1 на опорожнение желудка

Активация ГПП-1Р приводит к снижению моторики желудка и секреции соляной кислоты, как при периферическом так и при центральном введении. Отмеченный эффект не воспроизводился у мышей нокаутных по ГПП-1Р, а также после ваготомии у людей, а блокирование рецептора к ГПП-1, напротив, приводило к ускорению опорожнения желудка [63]. Однако при длительном введении у агонистов ГПП-1Р снижается влияние на моторику желудка из-за развивающейся тахифилаксии [70].

#### Влияние ГПП-1 на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось

Нейроны ядра солитарного тракта (NTS) участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой оси в ответ на стресс, а передача сигналов ГПП-1Р в ГМ играет неотъемлемую роль в остром ответе ЦНС на стресс. Препроглюкагон-положительные нейроны NTS имеют плотные проекции в область PVN гипоталамуса, где они иннервируют нейроны, высвобождающие кортиколиберин [4, 51, 57, 58]. Также ГПП-1Р экспрессируется в нейронах PVN, которые локализируются совместно с кортиколиберином [71]. Введение ГПП-1 в ЦНС крысам и мышам активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и увеличивает секрецию кортикостерона. У грызунов и людей периферически вводимые агонисты ГПП-1Р временно стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и повышают концентрацию кортикостерона, альдостерона и АКПГ [59]. У мышей с PVN-селективной делецией ГПП-1Р нарушена вызванная стрессом активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что предупреждает вызванную стрессом потерю веса, снижает реакции сердечно-сосудистой системы и выраженность тревоги [71]. Комбинированное введение дексаметазона и эксендина-4 приводит к большему анорексигенному эффекту и снижению массы тела, чем только агониста ГПП-1. Удаление катехоламинов в нейронах заднего мозга введением анти-дофамин- $\beta$ -гидроксилаза-сапорин (DSAP), притупляет способность эксендина-4 повышать секрецию кортикостерона, но потенцируют гипофагический эффект эксендина-4.

#### Влияние ГПП-1 на обучение, память и нейропротекторные эффекты

Рецептор к ГПП-1 экспрессируется в гиппокампе – области ГМ, участвующей в пространственном обучении и памяти. Центральные агонисты ГПП-1Р улучшают некоторые аспекты обучения и памяти в водном лабиринте Морриса и увеличивают латентный период в тесте пассивного избегания. Улучшение обучения и памяти введением ГПП-1 блокируется предварительным введением эксендина (9–39) и отсутствует у мышей, дефицитных по рецептору ГПП-1 [72].

Центральная передача сигналов ГПП-1Р оказывает нейропротективное действие. ГПП-1 и эксендин-4 усиливают дифференцировку и рост нейритов в клетках феохромоцитомы крысы (PC12) и нейробластомы человека SK-N-SH. Эффект агонистов ГПП-1Р блокируется при совместной инкубации клеток PC12 с эксендином (9–39). ГПП-1 и эксендин-4 защищают культивируемые нейроны гиппокампа от апоптоза, индуцированного глутаматом [56, 73]. Время и тяжесть приступов, вызванных системным введением нейротоксина – каиновой кислоты – был выше у мышей, нокаутных по ГПП-1Р, по сравнению с особями дикого типа, и меньше у мышей, которым провели целевое восстановление экспрессии ГПП-1Р в гиппокампе

с использованием аденоассоциированного вируса (AAV).

Нейропротекторные эффекты центрального агонизма ГПП-1Р опосредованы способностью увеличивать образование цАМФ, усиливать активацию PI3-киназы и ERK. Агонизм ГПП-1Р увеличивает уровни цАМФ в культивируемых нейронах гиппокампа и клетках PC12. Фармакологическое ингибирование либо PI3-киназы, либо ERK блокирует стимулирующий эффект ГПП-1 и эксендина-4 в отношении роста аксонов в клетках PC12. В клетках PC12 стимуляция роста аксонов под действием ГПП-1 частично подавляется ингибитором PKA (H89), что указывает на наличие цАМФ-опосредованной активации PI3K и ERK после агонизма ГПП-1Р, и это не полностью зависит от передачи сигналов PKA [56].

Нарушение чувствительности к инсулину может быть причинным фактором нейродегенерации у пациентов с болезнью Хантингтона [74]. Сверхэкспрессия мутантного белка хантинтина нарушает передачу сигналов инсулина и стимулирует апоптоз нейронов в нейрональных клетках SK-N-MC человека, а лираглутид улучшает чувствительность к инсулину и увеличивает жизнеспособность таких клеток по механизмам включающим: уменьшение нейрональной глюкотоксичности, окислительного стресса и агрегации мутантного белка за счет стимуляции AMPK-опосредованной аутофагии [73, 74].

В модели нейродегенерации у крыс ГПП-1 и эксендин-4 уменьшали вызванное иботеновой кислотой истощение холинергических нейронов базального переднего мозга, что выражалось в большей сохранности иммунореактивности холина ацетилтрансферазы этих клеток. Введение агонистов ГПП-1Р в гиппокамп предупреждает нарушение обучения и памяти обусловленного введением амилоида  $\beta$  [75]. Агонисты ГПП-1Р, при введении мышам, снижают прогрессирование болезни Альцгеймера (БА) [76, 77]. При БА транспорт глюкозы через ГЭБ снижается, а 6-месячный прием лираглутида пациентами с БА в значительной степени нивелировало этот процесс [78]. В другом исследовании 12-недельное лечение лираглутидом пациентов с риском БА не влияло на когнитивные процессы, поскольку не было отмечено различий между когортами [79]. Клинические исследования нейропротекторных эффекты агонистов ГПП-1Р при БА продолжаются [80].

Аналоги ГПП-1 показали некоторую эффективность в лечении болезни Паркинсона (БП), которая характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов, что в эксперименте достигается введением дофаминергического нейротоксина МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). У мышей, которым вводили этот токсин, 7-дневная инфузия эксендина-4 в боковой желудочек значительно снижала повреждение дофаминергической

системы и развитие двигательных нарушений [81]. Похожие нейропротекторные эффекты агонистов ГПП-1 отмечены в различных моделях БП [82]. В первичных культурах нейронов, обработанных дофаминергическим токсином 6-гидроксидофамином (6-OHDA), эксендин-4 увеличивал их выживаемость и уровни тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза дофамина [81]. Несколько клинических исследований подтвердили способность агонистов ГПП-1Р улучшать клинические симптомы БП, а также двигательную и когнитивную функции [83].

Введение лираглутида или семаглутида на модели ишемически-реперфузионного поражения ГМ приводило к дозозависимому снижению размера инфаркта до 90% (соответственно и неврологического дефицита через 24 ч) после 90-минутной (умеренной по тяжести ишемии) окклюзии средней мозговой артерии. Однако предварительное введение антагониста ГПП-1Р эксендина (9–39) снижало защитный эффект препаратов, также нейропротективный эффект агонистов ГПП-1 значительно снижался при выборе более тяжелого варианта ишемии – в течение 120 или 180 мин [84].

#### **Влияние ГПП-1 на потребление воды и функцию почек**

У людей ГПП-1Р был идентифицирован в клетках проксимальных канальцев и прегломерулярных сосудах гладкомышечных клетках. ГПП-1 дозозависимо влияет на функцию почек, уменьшая потребление воды, а также стимулируя выделение мочи и натрия (стимуляция проксимального канальцевого натрийуреза) в течение короткого после его интрацеребровентрикулярного или внутрибрюшинного введения. При этом эффект был центрально-опосредованным и не зависел от приема пищи, блокировался эксендином (9–39). ГПП-1 вероятно индуцирует натрийурез и диурез за счет ингибирования натрий-водородного обменника 3 (NHE3), локализованного на щеточной кайме клеток проксимальных канальцев почек. Этот эффект может частично объяснить гипотензивное действие агонистов ГПП-1Р. Посредством модуляции передачи сигналов цАМФ / PKA ГПП-1 влияет на воспаление, включая почки и кровеносные сосуды, вероятно защищая почки от окислительного повреждения [11, 85].

В клинических исследованиях агонисты ГПП-1Р прежде всего способствовали снижению возникновения альбуминурии при отсутствии четких доказательств влияния на тяжелые почечные исходы [11, 19, 85].

#### **Влияние ГПП-1 на костную ткань**

Инкретины помимо гомеостаза глюкозы участвуют в регуляции энергетического процесса ремоделирования кости: ингибируют резорбцию

и стимулируют формирование костной ткани. На существование энтероэндокринно-костной оси указывают накопленные данные о влиянии на частоту остеопороза таких факторов как длительное парентеральное питание, бариатрические операции и наследственное нарушение функции ГИП [30, 86]. У животных, нокаутных по рецепторам к двум инкретинам ГИПР и ГПП-1Р наблюдалось снижение прочности костей и замедление синтеза коллагена [87].

Рецептор ГПП-1 экспрессируется в некоторых линиях остеобластных клеток человека (MG-63 и TE-85), что, однако, не отмечено для линии Saos-2. При этом ГПП-1 повышал жизнеспособность клеток MG-63 и TE-85. Нокаутные по рецептору ГПП-1 мыши страдают остеопенией и имеют повышенную хрупкость скелета. Лираглутид замедлял потерю костной массы у крыс с остеопорозом, вызванным глюкокортикоидами и у крыс с диабетом после овариэктомии. Нужно отметить, что в отличие от людей, у грызунов активация ГПП-1Р в С-клетках щитовидной железы способствует высвобождению кальцитонина, который ингибирует резорбцию кости. Это несколько снижает трансляционный потенциал результатов исследования агонистов ГПП-1Р, полученных на доклиническом этапе [86]. ГПП-2, который секретируется совместно с ГПП-1 также играет существенную роль в функционировании энтероэндокринно-костной оси. Рецептор к ГПП-2Р (ГПП-2Р) широко экспрессируется в остеокластах человека и может регулировать их активность. В клинических исследованиях было показано, что ГПП-2 снижал маркеры резорбции кости у здоровых женщин и женщин в постменопаузе [10, 86].

Больше всего данных в литературе о влиянии ГИП на ремоделирование костной ткани. Он дозозависимо снижал дифференцировку и костную резорбтивную активность мышиных и человеческих остеокластов, а также ингибировал индуцированное паратиреоидным гормоном увеличение резорбции кости. Также ГИП уменьшал апоптоз в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга человека и остеобластных клетках Saos-2. Введение ГИП здоровым людям приводило к снижению уровня С-телопептида коллагена I типа (CTX I) – маркера резорбции костной ткани и повышению уровня N-терминального пропептида проколлагена 1 типа (P1NP) – маркера формирования костного матрикса. Таким образом ГИП может оказывать анаболическое действие на кости в дополнение к ингибированию резорбции костной ткани [86].

ГИП и ГПП-2 являются ключевыми в энтероэндокринно-костной оси регуляторами постпрандиального костного ремоделирования у человека. Их совместное введение здоровым людям приводило к аддитивному снижению резорбции костей, превосходящему эффект каждого гормона

в отдельности. Разрабатываемые коагонисты рецепторов к ГИП и ГПП-2 рассматриваются как перспективный подход для лечения остеопороза [9], но опубликованные в настоящий момент результаты противоречивы. Таким образом, рецепторы ГИП / ГПП-1 / ГПП-2 могут стать перспективными фармакологическими мишенями для профилактики переломов у пациентов с остеопорозом и, возможно, также другими заболеваниями костей, например у больных СД [88].

### Фармакология ГПП-1

В структуре фармацевтического рынка гипогликемических средств на территории РФ агонисты ГПП-1Р в 2016 году занимали 0,09% (27 071) в упаковках и 2,3% (229,3 млн) в рублях, а в 2019 и 2020 годах эти цифры были значительно выше 0,3% (141 541), 4,41% (189 512) и 8,55% (1,5 млрд), 10,56% (2 млрд) соответственно (Рис. 2А, Б). При этом стоимость таких лекарственных препаратов является самой высокой на рынке (Рис. 2В). Необходимо отметить, что в 2016 году на рынке присутствовало только 4 препарата – эксенатид (Баета®, Астра Зенека, Великобритания), ликсисенатид (Ликсумия®, Санофи, Франция), лираглутид (Виктоза® и Саксенда®, Ново Нордиск А/С, Дания), а в 2020 к ним добавились дулаглутид (Трулисити®, Илай Лилли энд Компани, Швейцария), семаглутид (Оземпик®, Ново Нордиск А/С, Дания) и комбинации с аналогами инсулина (дегludeк или гларгин). Учитывая представленные данные (Рис. 2), рынок гипогликемических лекарственных средств содержащих агонисты ГПП-1Р можно считать быстро развивающимся. В настоящее время модификация устойчивых к разрушению агонистов ГПП-1Р идет преимущественно в направлении улучшения параметров фармакокинетики.

### Лекарственные препараты на основе агонистов ГПП-1Р

Эксенатид – синтетический пептид из 39 аминокислот (Рис. 3) (впервые обнаруженный как эксендин-4 в слюне Аризонского ядозуба (*Heloderma suspectum*), первые 30 из которых на 53% гомологичны ГПП-1 млекопитающих, имеет глицин во втором положении аминокислоты на N-конце, который защищает пептид от ДПП-4-опосредованной деградации и инактивации, также они различаются рядом аминокислот в центральном и С-концевом доменах, которые включают Leu10, Lys12, Gln13, Met14, Glu16, Glu17, Tyr19, Arg20, Leu21, Glu24, Lys27, Asn28 и Gly30. С-конец эксендина-4 больше ГПП-1 на 9 аминокислот, что поддерживает вторичную структуру за счет образования триптофановой клетки и повышает селективность в отношении ГПП-1Р [89–91]. Период полувыведения эксендина-4 у крыс составляет 18–41 мин после внутривенного,

125–174 мин после внутривенного и 90–216 мин после подкожного введения, его биодоступность выше чем у ГПП-1 (7–36 амид) и ГПП-1, клиренс из плазмы составляет 4–8 мл/мин. Режим применения составляет 2 раза в сут. В компании Amylin Pharmaceuticals разработана формула эксенатида для введения 1 раз в неделю под торговой маркой Bydureon® (AstraZeneca в продаже с 2012 года). В данном препарате эксенатид включен в состав микросфер с пролонгированным высвобождением, содержащий полимер поли (D, L-лактид-гликолид) 50:50 (37,2 мг на дозу) вместе с сахарозой (0,8 мг на дозу) [6, 90, 92].

На момент внедрения эксенатид был многообещающим средством для терапии СД2, существенным недостатком которого стала необходимость 2 ежедневных инъекций. Поэтому в компании Intarcia Therapeutics разработали устройство ITCA 650 – осмотическая мини-помпа размером со спичку (4×44 мм), подкожно имплантируемая в брюшную стенку и сроком до 6 мес, доставляющая в организм микродозы эксенатида. В 4 клинических исследованиях было показано значимое снижение уровня HbA1c и массы тела, однако в 2017 году FDA отказало в одобрении из-за проблем с производством [6, 90], а в 2021 году FDA повторно отказало в одобрении данного подхода из-за повышенного риска развития сосудистых осложнений СД на применения ITCA 650

VRS 859 (exenatide-XTEN, Versartis Inc., США) представляет собой объединенный протеин, с равномерной и стабильной абсорбцией, содержащий эксенатид и гидрофильный конец из 864 аминокислот (технология XTEN, Amunix Inc), что позволило увеличить период полувыведения с 2,4 до 139 ч у человека и теоретически должно привести к длительному гликемическому контролю [90]. Исследования этого соединения на мышах показали, что после внутривенного введения препарата в дозе 120 нмоль/кг толерантность к глюкозе сохраняется до 48 ч (после введения эксенатида аналогичное улучшение длится до 1 ч). Предполагается, что однократная подкожная доза 100 мг VRS-859 может обеспечить уровень препарата в плазме, достаточный для обеспечения гликемического контроля в течение 1 мес [92].

Эфпегленатид (HM11260C, Лангленатид, LAPS-Exendin, LAPS-Exd4). Эксендин-4 в этом препарате через не пептидный линкер сопряжен с негликозилированным фрагментом Fc человеческого иммуноглобулина (в отличие от дулаглутида, который имеет только один пептидный вариант, слитый с Fc-носителем) для снижения иммуногенного потенциала. Эфпегленатид имеет период полувыведения >150 ч, находится в рамках фазы II и III клинических испытаний (препарат для еженедельного или ежемесячного применения) [90].

В 20-недельном исследовании у пациентов с ожирением без диабета эфпегленатид (4, 6, 8 мг 1 раз в 7 или 14 дней) значительно снижал массу тела (6,2–7,8 кг по сравнению с плацебо – -0,8 кг), серьезные нежелательные явления не наблюдались [6, 51].

Альбенатид (CJC-1134-PC, ConjuChem, США) представляет собой эксендин-4 соединенный с С-концом рекомбинантного человеческого альбумина, образуя особый конъюгированный комплекс (Preformed Conjugate-Drug Affinity Complex, PC-DAC) через линкер с терминалом малеимида, который используется для химической конъюгации с одиночным цистеиновым остатком альбумина. У человека период полувыведения CJC-1134-PC составляет около 8 дней. Результаты клинических исследований еще не обнародованы [6, 31, 92].

Таким образом несмотря на то, что эксенатид был первым зарегистрированным препаратом из группы агонистов ГПП-1Р и его относительно небольшое сходство (в плане аминокислотной последовательности) с человеческим гормоном, он продолжает изучаться и модифицироваться, разрабатываются новые лекарственные формы / комбинации, пролонгирующие, упрощающие его применение и повышающие эффективность.

Ликсисенатид – аналог эксенатида, в котором пролин в положении 38 опущен, а к С-концу добавлены шесть последовательных остатков лизина, фармакокинетические характеристики сопоставимы с эксенатидом. Применяется 1 раз в сут, увеличение частоты приема не повышает эффективность контроля гипергликемии [6, 92]. В России зарегистрирована фиксированная комбинация раствор для подкожного введения ликсисенатид (33 и 50 мкг/мл)+инсулин гларгин (100 ЕД/мл).

Лираглутид создан на нативной последовательности ГПП-1 (7–37) с (консервативной) заменой лизина в положении 28 на аргинин. Аланин во втором положении от N-конца сохраняется, однако лизин в положении 20 связан через спейсер гамма-глутаминовой кислоты с пальмитиновой (C16:0), которая, связываясь с альбумином, делает препарат менее чувствительным к протеолизу ДПП-4. Лираглутид на 97% гомологичен ГПП-1. Модификация молекулы способствовала повышению биодоступности, а период полураспада увеличился до ~ 12 ч. Применяется 1 раз в сут в дозах 0,6–1,8 мг/сут, а в дозе 3 мг/сут лираглутид одобрен для лечения ожирения с 2014 года [92, 93].

Семаглутид является аналогом лираглутида, на 94% гомологичен ГПП-1. Чувствительный к ДПП-4 аланин во втором N-концевом положении в лираглутиде заменяется аминокислотой (Aib), а пальмитиновая (C16:0) жирная моноокислота в лираглутиде заменена на дикарбоновую стеариновую кислоту (C18:0). Эти

химические модификации продлевают период полувыведения семаглутида до 160 ч. Применяется 1 раз в неделю. Высокие дозы семаглутида проходят клинические исследования эффективности при ожирении без СД2. На основе семаглутида создан первый пероральный агонист ГПП-1Р – препарат Ребелсас® (Ново Нордиск А/С, Дания), эффекты которого сопоставимы с агонистами ГПП-1Р, вводимыми подкожно. Для облегчения всасывания в ЖКТ (повышения липофильности) и защиты пептидного препарата от ферментативного разрушения был использован усилитель абсорбции N-(8-[2-гидроксibenzoил]амино)каприлат натрия [89, 93].

Дулаглутид состоит из двух идентичных молекул ГПП-1, слитых дисульфидными связями и которые связаны полипептидной цепью (глицин и серин на основе спейсера) с фрагментом тяжелой цепи (Fc), модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) для снижения иммуногенного потенциала. Фрагменты ГПП-1 дулаглутида на 90% гомологичны нативному (некоторые фрагменты нативного ГПП-1 заменены частями эксендина-4). Глицин во втором N-концевом положении защищает молекулу от инактивации ДПП-4, в то время как глутаминовая кислота в позиции 16 стабилизирует вторичную структуру и улучшает потенцию. Замена глицина в положении 30, наряду с нативным глицином на C-конце ГПП-1 (7–37), служит ведущей последовательностью для спейсера, который закрепляет Fc-фрагменты IgG4. Подобные модификации улучшают биодоступность, замедляют почечный клиренс и снижают иммуногенный потенциал. Применяется 1 раз в неделю [6, 92].

Альбиглутид представляет собой тандем «голова к хвосту» из двух молекул ГПП-1, в котором C-конец первой молекулы слит с N-концом второй. Каждая из двух молекул ГПП-1 имеет замену глицина в фрагментах, чувствительных к ДПП-4. C-конец второго ГПП-1 ковалентно слит с человеческим альбумином, что замедляет почечный клиренс, увеличивая период полувыведения до ~ 120 ч у людей [92]. Применяется 1 раз в неделю.

Таспоглутид (R1583/BIM51077; Hoffmann-La Roche, Швейцария) – длительно действующий аналог человеческого ГПП-1, содержащий аминокислотную кислоту, 10% (Aib 8-35) человеческого ГПП-1 (7–36 амидов) с гомологией к нативному полипептиду 93%. В исследовании фазы III он эффективно снижал HbA1c и массу тела при подкожном еженедельном введении в дозах 10 и 20 мг. Однако такие нежелательные реакции, как тошнота, рвота и аллергические проявления, возникали чаще, чем при приеме эксенатида в дозе 10 мкг 2 раза в сут. Разработка таспоглутида была прекращена в 2010 году [89].

Глимера (Glymera, PB1023, PhaseBio Pharmaceuticals, США) является рекомбинантным

аналогом ГПП-1, полипептидом, состоящим из 636 аминокислот, генетически слитым с физиологически инертным полимерным эластин-подобным пептидом *E. coli*, и вводится подкожно 1 раз в неделю (находится в фазе III клинических исследований). Эффективность введения еженедельных доз (50, 70 и 100 мг) сравнивались с лираглутидом один раз в день и плацебо в исследовании фазы IIb (600 больных СД2, 20 недель). Эффективность введения глимеры уступала лираглутиду [90].

Общими нежелательными реакциями на аналоги ГПП-1 являются тошнота, рвота и диарея. Эти эффекты дозозависимы, и в некоторых случаях воспринимаются, как потенциально полезные, поскольку снижают частоту приема пищи и её количество, тем самым способствуя снижению массы тела. По сравнению с аналогами ГПП-1 короткого действия (такими как эксенатид) пролонгированные реже вызывают тошноту и рвоту, но чаще – диарею [51].

Также в литературе имеется ограниченная информация о разрабатываемых пептидных агонистах ГПП-1Р ZYOG1 (Zyudus Cadila, Индия) и ARI-1732TS (Arisaph Pharmaceuticals, США), исследования которых находятся на соответственно 1 фазе и доклиническом этапе [90].

Согласно имеющейся в Государственном реестре лекарственных средств информации, в России зарегистрированы следующие агонисты ГПП-1Р и их комбинации – МНН (торговое наименование – наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата):

- эксенатид (Баета®, Астра Зенека, Великобритания);
- ликсисенатид+инсулин гларгин (Соликва Солостар®, Санофи Винтроп, Франция);
- лираглутид (Виктоза®/Саксенда® – Ново Нордиск А/С, Дания; Квинлиро® – АО «Биохимик», Россия; Энлигрия® – ООО «Промомед Рус», Россия);
- лираглутид+инсулин деглудек (Сультотай® – Ново Нордиск А/С, Дания);
- дулаглутид (Трулисити® – ООО «Свикс Хэлскеа», Россия);
- семаглутид раствор для подкожного введения; (Оземпик® – Ново Нордиск А/С, Дания; Квинсента® – ООО «Промомед Рус», Россия; Семавик® – ООО «ГЕРОФАРМ», Россия);
- семаглутид таблетки (Ребелсас® – Ново Нордиск А/С, Дания).

В рамках импортозамещения иностранных препаратов российскими аналогами агонисты ГПП-1Р представляют большой интерес для отечественных фармацевтических компаний. Особое внимание привлекает наиболее изученный препарат лираглутид, а также семаглутид – агонист ГПП-1Р с длительным периодом действия [94, 95]. При этом

для лираглутида с учетом относительно небольшого размера пептида и отсутствия у него третичной структуры рассматривается целесообразным производство АФС посредством химического синтеза, что оценивается как высокопроизводительный, масштабируемый и коммерчески жизнеспособный процесс, который может позволить получить продукт высокой чистоты. Результаты сравнительного исследования, полученного таким образом лираглутида (Энлигрия®, раствор для подкожного введения 6 мг/мл, ООО «Промомед РУС», Россия) показали аналогичные с оригинальным препаратом (Саксенда®, раствор для подкожного введения 6 мг/мл, Ново Нордиск А/С, Дания) физико-химические и биологические свойства [94].

### Непептидные агонисты ГПП-1Р

Как было сказано ранее, активация ГПП-1Р эндогенным ГПП-1 требует обширного воздействия на рецепторный комплекс, включая взаимодействие С-конца ГПП-1 с пептидсвязывающей бороздкой N-терминального внеклеточного домена (ECD) рецептора, с последующим сближением и взаимодействием N-конца пептида ГПП-1 с трансмембранным доменом (TMD). Это делает возможным взаимодействие внутриклеточной половины TMD с G-белком, передачу сигнала и в итоге приводит к экзоцитозу инсулинсодержащих везикул. Имитация первоначальных множественных обширных взаимодействий с ECD и TMD рецептора ГПП-1 казалась нереализуемой для непептидных малых молекул, для которых, кроме того, предполагались различные особенности взаимодействий с рецепторным комплексом [20, 22, 23]. Однако в настоящий момент несколько непептидных агонистов находятся на этапе клинических исследований: PF 06882961 (Pfizer, США), TTP-273 (vTv Therapeutics/Huadong Medicine, Китай) и OWL-833 (Chugai / Eli Lilly, США), что указывает на значительные успехи в преодолении этой проблемы [96].

Для непептидных агонистов LY3502790, PF-06882961 и CHU-128 (Рис. 4) характерно специфичное взаимодействие с рецептором ГПП-1: активация сигнальной активности G-белка только в рецепторе ГПП-1 с Trp33 (ECD). Это было неожиданным открытием, поскольку специфичный для приматов Trp33 (ECD) послужил критической точкой при связывании именно малых молекул, но не нативного ГПП-1. Непептидные агонисты индуцируют изменение конформации ГПП-1Р посредством вандер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей Trp33 (ECD) с внеклеточными петлями (ECL) 1 и ECL2 вместо прямого взаимодействия пептида с ECL2 [96]. TTP-273 имеет уникальные кинетические и сигнальные свойства и имеет отличный способ связывания по сравнению с ГПП-1 [97].

TTP273 (компания Transtech Pharmaceuticals (TTP), позже переименованная в vTv Therapeutics, США) разрабатывается в качестве перорального агониста ГПП-1Р с периодом полувыведения около 6 ч. Его 2-недельное введение вызывало выраженное дозозависимое снижение уровня гликемии, артериального давления (систолическое на 8 мм рт.ст., плацебо – 2 мм рт.ст., диастолическое до 5 мм рт.ст., плацебо – 1 мм рт.ст.), уровня триглицеридов (на 2,8 ммоль/л по сравнению с плацебо 1,7 ммоль/л) и массы тела: на 2 кг по сравнению с плацебо – 0,6 кг. В 12-недельном многоцентровом исследовании пациенты с СД2, получающие метформин, дополнительно получали TTP273 (150 мг 1 или 2 раза в сут) либо плацебо. На фоне приема TTP273 отмечались следующие плацебо-скорректированные показатели: HbA1c –0,86 и –0,71% соответственно (плацебо – HbA1c +0,15%). Снижение веса наблюдалось в среднем на 0,9 и 0,6 кг при приеме TTP273 1 и 2 раза в день, соответственно. В исследовании 2 под названием LOGRA (allosteric Oral Glp1 Receptor Agonist) оценивалась безопасность и эффективность TTP273 у пациентов с СД2 на стабильной дозе метформина, однако результаты пока не опубликованы. TT-OAD2 – более слабый аналог TTP273 от этого же разработчика с медленной кинетикой, но раскрытой структурой. В клетках HEK293 (с высокой плотностью ГПП-1Р) соединение влияет на цАМФ без рекрутирования  $\beta$ -аррестина-1 [20, 90, 97, 98].

Соединения RGT1383 является полным агонистом ГПП-1Р, сопоставимо с ГПП-1 повышает цАМФ со значением  $EC_{50}$  около 0,2 нмоль/л и частичным агонистом рекрутирования  $\beta$ -аррестина на уровне ~ 30%. RGT1383 связывается с ортостерическим связывающим карманом благодаря внутреннему движению внеклеточной петли ECL3 и внеклеточного конца TM7. Кроме того, Trp33 внеклеточного N-концевого домена (ECD) играет критическую роль в связывании RGT1383 с человеческим рецептором ГПП-1 [20, 97].

Дануглипрон (PF-06882961, Pfizer Inc., США) представитель серии производных пиримидина, которое в исследованиях *in vitro* проявляет агонизм к ГПП-1Р выше, чем у некоторых близкородственных пептидов (эксендин-4, лираглутид и эндогенный оксинтомодулин). PF-06882961 повышает продукцию цАМФ ( $EC_{50}$ =13 нМ) и частично увеличивает уровень  $Ca^{2+}$ , привлечение pERK1/2 и  $\beta$ -аррестина. Сайты связывания для PF-06882961 и LY3502970 или CHU-128 в значительной степени перекрываются, хотя каждый из них занимает различное положение. Это существенное перекрытие объясняет видоспецифичность соединений PF-06882961 и LY3502970 [99]. Орфорглипрон LY3502970 (OWL833, Chuai Pharmaceutical, Япония и Eli Lilly, США) – это непептидный частичный агонист ГПП-1Р для

перорального применения. В исследованиях эффективности пероральное введение этого соединения снижало уровень глюкозы у гуманизированных мышей, трансгенных по ГПП-1Р, а также к инсулинозависимому и гипофагическому эффектам у нечеловекообразных приматов, на уровне сопоставимом с эксенатидом [20, 22]. Анализ семи рандомизированных контролируемых исследований орфорглипрона и дануглипрона показал значительное снижение массы тела и уровня HbA1c с низким риском развития гипогликемии, однако высокая частота (более 50%) желудочно-кишечных нежелательных явлений (тошнота и рвота) может существенно ограничить перспективы подобных препаратов [100].

Одними из первых описанных не пептидных агонистов ГПП-1Р представляют собой замещенные циклобутановые соединения, примером которых является соединения Voc5 (полный агонист) и S4P (частичный агонист). Эти соединения не активируют клетки без рецепторов ГПП-1 или клетки, экспрессирующие рецепторы глюкагона (GcgR) или рецепторы ГПП-2, их агонизм блокируется эксендином (9–39). Несмотря на высокую степень имитации эффектов пептидных агонистов ГПП-1Р соединение Voc5 и его более активное производное не получили дальнейшего развития в качестве пероральных лекарственных препаратов [20].

Алlostерические модуляторы ГПП-1Р разрабатываются в качестве лекарственных препаратов, которые, связываясь с различными алlostерическими центрами рецептора, могут обеспечить усиление действия эндогенных пептидных агонистов рецептора ГПП-1 (Рис. 5). Первые соединения, проявляющие подобную фармакологическую активность, были разработаны в компании Ново Нордиск (на основе хиноксалинов). Соединение, синтезированное данной компанией, является полным и высокоселективным агонистом ГПП-1Р, эффект отсутствует у животных нокаутных по целевому рецептору), увеличивает аффинность связывания ГПП-1 с рецептором, но не его активность. Обозначенное соединение менее активно чем ГПП-1, эксенатид или лираглутид стимулирует секрецию инсулина клетками BRIN-BD11. Производные хиноксалина требуют оптимизации с целью повышения химической стабильности и фармакокинетики. Аналог 2-тио-хиноксалина – соединение DA-15864 увеличивает стимулированную глюкозой секрецию инсулина и действует синергично с ГПП-1, значительно повышая пиковый уровень инсулина в плазме. Также сообщается, что совместное применение алlostерических модуляторов на основе хиноксалина с эксендином-4 оказывает выраженное нейропротекторное действие, которое было опосредовано стимуляцией ГПП-1Р через сигнальный путь цАМФ-РКА-CREB [20].

Фармацевтическая компания Domain Therapeutics разработала серию кверцетин-подобных флавоноидов (флавоны, изофлавоны и катехины), являющихся алlostерическими модуляторами ГПП-1Р [20], но не получивших развития в качестве лекарственных препаратов.

В компании Eli Lilly (США) выпустили ряд агонистов и положительных алlostерических модуляторов ГПП-1Р на основе пиримидина, которые оптимизированы для повышения сродства к ГПП-1Р и эффективности неактивного ГПП-1 (9–36) – основного метаболита ГПП-1(7-36). Активность ВЕТР не блокируется эксендином-4 (9–39); в исследованиях *in vivo* соединение стимулирует секрецию инсулина у крыс и секрецию инсулина, стимулируемую окситомодулином, что свидетельствует о его способности инициировать предвзятую передачу сигналов через окситомодулин-опосредованные ГПП-1Р. Исследования конкурентного связывания показали, что LSN3160440 совместно модулирует аффинность связывания и эффективность ГПП-1 (9–36) для активации рецептора ГПП-1. Соединение LSN3160440 в исследованиях *in vitro* и *in vivo* усиливало активность и повышало эффективность ГПП-1 (9–36) в отношении активации его рецептора. Совместное добавление LSN3160440 и ГПП-1 (9–36) к изолированным β-клеткам мышей или введение крысам Wistar значительно увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина (на уровне сопоставимом с ГПП-1). Данное соединение является единственным зарегистрированным алlostерическим модулятором рецептора, который одновременно взаимодействует как с ортостерическим лигандом, так и с рецептором [20, 101].

Malik F. и соавт. разработали инновационную систему высокопроизводительного скрининга с помощью которой были выявлены соединения VU00056556 и VU0109197 с общим ядром карбоксилата гексагидрохинолона и которые взаимодействовали с ГПП-1Р более плотно, чем нативный ГПП-1. После определения соединения лидера произвели оптимизацию его структуры, что привело к созданию VU0453379, которое оказывает предвзятый агонизм ГПП-1Р (высокоселективный агонист) и слабо влияет на рекрутирование β-аррестина, с приемлемыми метаболическим и фармакокинетическим профилем. Это соединение является первым из тех, которые преодолевают ГЭБ, что может быть важным для разработки центральных агонистов ГПП-1Р [20].

Соединения HIT-465 и HIT-736 (их структура не раскрывается) отличаются высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения и являются предвзятыми модуляторами ГПП-1Р, но сайт алlostерического связывания отличается от такового для соединения, разработанного компанией Ново Нордиск А/С [20].

Спиртовые экстракты из семян пажитника (*Trigonella foenum-graecum* L.) усиливают передачу сигналов ГПП-1, а их фракционирование и очистка привели к выделению соединения N55 (N-линолеоил-2-амино-γ-бутиролактон). В исследованиях *in vitro* это соединение способствует накоплению ГПП-1-зависимого цАМФ и дозозависимому эндоцитозу рецепторов ГПП-1. Соединение N55 обладает уникальным механизмом действия – вместо связывания с аллостерическим сайтом ГПП-1R, подобно другим известным модуляторам, N55 напрямую связывается с ГПП-1(7–36)NH<sub>2</sub>. Связывание N55 с ГПП-1 может индуцировать конформационные изменения в ГПП-1(7–36)NH<sub>2</sub>, таким образом замедляя его расщепление и воздействие трипсина. Следовательно, N55 представляет собой новый класс аллостерических модуляторов ГПП-1R, и подобное воздействие на ГПП-1 может быть потенциальным для управления активностью этого рецептора [20, 102].

Группа ученых из Sanofi-Aventis Deutschland GmbH разработали соединение N14 на основе 3,4,5,6-тетрагидро-1Н-1,5-эпиминоазино[4,5-*b*]индола, которое является наиболее мощным нековалентным аллостерическим модулятором ГПП-1R, стимулирует секрецию инсулина, обладает приемлемыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками [20].

Все известные непептидные агонисты ГПП-1R связываются с ним преимущественно в спиральном пучке рецептора с карманом связывания, перекрывающимся с карманом для ГПП-1 способом, который либо аналогичен ему, либо отличается вовсе. Множественные активные конформации ГПП-1R обуславливают разную эффективность и предвзятый агонизм веществ. Сайты аллостерического связывания ГПП-1R расположены в нескольких местах во всех его структурах – на самом пептиде ГПП-1, внутри- и внеклеточных областях, а аллостерические модуляторы влияют на аффинность и эффективность ортостерических лигандов.

#### Комбинированная терапия на основе ГПП-1

В настоящее время применяются комбинированные формы с инсулином деглудек (Сультотай®, Ново Нордиск А/С, Дания) или гларгин (Соликва СолоСтар®, Санофи, Франция). Создание подобных комбинаций логично и объяснимо с точки зрения повышения эффективности гипогликемической терапии (за счет синергии в действии инсулина и агонистов ГПП-1R) и маркетинга (расширение продуктового портфеля за счёт объединения двух препаратов компании в один). Комбинирование аналогов ГПП-1R с базальным инсулином по сравнению с монотерапией быстрее и значительно снижают HbA1c [103].

Различные подходы к комбинированию агонистов ГПП-1R включают – комбинацию с амилином, глюкагоном [104], лептином, кальцитонином лосося, РYY, холецистокинин, агонистами рецепторов меланокортина-4 (MC4R) [105], различными аналогами инсулина [103], адреномедуллином [107] и агонистами β3-адренергического рецептора [108], агонистами / антагонистами каннабиноидного рецептора 1 (CB1) [109] и агонистами рецептора желчной кислоты (фарнезоид-х (FXR), NR1H4) [110].

#### Мультитаргетные молекулы на основе ГПП-1

Создание мультитаргетных молекул, которые будут взаимодействовать с несколькими рецепторами потенциально более привлекательно, чем монотерапия или комбинация отдельных препаратов по нескольким причинам. Во-первых, получить регистрационное удостоверение на молекулу проще, чем на комбинацию. Во-вторых, каждое вещество комбинации имеет уникальные фармакокинетические профили, которые уравниваются при слиянии молекул, ограничивая межиндивидуальную вариабельность метаболизма и фармакокинетического взаимодействия отдельных структур. В то же время активность одной молекулы постоянна, а в комбинации её можно титровать, изменяя соотношение компонентов в смеси, что особенно важно, если один из них имеет узкое терапевтическое окно.

Возможность использования глюкагона в составе многофункциональной молекулы, оказывающей гипогликемическое действие, изначально не рассматривалась, но его катаболические свойства (снижение уровня липидов) представляются заманчивыми, особенно если удастся снизить его гипергликемическое действие. Одним из возможных кандидатов, препятствующих или компенсирующих контринсулярное действие глюкагона является ГПП-1, в то же время оказывая весь спектр свойственных этому гормону эффектов. Так, совместное введение ГПП-1 и глюкагона приводило к уменьшению потребления пищи и увеличению расхода энергии. Длительное введение селективных моноагонистов в виде комбинаций приматам с ожирением вызывало большее снижение массы тела по сравнению с применением этих препаратов по отдельности [111].

Структурное сходство ГПП-1 с глюкагоном позволяет интегрировать их фармакологические эффекты путем объединения в одной молекуле. Доклинические исследования коагонистов ГПП-1 / глюкагона подтвердили целесообразность данного подхода, что привело к созданию большого количества подобных молекул (на основе глюкагона, оксинтомодулина и др.), которые в настоящее время проходят клинические испытания. Наиболее заметными являются соединения SAR425899 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) и MEDI0382 (AstraZeneca) клинические испытания, которых

дали многообещающие результаты в отношении их эффективности снижения гипергликемии и массы тела. Также было установлено, что соединение SAR425899 дозозависимо вызывает тяжелые побочные эффекты со стороны ЖКТ, что может ограничить его применение, в отношении соединения MEDI0382. Исследования этих двух соединений продолжаются [92, 104, 112].

Компания Ново Нордиск А/С разработала несколько длительно действующих двойных агонистов (NN1177, NN1151, NN1359), которые различаются сродством к рецепторам ГПП-1 и глюкагона. Эти соединения успешно прошли доклинические испытания, но при их проведении было обнаружено несколько системных проблем, которые возникли из-за видоспецифичности и количества соответствующих рецепторов, что осложняет оптимальный выбор соотношения активности в отношении ГПП-1 / глюкагона в подобных соединениях. Фармакодинамические эффекты коагонистов различаются у разных видов, зависят от экспозиции соединения и продолжительности исследования (развитие толерантности), что усложняет идентификацию оптимально сбалансированного клинического кандидата [104, 113].

Соединение GUB06-046 является коагонистом к рецептору секретина (SCTR) и ГПП-1, его применение значительно снижает массу тела, повышает утилизацию глюкозы и увеличивают массу  $\beta$ -клеток [114].

Создание мономолекулярных агонистов ГПП-1 и ГИП целесообразно с точки зрения усиления инсулинотропных эффектов. Также ГИП принимает участие в регуляции ремоделирования костной ткани и имеет терапевтический потенциал при остеопорозе. Вопрос о терапевтической ценности стимуляции или ингибирования рецепторов к ГИП остается открытым поскольку у пациентов с СД2 снижается чувствительность тканей к ГИП, которая может восстанавливаться на фоне нормализации гликемии [51, 104, 115].

Тирзепатид (LY3298176) – экспериментальный аналог ГИП и представляет собой линейный полипептид из 39 аминокислот. Часть жирной двухосновной кислоты (эйкозандиовая кислота) связана через глутаминовую кислоту две единицы (2-(2-аминоэтоксид)этоксид)уксусной кислоты к боковой цепи остатка лизина. Такое расположение обеспечивает гораздо более длительный период полураспада, увеличивая время между дозами из-за его высокого сродства к альбумину. Препарат вводят еженедельно подкожно. В 2021 году завершились испытания фазы 3 по всему миру. Тирзепатид имеет большее сродство к рецепторам ГИП, чем к рецепторам ГПП-1, что вызывает большее снижение гипергликемии по сравнению с селективными

агонистами ГПП-1Р. Тирзепатид имитирует действия природного ГИП, в отношении рецептора ГПП-1 стимулирует повышение цАМФ, но не  $\beta$ -аррестина, также он увеличивает уровни адипонектина, адипокина, участвующего в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, с максимальным увеличением на 26% (доза 10 мг) от исходного уровня через 26 недель [93].

В мае 2022 года FDA одобрило инъекционный препарат Mounjaro™ (тирзепатид, Eli Lilly and Company, США) для приема 1 раз в неделю (в шести дозировках: 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5 и 15 мг) в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с СД2. Это первый и единственный одобренный FDA агонист рецепторов ГИП и ГПП-1, эффективность и безопасность которого была доказана в рамках программы SURPASS. Эффекты препарата сравнивали с семаглутидом для инъекций 1 мг, инсулином гларгин и инсулином деглудек. Была оценена эффективность препарата в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг, применяемого отдельно или в сочетании с метформином, ингибиторами SGLT2, производными сульфонилмочевины и инсулином гларгин. В одном из исследований программы SURPASS (SURPASS-4, NCT03730662) по сравнению с исходным уровнем HbA1c (8,5%), препарат снизил его в среднем на 2,1% (5 мг), 2,3% (10 мг) и 2,4% (15 мг) по сравнению с 1,4% для инсулина гларгин. Также он уменьшил вес пациентов с исходного в 90,3 кг в среднем на 6,4 (5 мг), 9 (10 мг) и 10,4 кг (15 мг) по сравнению с увеличением на 1,8 кг для инсулина гларгин [112, 116].

Основываясь на обнадеживающей эффективности коагонистов ГПП-1 / глюкагона и ГПП-1 / ГИП, было сделано предположение, что одна молекула с тройным агонизмом ко всем трем из этих рецепторов, может обеспечить большую эффективность, чем соответствующие коагонисты. В подобной молекуле фрагмент глюкагона отвечает за модуляцию обмена липидов [104, 106], фрагменты ГПП-1 и ГИП компенсируют гипергликемическое действие глюкагона, оказывают инсулинотропное действие и совместно способствуют снижению массы тела. Мономерный пептид проявляет тройной агонизм в отношении рецепторов ГПП-1, ГИП и Gcg, который более выраженно, чем соответствующие коагонисты и моноагонисты в доклинических исследованиях снижают массу тела [105]. Клинические исследования подобных лекарственных средств продолжаются.

Ретатрутид (LY3437943) является агонистом ГПП-1, ГИП и рецепторов глюкагона. В рамках проведения II фазы клинических исследований у пациентов с индексом массы тела более 30 наблюдалось снижение массы тела на 17,5% через 24 недели лечения и на 24,2% через 48 недель, что указывает

на существенный потенциал тройных агонистов при лечении избыточной массы тела [117].

Альтернативной получения химерных или гибридизированных пептидов с перемешанными последовательностями являются слитые молекулы или конъюгаты. Как отмечалось выше, сходство последовательностей семейства пептидов проглюкагона и структур их рецепторов делает возможным конструирование химерных пептидов с агонизмом по множеству рецепторов размерами сопоставимыми с нативными пептидами. В частности, уже опубликованы результаты исследований соединений, полученных слиянием молекулы ГПП-1 с гастрином, амилином, холецистокинином, FGF21 и ингибирующими антителами против PCSK9. Молекула ГПП-1 /гастрин (активны также в отношении родственного кишечного гормона ксенина) обладает потенциалом для восстановления  $\beta$ -клеток [118]. Молекула ГПП-1 /амилин и ГПП-1 / холецистокинин значительно снижают потребление пищи и уровень глюкозы в крови [104]. Слияние ГПП-1 с FGF21 или ГПП-1 с анти-PCSK9 привело к более выраженной (чем после применения агонистов ГПП-1Р) нормализации дислипидемии и массы тела [119]. В клинических исследованиях фазы I лечение пациентов с избыточным весом и ожирением препаратом на основе ГПП-1 /anti-PCSK9 снижал уровень холестерина ЛПНП, но не улучшал метаболизм глюкозы [120].

Несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований различных конъюгатов ГПП-1, необходимо установление клеточных механизмов реализации их эффектов, параметров фармакокинетики и совместимости /надежности трансляции данных в клиническую практику.

Подходы к созданию агонистов ГПП-1Р и их эффекты отображены на рисунке 6.

### Стимуляторы секреции эндогенного ГПП-1

Помимо обозначенных выше фармакологических подходов к воздействию на рецептор ГПП-1, ведущие фармацевтические компании пытаются реализовать возможность повышения секреции инкретинов энтероэндокринными клетками кишечника путем стимулирования особой группы локализованных на них рецепторов. В нормальных условиях их физиологическими активаторами являются СЖК, поступающие с пищей или образующиеся в результате ферментации пищевых волокон под действием микробиоты кишечника. Эти рецепторы (GPR40, GPR41, GPR43, GPR119 и GPR120) были открыты при реализации проекта «геном человека», а в последующем была установлена их значимая роль в регуляции биосинтеза инкретинов и углеводном обмене. Активация рецепторов GPR40 помимо инкретинопосредованных эффектов оказывает гепато- и нейропротекторное действие, GPR41 и GPR43 влияет на метаболизм лептина,

дифференцировку адипоцитов нервную и иммунную системы [35, 36], метаболические и плейотропные эффекты агонистов GPR119 [35, 37] и GPR120 активно изучаются [26, 27, 30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пептид, обнаруженный благодаря своей способности стимулировать секрецию инсулина, эволюционировал в класс лекарств с выраженной эффективностью в отношении прогрессирования диабета и избыточного веса /ожирения. Общепринятое описание его роли таково: ГПП-1 высвобождается из кишечника в кровоток после приема пищи, чтобы усилить секрецию инсулина и подавить секрецию глюкагона для эффективной утилизации поступающей из кишечника глюкозы и снижения гликемии к нормальным значениям (инкретиновый эффект), также ГПП-1 воздействует на афферентные нейроны блуждающего нерва и/или напрямую на ГМ для подавления аппетита и формирования насыщения. Помимо этого, широкое распространение рецептора к ГПП-1 в различных тканях и органах, его связь с внутриклеточными сигнальными каскадами, направленными на запуск энергозатратных анаболических процессов, обеспечивает кардио-, эндотелио- и нейропротективные эффекты ГПП-1, несвязанные с его гипогликемическим действием. Применение более сильных синтетических агонистов ГПП-1Р позволило выявить значительный терапевтический потенциал этих плейотропных свойств ГПП-1 с подтверждением в клинических исследованиях. Агонисты ГПП-1Р это класс лекарственных препаратов назначения, которых обеспечивает не только надежный гликемический контроль и снижение массы тела пациентов, но и сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений СД. Агонисты ГПП-1 стимулируют биосинтез инсулина и пролиферацию  $\beta$ -клеток, а также ингибируют их апоптоз. Инкретиноподобные препараты хорошо переносятся, а самыми распространенным побочным эффектом этого класса является тошнота, что связано с центральным влиянием ГПП-1 на тонус желудка.

Помимо описанных примеров, продолжается разработка новых инкретиномиметиков: агонисты ГПП-1Р (VRS 859, эфегленатид, CJC-1134-PC, таспоглутид, глимера, TPO54, ZYOG1, ARI-1732TS), в том числе не пептидной природы (LY3502970, CHU-128, Voc5, S4P, TT-OAD2, RGT1383, PF06882961), аллостерические модуляторы рецептора (DA-15864, BETP, LSN3160440, VU00056556, VU0109197), новые комбинации (с лептином, кальцитонином лосося, PYY, холецистокинином, аналогами инсулина, аденомедуллином, агонистами  $\beta$ 3-адренергического рецептора, агонистами /антагонистами каннабиноидного

рецептора 1 (CB1), агонистами MC4R и агонистами NR1H4), молекулы на основе агонистов ГПП-1P с мультитаргетным механизмом действия (SAR425899, MEDI0382, GUB06-046, Тирзепатид), в том числе в виде конъюгатов с другими белками (гастроном, амилином, холецистокинином, FGF21 и ингибирующими антителами против PCSK9).

Агонисты ГПП-1P последовательно увеличивают своё присутствие на российском фармацевтическом рынке. Так, их доля с 2016 по 2020 год возросла с 0,09 до 0,41 % или с 2,3 до 10,56% от реализованных гипогликемических средств всех групп в натуральном

(упаковки) и стоимостном (рубли) выражении соответственно. Доминирующее положение занимает фармацевтическая компания Дании, в продуктовой портфеле которой на 2020 год отмечается 5 позиций, что позволяет этой компании занимать более 50% рынка в натуральном выражении и почти 70% в стоимостном.

Таким образом, агонисты ГПП-1P представляют собой не только класс эффективных и безопасных лекарственных средств для терапии СД2 и ожирения, но и стремительно развивающихся по самым передовым направлениям фармации.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках гранта РНФ (проект № 20-75-10013).

### ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин – идея и планирование структуры работы, оформление графического материала, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, В.Б. Сапарова, К.Н. Корянова, А.Н. Чумаченко, О.В. Иванова, Е.В. Павлова – сбор материала и написание черновика рукописи; Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов – сбор материала и редактирование финальной версии рукописи; М.А. Джавахян, А.В. Заборовский, И.И. Макаренко, Р.В. Драй, В.И. Петров – консультации по узкоспециализированным вопросам, утверждение финальной версии рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокришева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Склиник И.А., Шестакова Е.А. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1S. – С. 1–148. DOI: 10.14341/DM12802
2. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M., Chandrasekaran S., DeFronzo R.A., Einhorn D., Galindo R.J., Gardner T.W., Garg R., Garvey W.T., Hirsch I.B., Hurley D.L., Izuora K., Kosiborod M., Olson D., Patel S.B., Pop-Busui R., Sadhu A.R., Samson S.L., Stec C., Tamborlane W.V. Jr, Tuttle K.R., Twining C., Vella A., Vellanki P., Weber S.L. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update // Endocr Pract. – 2022. – Vol. 28, No. 10. – P. 923–1049. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.08.002
3. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions // Ann Transl Med. – 2018. – Vol. 6, No. 7. – P. 131. DOI: 10.21037/atm.2018.02.24
4. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R., Fritsche A., Gribble F., Grill H.J., Habener J.F., Holst J.J., Langhans W., Meier J.J., Nauck M.A., Perez-Tilve D., Pocai A., Reimann F., Sandoval D.A., Schwartz T.W., Seeley R.J., Stemmer K., Tang-Christensen M., Woods S.C., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // Mol Metab. – 2019. – Vol. 30. – P. 72–130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
5. Holst J.J. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 260. DOI: 10.3389/fendo.2019.00260
6. Sharma D., Verma S., Vaidya S., Kalia K., Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 108. – P. 952–962. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.088
7. Brierley D.I., de Lartigue G. Reappraising the role of the vagus nerve in GLP-1-mediated regulation of eating // Br J Pharmacol. – 2022. – Vol. 179, No. 4. – P. 584–599. DOI: 10.1111/bph.15603
8. Singh I., Wang L., Xia B., Liu J., Tahiri A., El Ouaamari A., Wheeler M.B., Pang Z.P. Activation of arcuate nucleus glucagon-like peptide-1 receptor-expressing neurons suppresses food intake // Cell Biosci. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 178. DOI: 10.1186/s13578-022-00914-3
9. Gabe M.B.N., Skov-Jepesen K., Gasbjerg L.S., Schiellerup S.P., Martinussen C., Gadgaard S., Boer G.A., Oeke J., Torz L.J., Veedfald S., Svane M.S., Bojsen-

- Møller K.N., Madsbad S., Holst J.J., Hartmann B., Rosenkilde M.M. GIP and GLP-2 together improve bone turnover in humans supporting GIPR-GLP-2R co-agonists as future osteoporosis treatment // *Pharmacol Res.* – 2022. – Vol. 176. – P. 106058. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106058
10. Henriksen D.B., Alexandersen P., Hartmann B., Adrian C.L., Byrjalsen I., Bone H.G., Holst J.J., Christiansen C. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD // *Bone.* – 2009. – Vol. 45, No. 5. – P. 833–842. DOI: 10.1016/j.bone.2009.07.008
  11. Greco E.V., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, No. 6. – P. 233. DOI: 10.3390/medicina55060233
  12. Zhao X., Wang M., Wen Z., Lu Z., Cui L., Fu C., Xue H., Liu Y., Zhang Y. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 721135. DOI: 10.3389/fendo.2021.721135
  13. Whalley N.M., Pritchard L.E., Smith D.M., White A. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic  $\alpha$ -cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on  $\beta$ -cells? // *J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 211, No. 1. – P. 99–106. DOI: 10.1530/JOE-11-0094
  14. Wideman R.D., Yu I.L., Webber T.D., Verchere C.B., Johnson J.D., Cheung A.T., Kieffer T.J. Improving function and survival of pancreatic islets by endogenous production of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103, No. 36. – P. 13468–13473. DOI: 10.1073/pnas.0600655103
  15. Jun L.S., Millican R.L., Hawkins E.D., Konkol D.L., Showalter A.D., Christe M.E., Michael M.D., Sloop K.W. Absence of glucagon and insulin action reveals a role for the GLP-1 receptor in endogenous glucose production // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64, No. 3. – P. 819–827. DOI: 10.2337/db14-1052
  16. Capozzi M.E., Svendsen B., Encisco S.E., Lewandowski S.L., Martin M.D., Lin H., Jaffe J.L., Coch R.W., Haldeman J.M., MacDonald P.E., Merrins M.J., D'Alessio D.A., Campbell J.E.  $\beta$  Cell tone is defined by proglucagon peptides through cAMP signaling // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4, No. 5. – P. e126742. DOI: 10.1172/jci.insight.126742
  17. Zhao F., Zhou Q., Cong Z., Hang K., Zou X., Zhang C., Chen Y., Dai A., Liang A., Ming Q., Wang M., Chen L.N., Xu P., Chang R., Feng W., Xia T., Zhang Y., Wu B., Yang D., Zhao L., Xu H.E., Wang M.W. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors // *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13, No. 1. – P. 1057. DOI: 10.1038/s41467-022-28683-0
  18. Svendsen B., Larsen O., Gabe M.B.N., Christiansen C.B., Rosenkilde M.M., Drucker D.J., Holst J.J. Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling // *Cell Rep.* – 2018. – Vol. 25, No. 5. – P. 1127–1134.e2. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.018
  19. Holst J.J. Glucagon-like peptide-1: Are its roles as endogenous hormone and therapeutic wizard congruent? // *J Intern Med.* – 2022. – Vol. 291, No. 5. – P. 557–573. DOI: 10.1111/joim.13433
  20. Malik F., Li Z. Non-peptide agonists and positive allosteric modulators of glucagon-like peptide-1 receptors: Alternative approaches for treatment of Type 2 diabetes // *Br J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 179, No. 4. – P. 511–525. DOI: 10.1111/bph.15446
  21. McLean B.A., Wong C.K., Campbell J.E., Hodson D.J., Trapp S., Drucker D.J. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation // *Endocr Rev.* – 2021. – Vol. 42, No. 2. – P. 101–132. DOI: 10.1210/edrv/bnaa032
  22. Choe H.J., Cho Y.M. Peptidyl and Non-Peptidyl Oral Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2021. – Vol. 36, No. 1. – P. 22–29. DOI: 10.3803/EnM.2021.102
  23. Kawai T., Sun B., Yoshino H., Feng D., Suzuki Y., Fukazawa M., Nagao S., Wainscott D.B., Showalter A.D., Droz B.A., Kobilka T.S., Coghlan M.P., Willard F.S., Kawabe Y., Kobilka B.K., Sloop K.W. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, No. 47. – P. 29959–29967. DOI: 10.1073/pnas.2014879117
  24. Pyke C., Heller R.S., Kirk R.K., Ørskov C., Reedtz-Runge S., Kastrup P., Hvelplund A., Bardram L., Calatayud D., Knudsen L.B. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155, No. 4. – P. 1280–1290. DOI: 10.1210/en.2013-1934
  25. Richards P., Parker H.E., Adriaenssens A.E., Hodgson J.M., Cork S.C., Trapp S., Gribble F.M., Reimann F. Identification and characterization of GLP-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63, No. 4. – P. 1224–1233. DOI: 10.2337/db13-1440
  26. Hjørne A.P., Modvig I.M., Holst J.J. The Sensory Mechanisms of Nutrient-Induced GLP-1 Secretion // *Metabolites.* – 2022. – Vol. 12, No. 5. – P. 420. DOI: 10.3390/metabo12050420
  27. Mayendraraj A., Rosenkilde M.M., Gasbjerg L.S. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells – a review of receptor interactions and co-stimulation // *Peptides.* – 2022. – Vol. 151. – P. 170749. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170749
  28. Wootten D., Reynolds C.A., Smith K.J., Mobarec J.C., Koole C., Savage E.E., Pabreja K., Simms J., Sridhar R., Furness S.G.B., Liu M., Thompson P.E., Miller L.J., Christopoulos A., Sexton P.M. The Extracellular Surface of the GLP-1 Receptor Is a Molecular Trigger for Biased Agonism // *Cell.* – 2016. – Vol. 165, No. 7. – P. 1632–1643. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.023
  29. Spreckley E., Murphy K.G. The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of Appetite // *Front Nutr.* – 2015. – Vol. 2. – P. 23. DOI: 10.3389/fnut.2015.00023
  30. Wang X., Liu H., Chen J., Li Y., Qu S. Multiple Factors Related to the Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 // *Int J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 651757. DOI: 10.1155/2015/651757
  31. Alavi S.E., Cabot P.J., Moyle P.M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Strategies To Improve Their Efficiency // *Mol Pharm.* – 2019. – Vol. 16, No. 6. – P. 2278–2295. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00308
  32. Eriksson L., Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction – beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2015. – Vol. 117, No. 1. – P. 15–25. DOI: 10.1111/bcpt.12402
  33. Calanna S., Christensen M., Holst J.J., Laferrère B., Glud L.L., Vilsbøll T., Knop F.K. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies // *Diabetologia.* – 2013. – Vol. 56, No. 5. – P. 965–972. DOI: 10.1007/s00125-013-2841-0

34. Kuhre R.E., Frost C.R., Svendsen B., Holst J.J. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, No. 2. – P. 370–382. DOI: 10.2337/db14-0807
35. Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Kurkin D.V., Logvinova E.O., Bakulin D.A., Volotova E.V., Borodin D.D. Structure and biological activity of endogenous and synthetic agonists of GPR119 // *Russian Chemical Reviews*. – 2018. – Vol. 87, No. 2. – P. 151–166. DOI: 10.1070/rcr4737
36. Тюреньков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А. Роль микрофлоры кишечника, состава пищи, GPR41- и GPR43-рецепторов к короткоцепочечным жирным кислотам в энергетическом обмене позвоночных животных // *Успехи физиологических наук*. – 2017. – Т. 48, № 2. – С. 100–112.
37. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V., Morkovin E.I., Chafeev M.A., Karapetian R.N. Chemistry and Hypoglycemic Activity of GPR119 Agonist ZB-16 // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 543. DOI: 10.3389/fendo.2018.00543
38. Im D.S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, No. 3. – P. 1034. DOI: 10.3390/ijms22031034
39. Higuchi N., Hira T., Yamada N., Hara H. Oral administration of corn zein hydrolysate stimulates GLP-1 and GIP secretion and improves glucose tolerance in male normal rats and Goto-Kakizaki rats // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, No. 9. – P. 3089–3098. DOI: 10.1210/en.2012-2275
40. Gagnon J., Baggio L.L., Drucker D.J., Brubaker P.L. Ghrelin Is a Novel Regulator of GLP-1 Secretion // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, No. 5. – P. 1513–1521. DOI: 10.2337/db14-1176
41. Hansen L., Lampert S., Mineo H., Holst J.J. Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 287, No. 5. – P. E939–947. DOI: 10.1152/ajpendo.00197.2004
42. Persson K., Gingerich R.L., Nayak S., Wada K., Wada E., Ahrén B. Reduced GLP-1 and insulin responses and glucose intolerance after gastric glucose in GRP receptor-deleted mice // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 279, No. 5. – P. E956–962. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.279.5.E956
43. Han Y.E., Kang C.W., Oh J.H., Park S.H., Ku C.R., Cho Y.H., Lee M.K., Lee E.J. Olfactory Receptor OR51E1 Mediates GLP-1 Secretion in Human and Rodent Enteroendocrine L Cells // *J Endocr Soc*. – 2018. – Vol. 2, No. 11. – P. 1251–1258. DOI: 10.1210/js.2018-00165
44. Tomas A., Jones B., Leech C. New Insights into Beta-Cell GLP-1 Receptor and cAMP Signaling // *J Mol Biol*. – 2020. – Vol. 432, No. 5. – P. 1347–1366. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.08.009
45. Gromada J., Brock B., Schmitz O., Rorsman P. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2004. – Vol. 95, No. 6. – P. 252–262. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2004.t011-1-pt0950502.x
46. Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic beta-cell proliferation and survival // *Diabetes Metab*. – 2008. – Vol. 34 Suppl 2. – P. S73–77. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)73398-6
47. Park S., Dong X., Fisher T.L., Dunn S., Omer A.K., Weir G., White M.F. Exendin-4 uses Irs2 signaling to mediate pancreatic beta cell growth and function // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281, No. 2. – P. 1159–1168. DOI: 10.1074/jbc.M508307200
48. Peng W., Zhou R., Sun Z.F., Long J.W., Gong Y.Q. Novel Insights into the Roles and Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonists against Aging-Related Diseases // *Aging Dis*. – 2022. – Vol. 13, No. 2. – P. 468–490. DOI: 10.14336/AD.2021.0928
49. Oh Y.S., Jun H.S. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 19, No. 1. – P. 26. DOI: 10.3390/ijms19010026
50. Urusova I.A., Farilla L., Hui H., D'Amico E., Perfetti R. GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis // *Trends Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 15, No. 1. – P. 27–33. DOI: 10.1016/j.tem.2003.11.006
51. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 // *Cell Metab*. – 2018. – Vol. 27, No. 4. – P. 740–756. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
52. De Marinis Y.Z., Salehi A., Ward C.E., Zhang Q., Abdulkader F., Bengtsson M., Braha O., Braun M., Ramracheya R., Amisten S., Habib A.M., Moritoh Y., Zhang E., Reimann F., Rosengren A., Shibasaki T., Gribble F., Renström E., Seino S., Eliasson L., Rorsman P. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N<sup>+</sup> and L-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent exocytosis // *Cell Metab*. – 2010. – Vol. 11, No. 6. – P. 543–553. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.007
53. Ravassa S., Zudaire A., Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside // *Cardiovasc Res*. – 2012. – Vol. 94, No. 2. – P. 316–323. DOI: 10.1093/cvr/cvs123
54. Bremholm L., Andersen U.B., Hornum M., Hilsted L., Veedfald S., Hartmann B., Holst J.J. Acute effects of glucagon-like peptide-1, GLP-19-36 amide, and exenatide on mesenteric blood flow, cardiovascular parameters, and biomarkers in healthy volunteers // *Physiol Rep*. – 2017. – Vol. 5, No. 4. – P. e13102. DOI: 10.14814/phy2.13102
55. Sun F., Wu S., Guo S., Yu K., Yang Z., Li L., Zhang Y., Quan X., Ji L., Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2015. – Vol. 110, No. 1. – P. 26–37. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015
56. Erbil D., Eren C.Y., Demirel C., Küçüker M.U., Solaroğlu I., Eser H.Y. GLP-1's role in neuroprotection: a systematic review // *Brain Inj*. – 2019. – Vol. 33, No. 6. – P. 734–819. DOI: 10.1080/02699052.2019.1587000
57. Heppner K.M., Kirigiti M., Secher A., Paulsen S.J., Buckingham R., Pyke C., Knudsen L.B., Vrang N., Grove K.L. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156, No. 1. – P. 255–267. DOI: 10.1210/en.2014-1675
58. Kabahizi A., Wallace B., Lieu L., Chau D., Dong Y., Hwang E.S., Williams K.W. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics // *Br J Pharmacol*. – 2022. – Vol. 179, No. 4. – P. 600–624. DOI: 10.1111/bph.15682
59. Trapp S., Brierley D.I. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment // *Br J Pharmacol*. – 2022. – Vol. 179, No. 4. – P. 557–570. DOI: 10.1111/bph.15638
60. Alhadeff A.L., Mergler B.D., Zimmer D.J., Turner C.A., Reiner D.J., Schmidt H.D., Grill H.J., Hayes M.R.

- Endogenous glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the nucleus tractus solitarius is required for food intake control // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42, No. 7. – P. 1471–1479. DOI: 10.1038/npp.2016.246
61. Ong Z.Y., Liu J.J., Pang Z.P., Grill H.J. Paraventricular thalamic control of food intake and reward: role of glucagon-like peptide-1 receptor signaling // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42, No. 12. – P. 2387–2397. DOI: 10.1038/npp.2017.150
  62. Adams J.M., Pei H., Sandoval D.A., Seeley R.J., Chang R.B., Liberles S.D., Olson D.P. Liraglutide modulates appetite and body weight through glucagon-like peptide 1 receptor-expressing glutamatergic neurons // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67, No. 8. – P. 1538–1548. DOI: 10.2337/db17-1385
  63. Hayes M.R., Lechner T.M., Zhao S., Lee G.S., Chowansky A., Zimmer D., De Jonghe B.C., Kanoski S.E., Grill H.J., Bence K.K. Intracellular signals mediating the food intake-suppressive effects of hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation // *Cell Metab*. – 2011. – Vol. 13, No. 3. – P. 320–330. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.001
  64. Sirohi S., Schurdak J.D., Seeley R.J., Benoit S.C., Davis J.F. Central & peripheral glucagon-like peptide-1 receptor signaling differentially regulate addictive behaviors // *Physiol Behav*. – 2016. – Vol. 161. – P. 140–144. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.013
  65. Dossat A.M., Diaz R., Gallo L., Panagos A., Kay K., Williams D.L. Nucleus accumbens GLP-1 receptors influence meal size and palatability // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 304, No. 12. – P. E1314–1320. DOI: 10.1152/ajpendo.00137.2013
  66. Hisadome K., Reimann F., Gribble F.M., Trapp S. CCK stimulation of GLP-1 neurons involves  $\alpha$ 1-adrenoceptor-mediated increase in glutamatergic synaptic inputs // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, No. 11. – P. 2701–2709. DOI: 10.2337/db11-0489
  67. Gaykema R.P., Newmyer B.A., Ottolini M., Raje V., Warthen D.M., Lambeth P.S., Niccum M., Yao T., Huang Y., Schulman I.G., Harris T.E., Patel M.K., Williams K.W., Scott M.M. Activation of murine pre-proglucagon-producing neurons reduces food intake and body weight // *J Clin Invest*. – 2017. – Vol. 127, No. 3. – P. 1031–1045. DOI: 10.1172/JCI81335
  68. Holt M.K., Richards J.E., Cook D.R., Brierley D.I., Williams D.L., Reimann F., Gribble F.M., Trapp S. Preproglucagon neurons in the nucleus of the solitary tract are the main source of brain GLP-1, mediate stress-induced hypophagia, and limit unusually large intakes of food // *Diabetes*. – 2019. – Vol. 68, No. 1. – P. 21–33. DOI: 10.2337/db18-0729
  69. Lee S.J., Sanchez-Watts G., Krieger J.P., Pignatola A., Norell P.N., Cortella A., Pettersen K.G., Vrdoljak D., Hayes M.R., Kanoski S.E., Langhans W., Watts A.G. Loss of dorsomedial hypothalamic GLP-1 signaling reduces BAT thermogenesis and increases adiposity // *Mol Metab*. – 2018. – Vol. 11. – P. 33–46. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.008
  70. Maselli D.B., Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Vol. 1307. – P. 171–192. DOI: 10.1007/5584\_2020\_496
  71. Ghosal S., Packard A.E.B., Mahbod P., McKlveen J.M., Seeley R.J., Myers B., Ulrich-Lai Y., Smith E.P., D'Alessio D.A., Herman J.P. Disruption of Glucagon-Like Peptide 1 Signaling in Sim1 Neurons Reduces Physiological and Behavioral Reactivity to Acute and Chronic Stress // *J Neurosci*. – 2017. – Vol. 37, No. 1. – P. 184–193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1104-16.2016
  72. Salcedo I., Tweedie D., Li Y., Greig N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders // *Br J Pharmacol*. – 2012. – Vol. 166, No. 5. – P. 1586–1599. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
  73. Monti G., Gomes Moreira D., Richner M., Mutsaers H.A.M., Ferreira N., Jan A. GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, No. 13. – P. 2023. DOI: 10.3390/cells11132023
  74. Chang C.C., Lin T.C., Ho H.L., Kuo C.Y., Li H.H., Korolenko T.A., Chen W.J., Lai T.J., Ho Y.J., Lin C.L. GLP-1 Analogue Liraglutide Attenuates Mutant Huntingtin-Induced Neurotoxicity by Restoration of Neuronal Insulin Signaling // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, No. 9. – P. 2505. DOI: 10.3390/ijms19092505
  75. Qi L., Ke L., Liu X., Liao L., Ke S., Liu X., Wang Y., Lin X., Zhou Y., Wu L., Chen Z., Liu L. 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 // *Eur J Pharmacol*. – 2016. – Vol. 783. – P. 23–32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.052
  76. Chen S., Sun J., Zhao G., Guo A., Chen Y., Fu R., Deng Y. Liraglutide Improves Water Maze Learning and Memory Performance While Reduces Hyperphosphorylation of Tau and Neurofilaments in APP/PS1/Tau Triple Transgenic Mice // *Neurochem Res*. – 2017. – Vol. 42, No. 8. – P. 2326–2335. DOI: 10.1007/s11064-017-2250-8
  77. Hansen H.H., Fabricius K., Barkholt P., Niehoff M.L., Morley J.E., Jelsing J., Pyke C., Knudsen L.B., Farr S.A., Vrang N. 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 // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 46, No. 4. – P. 877–888. DOI: 10.3233/JAD-143090
  78. Gejl M., Brock B., Egefjord L., Vang K., Rungby J., Gjedde A. Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 17490. DOI: 10.1038/s41598-017-17718-y
  79. Watson K.T., Woolie T.E., Tong G., Foland-Ross L.C., Frangou S., Singh M., McIntyre R.S., Roat-Shumway S., Myoraku A., Reiss A.L., Rasgon N.L. Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease // *Behav Brain Res*. – 2019. – Vol. 356. – P. 271–278. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.08.006
  80. Femminella G.D., Frangou E., Love S.B., Busza G., Holmes C., Ritchie C., Lawrence R., McFarlane B., Tadros G., Ridha B.H., Bannister C., Walker Z., Archer H., Coulthard E., Underwood B.R., Prasanna A., Koranteng P., Karim S., Junaid K., McGuinness B., Nilforooshan R., Macharouthu A., Donaldson A., Thacker S., Russell G., Malik N., Mate V., Knight L., Kshemendran S., Harrison J., Hölscher C., Brooks D.J., Passmore A.P., Ballard C., Edison P. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study) // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, No. 1. – P. 191. DOI: 10.1186/s13063-019-3259-x
  81. Li Y., Perry T., Kindy M.S., Harvey B.K., Tweedie D., Holloway H.W., Powers K., Shen H., Egan J.M., Sambamurti K., Brossi A., Lahiri D.K., Mattson M.P.,

- Hoffer B.J., Wang Y., Greig N.H. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – Vol. 106, No. 4. – P. 1285–1290. DOI: 10.1073/pnas.0806720106
82. Rampersaud N., Harkavyi A., Giordano G., Lever R., Whittton J., Whittton P.S. Exendin-4 reverses biochemical and behavioral deficits in a pre-motor rodent model of Parkinson's disease with combined noradrenergic and serotonergic lesions // *Neuropeptides*. – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 183–193. DOI: 10.1016/j.npep.2012.07.004
  83. Athauda D., MacLagan K., Skene S.S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K., Hibbert S., Budnik N., Zampedri L., Dickson J., Li Y., Aviles-Olmos I., Warner T.T., Limousin P., Lees A.J., Greig N.H., Tebbs S., Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, No. 10103. – P. 1664–1675. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4
  84. Basalay M.V., Davidson S.M., Yellon D.M. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues-Liraglutide and Semaglutide // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2019. – Vol. 33, No. 6. – P. 661–667. DOI: 10.1007/s10557-019-06915-8
  85. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J., Botros F.T., Riddle M.C., Rydén L., Xavier D., Atisso C.M., Dyal L., Hall S., Rao-Melacini P., Wong G., Avezum A., Basile J., Chung N., Conget I., Cushman W.C., Franek E., Hancu N., Hanefeld M., Holt S., Jansky P., Keltai M., Lanás F., Leiter L.A., Lopez-Jaramillo P., Cardona Munoz E.G., Pirags V., Pogosova N., Raubenheimer P.J., Shaw J.E., Sheu W.H., Temelkova-Kurktschiev T.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, No. 10193. – P. 131–138. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
  86. Hansen M.S., Frost M. Alliances of the gut and bone axis // *Semin Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 123. – P. 74–81. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.06.024
  87. Mieczkowska A., Mansur S., Bouvard B., Flatt P.R., Thorens B., Irwin N., Chappard D., Mabileau G. Double incretin receptor knock-out (DIRKO) mice present with alterations of trabecular and cortical micromorphology and bone strength // *Osteoporos Int.* – 2015. – Vol. 26, No. 1. – P. 209–218. DOI: 10.1007/s00198-014-2845-8
  88. Maagensen H., Helsted M.M., Gasbjerg L.S., Vilsbøll T., Knop F.K. The Gut-Bone Axis in Diabetes // *Curr Osteoporos Rep.* – 2022. DOI: 10.1007/s11914-022-00767-2
  89. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art // *Mol Metab.* – 2021. – Vol. 46. – P. 101102. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101102
  90. Tomlinson B., Hu M., Zhang Y., Chan P., Liu Z.M. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2016. – Vol. 25, No. 2. – P. 145–158. DOI: 10.1517/13543784.2016.1123249
  91. Yang X., Qiang Q., Li N., Feng P., Wei W., Hölscher C. Neuroprotective Mechanisms of Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies in Ischemic Stroke: An Update Based on Preclinical Research // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 844697. DOI: 10.3389/fneur.2022.844697
  92. Cheang J.Y., Moyle P.M. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-based therapeutics: current status and future opportunities beyond Type 2 Diabetes // *ChemMedChem.* – 2018. – Vol. 13, No. 7. – P. 662–671. DOI: 10.1002/cmdc.201700781
  93. Kalra S., Bhattacharya S., Kapoor N. Contemporary classification of glucagon-like peptide 1 receptor Agonists (GLP1RAs) // *Diabetes Ther.* – 2021. – Vol. 12, No. 8. – P. 2133–2147. DOI: 10.1007/s13300-021-01113-y
  94. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Носков С.М. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 255–276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276
  95. Арефьева А.Н., Банко В.В., Садовских М.О., Носков С.М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики // *Медицинский совет*. – 2023. – Т. 17, № 16. – С. 77–82. DOI: 10.21518/ms2023-312
  96. Zhang X., Belousoff M.J., Zhao P., Kooistra A.J., Truong T.T., Ang S.Y., Underwood C.R., Egebjerg T., Šenel P., Stewart G.D., Liang Y.L., Glukhova A., Venugopal H., Christopoulos A., Furness S.G.B., Miller L.J., Reedtz-Runge S., Langmead C.J., Gloriam D.E., Danev R., Sexton P.M., Wootton D. Differential GLP-1R Binding and Activation by Peptide and Non-peptide Agonists // *Mol Cell.* – 2020. – Vol. 80, No. 3. – P. 485–500.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.09.020
  97. Zhao P., Liang Y.L., Belousoff M.J., Deganutti G., Fletcher M.M., Willard F.S., Bell M.G., Christie M.E., Sloop K.W., Inoue A., Truong T.T., Clydesdale L., Furness S.G.B., Christopoulos A., Wang M.W., Miller L.J., Reynolds C.A., Danev R., Sexton P.M., Wootton D. Activation of the GLP-1 receptor by a non-peptidic agonist // *Nature*. – 2020. – Vol. 577, No. 7790. – P. 432–436. DOI: 10.1038/s41586-019-1902-z
  98. Freeman J.L.R., Dunn I.M., Valcarce C. Beyond topline results for the oral (non-peptide) GLP-1R agonist TTP273 in type 2 diabetes: how much and when // *Diabetol. Conf. 53rd Annu. Meet. Eur. Assoc. study diabetes, EASD 2017. Port.* – 2017. – Vol. 60. – P. S51-S52.
  99. Girdhar K., Thakur S., Gaur P., Choubey A., Dogra S., Dehury B., Kumar S., Biswas B., Dwivedi D.K., Ghosh S., Mondal P. Design, synthesis, and biological evaluation of a small molecule oral agonist of the glucagon-like-peptide-1 receptor // *J Biol Chem.* – 2022. – Vol. 298, No. 5. – P. 101889. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101889
  100. Karakasis P., Patoulas D., Pamporis K., Stachteas P., Bougioukas K.I., Klisic A., Fragakis N., Rizzo M. Safety and efficacy of the new, oral, small-molecule, GLP-1 receptor agonists orforglipron and danuglipron for the treatment of type 2 diabetes and obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Metabolism.* – 2023. – Vol. 149. – P. 155710. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155710
  101. Bueno A.B., Sun B., Willard F.S., Feng D., Ho J.D., Wainscott D.B., Showalter A.D., Vieth M., Chen Q., Stutsman C., Chau B., Ficorilli J., Agejas F.J., Cumming G.R., Jiménez A., Rojo I., Kobilka T.S., Kobilka B.K., Sloop K.W. Structural insights into probe-dependent positive allosterism of the GLP-1 receptor // *Nat Chem Biol.* – 2020. – Vol. 16, No. 10. – P. 1105–1110. DOI: 10.1038/s41589-020-0589-7

102. King K., Lin N.P., Cheng Y.H., Chen G.H., Chein R.J. Isolation of Positive Modulator of Glucagon-like Peptide-1 Signaling from *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) Seed // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290, No. 43. – P. 26235–26248. DOI: 10.1074/jbc.M115.672097
103. Huthmacher J.A., Meier J.J., Nauck M.A. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, No. 9. – P. 2303–2312. DOI: 10.2337/dc20-0498
104. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease // *Mol Metab.* – 2021. – Vol. 46. – P. 101090. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101090
105. Finan B., Yang B., Ottaway N., Smiley D.L., Ma T., Clemmensen C., Chabenne J., Zhang L., Habegger K.M., Fischer K., Campbell J.E., Sandoval D., Seeley R.J., Bleicher K., Uhles S., Riboulet W., Funk J., Hertel C., Belli S., Sebkova E., Conde-Knape K., Konkara A., Drucker D.J., Gelfanov V., Pfluger P.T., Müller T.D., Perez-Tilve D., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21, No. 1. – P. 27–36. DOI: 10.1038/nm.3761
106. Finan B., Ma T., Ottaway N., Müller T.D., Habegger K.M., Heppner K.M., Kirchner N., Holland J., Hembree J., Raver C., Lockie S.H., Smiley D.L., Gelfanov V., Yang B., Hofmann S., Bruemmer D., Drucker D.J., Pfluger P.T., Perez-Tilve D., Gidda J., Vignati L., Zhang L., Hauptman J.B., Lau M., Brecheisen M., Uhles S., Riboulet W., Hainaut E., Sebkova E., Conde-Knape K., Konkara A., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans // *Sci Transl Med.* – 2013. – Vol. 5, No. 209. – P. 209ra151. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007218
107. Bech E.M., Voldum-Clausen K., Pedersen S.L., Fabricius K., Rudkjær L.C.B., Hansen H.H., Jelsing J. Adrenomedullin and glucagon-like peptide-1 have additive effects on food intake in mice // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 109. – P. 167–173. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.040
108. Decara J., Rivera P., Arrabal S., Vargas A., Serrano A., Pavón F.J., Dieguez C., Nogueiras R., Rodríguez de Fonseca F., Suárez J. Cooperative role of the glucagon-like peptide-1 receptor and  $\beta$ 3-adrenergic-mediated signalling on fat mass reduction through the downregulation of PKA/AKT/AMPK signalling in the adipose tissue and muscle of rats // *Acta Physiol (Oxf).* – 2018. – Vol. 222, No. 4. – P. e13008. DOI: 10.1111/apha.13008
109. Bojanowska E., Radziszewska E. Combined stimulation of glucagon-like peptide-1 receptor and inhibition of cannabinoid CB1 receptor act synergistically to reduce food intake and body weight in the rat // *J Physiol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62, No. 4. – P. 395–402.
110. Jouihan H., Will S., Guionaud S., Boland M.L., Oldham S., Ravn P., Celeste A., Trevaskis J.L. Superior reductions in hepatic steatosis and fibrosis with co-administration of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist and obeticholic acid in mice // *Mol Metab.* – 2017. – Vol. 6, No. 11. – P. 1360–1370. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.09.001
111. Elvert R., Bossart M., Herling A.W., Weiss T., Zhang B., Kannt A., Wagner M., Haack T., Evers A., Dudda A., Keil S., Lorenz M., Lorenz K., Riz M., Hennerici W., Larsen P.J. Team players or opponents: coadministration of selective glucagon and GLP-1 receptor agonists in obese diabetic monkeys // *Endocrinology.* – 2018. – Vol. 159, No. 8. – P. 3105–3119. DOI: 10.1210/en.2018-00399
112. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А. Мульти-агонисты «инкретиновой оси» как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения // *Российский кардиологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 4755. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755
113. Simonsen L., Lau J., Kruse T., Guo T., McGuire J., Jeppesen J.F., Niss K., Sauerberg P., Raun K., Dornonville de la Cour C. Preclinical evaluation of a protracted GLP-1/glucagon receptor co-agonist: Translational difficulties and pitfalls // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, No. 3. – P. e0264974. DOI: 10.1371/journal.pone.0264974
114. van Witteloostuijn S.B., Dalbøge L.S., Hansen G., Midtgaard S.R., Jensen G.V., Jensen K.J., Vrang N., Jelsing J., Pedersen S.L. GUB06-046, a novel secretin/glucagon-like peptide 1 co-agonist, decreases food intake, improves glycemic control, and preserves beta cell mass in diabetic mice // *J Pept Sci.* – 2017. – Vol. 23, No. 12. – P. 845–854. DOI: 10.1002/psc.3048
115. Stensen S., Gasbjerg L.S., Helsted M.M., Hartmann B., Christensen M.B., Knop F.K. GIP and the gut-bone axis – Physiological, pathophysiological and potential therapeutic implications // *Peptides.* – 2020. – Vol. 125. – P. 170197. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170197
116. Del Prato S., Kahn S.E., Pavo I., Weerakkody G.J., Yang Z., Doupis J., Aizenberg D., Wynne A.G., Riesmeyer J.S., Heine R.J., Wiese R.J.; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, No. 10313. – P. 1811–1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
117. Jastreboff A.M., Kaplan L.M., Frías J.P., Wu Q., Du Y., Gurbuz S., Coskun T., Haupt A., Milicevic Z., Hartman M.L.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, No. 6. – P. 514–526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972
118. Fosgerau K., Jessen L., Lind Tolborg J., Østerlund T., Schæffer Larsen K., Rolsted K., Brorson M., Jelsing J., Skovlund Ryge Neerup T. The novel GLP-1-gastrin dual agonist, ZP3022, increases  $\beta$ -cell mass and prevents diabetes in db/db mice // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – Vol. 15, No. 1. – P. 62–71. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01676.x
119. Chodorge M., Celeste A.J., Grimsby J., Konkara A., Davidsson P., Fairman D., Jenkinson L., Naylor J., White N., Seaman J.C., Dickson K., Kemp B., Spooner J., Rossy E., Hornigold D.C., Trevaskis J.L., Bond N.J., London T.B., Buchanan A., Vaughan T., Rondinone C.M., Osbourn J.K. Engineering of a GLP-1 analogue peptide/anti-PCSK9 antibody fusion for type 2 diabetes treatment // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 17545. DOI: 10.1038/s41598-018-35869-4
120. Jain M., Carlson G., Cook W., Morrow L., Petrone M., White N.E., Wang T., Naylor J., Ambery P., Lee C., Hirshberg B. Randomised, phase 1, dose-finding study of MEDI4166, a PCSK9 antibody and GLP-1 analogue fusion molecule, in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62, No. 3. – P. 373–386. DOI: 10.1007/s00125-018-4789-6

## АВТОРЫ

**Куркин Денис Владимирович** – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

**Бакулин Дмитрий Александрович** – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

**Морковин Евгений Игоревич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейрпсихофармакологии НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

**Петров Владимир Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

**Стрыгин Андрей Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

**Корянова Ксения Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

**Горбунова Юлия Васильевна** – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

**Колосов Юрий Анатольевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе, Научно-образовательный институт

фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

**Иванова Ольга Викторовна** – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

**Павлова Елизавета Валерьевна** – младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0651-3205. E-mail: lizapavlova1609@yandex.ru

**Джавахян Марина Аркадьевна** – доктор фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по внедрению и разработке, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2673-6203. E-mail: akopovamarina13@mail.ru

**Заборовский Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

**Сапарова Валерия Бяшимовна** – научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8445-1129. E-mail: Valeriya.Saparova@geropharm.com

**Макаренко Игорь Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

**Драй Роман Васильевич** – кандидат медицинских наук, директор ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

**Чумаченко Анастасия Николаевна** – студент-исследователь, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7756-3827. E-mail: nastya11386@icloud.com