

КАЙДАШЕВ И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

**Резюме.** В обзоре изложены данные о физиологической и фармакологической активности глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Приведены результаты исследований тканевой распространенности рецептора GLP-1, механизмы передачи сигнала и внутриклеточных регуляторных каскадов. Описаны инкретиновые эффекты, а также влияние GLP-1 на обмен веществ, центральную нервную, сердечно-сосудистую систему. Привлечено внимание к способности GLP-1 и его аналогов влиять на течение воспаления и состояние иммунной системы.

**Ключевые слова:** GLP-1, физиологическая активность, фармакологическая активность, воспаление.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) принимает важное участие в регуляции гликемии, как это было доказано исследованиями, в которых сравнивали продукцию инсулина при пероральном и парентеральном приеме глюкозы и установили более высокую продукцию инсулина при энтеральном поступлении глюкозы [1, 2]. Этот физиологический феномен, получивший название «инкретиновый эффект», изначально реализуется двумя кишечными факторами: глюкагоноподобным пептидом-1(7-37)/(7-36)-амид (GLP-1) и глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (1-42) (GIP) [3, 4]. Кроме глюкозы и другие компоненты пищи (липиды, аминокислоты и т.д.) могут стимулировать образование инкретинов [5, 6]. В процессе движения по ЖКТ пищевые субстанции прямо взаимодействуют с чувствительными рецепторами и интегральными мембранными каналобразующими и транспортными белками, расположенными на поверхностях апикальных мембран богатых микроворсинками эндокринных клеток открытого типа. Эти клетки расположены в слизистой различных отделов ЖКТ и продуцируют инкретины после стимуляции пищей. В L-клетках, находящихся в кишечнике (преимущественно в подвздошной и толстой кишке), GLP-1 образуется путем посттрансляционного расщепления 160-аминокислотного белка-предшественника проглюкагона с участием прогормон-конвертазы-1/3 [7]. GIP является пептидом, образующимся в результате протеолитического процессинга 153-аминокислотного предшественника, экспрессированного в эндокринных K-клетках, локализованных преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки [8].

### Некоторые аспекты физиологической активности GLP

После поступления в кровотоки GLP-1 и GIP усиливают утилизацию глюкозы, прямо воздействуя на

постпрандиальную секрецию инсулина [3, 9]. Этот процесс опосредуется двумя трансмембранными (7 раз пересекающими мембрану) гетеродимерными рецепторами класса B1 (секретин-подобное семейство), связанными с G-белками (GPCR), которые проводят сигнал после связывания с GLP-1 и GIP соответственно [10, 11]. Оба таких рецептора GPCR соединены с G $\alpha$ s-субъединицей, которая активирует аденилатциклазу, повышающую концентрацию внутриклеточного циклического 3'5'AMP (цАМФ). Доказано, что делеция генов GPCR у мышей приводит к нарушению толерантности к глюкозе и дефекту глюкозостимулированной секреции инсулина [12]. Дополнительно к лигандстимулированной продукции цАМФ важными для реализации действия инкретинов являются взаимодействия  $\beta$ -аррестина и сигнальные пути, мобилизующие внутриклеточный кальций [13, 14].

Получены результаты, что у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа снижен эффект инкретинов [15]. В соответствии с этими данными была разработана стратегия использования аналогов GLP-1 для стимуляции рецептора GLP-1, так как введение GLP-1 вызывает выраженную секрецию инсулина, приводя к нормогликемии, в отличие от применения GIP [16, 17]. GLP-1 также способен вызывать несколько дополнительных эффектов — ингибирование секреции глюкагона и опорожнения желудка (улучшение постпрандиального контроля глюкозы), снижение аппетита и потребления пищи [18, 19]. Эти эффекты опосредованы рецепторами к GLP-1, расположенными вне поджелудочной железы — преимущественно в ЖКТ и нервной ткани.

Несмотря на то, что при введении GLP-1 отмечаются выраженные полезные антидиабетические эффекты, его фармакокинетические свойства — быстрое разрушение дипептидилпептидазой-4 (DPP-4) и элиминация — затрудняют его использование как фармакологического агента. DPP-4 представляет собой фермент,

связанный с плазматической мембраной, с активным участком, направленным во внеклеточное пространство. DPP-4 расщепляет N-концевой дипептид His7-Ala8 и инактивирует GLP-1 [20]. Удаление этих остатков приводит к потере связывающей способности с рецептором к GLP-1. DPP-4 на высоком уровне экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, поэтому GLP-1 начинает разрушаться немедленно после поступления в кровотоки [21]. После расщепления неактивный метаболит GLP-1 выводится почками. В результате быстрого протеолиза после секреции и выведения почками время полужизни GLP-1 составляет от 1 до 2 мин, что ограничивает возможность его практического применения. Для реализации возможности фармакологического применения GLP-1 было применено несколько подходов. Распространенной технологией стала модификация N-конца GLP-1 с целью предотвращения разрушения пептида DPP-4 [22]. Эти попытки закончились получением более стабильных и устойчивых к разрушению агонистов рецептора GLP-1 — эксенатид и лираглутид, одобренных к клиническому применению при СД 2-го типа. Эксенатид является агонистом рецептора GLP-1, состоит из 39 аминокислот, представляя собой синтетическую версию эксендина-4, содержащего N-концевой гистидин, который входит в состав яда ящерицы аризонский ядозуб [23]. Эксендин-4 кроме подобной GLP-1 глюкозорегулирующей активности является устойчивым к действию DPP-4 субстратом, выводится из организма почками. Вследствие этого эксенатид имеет большую длительность действия, чем GLP-1, время его полужизни — около 4 часов [24].

Следующим агонистом GLP-1-рецепторов стал лираглутид. Для этой молекулы была использована стратегия дериватизации жирными кислотами — прикрепление жирной кислоты к GLP-1 для обеспечения его связывания с сывороточным альбумином. Лираглутид содержит Lys26, ковалентно связанный с пальмитиновой (C16:0) цепью [25]. Вследствие этого связывания с альбумином GLP-1 становится стерически защищенным от деградации DPP-4. Время полужизни лираглу-

тида составляет от 11 до 15 часов. Препарат также был разрешен к клиническому применению при СД 2-го типа.

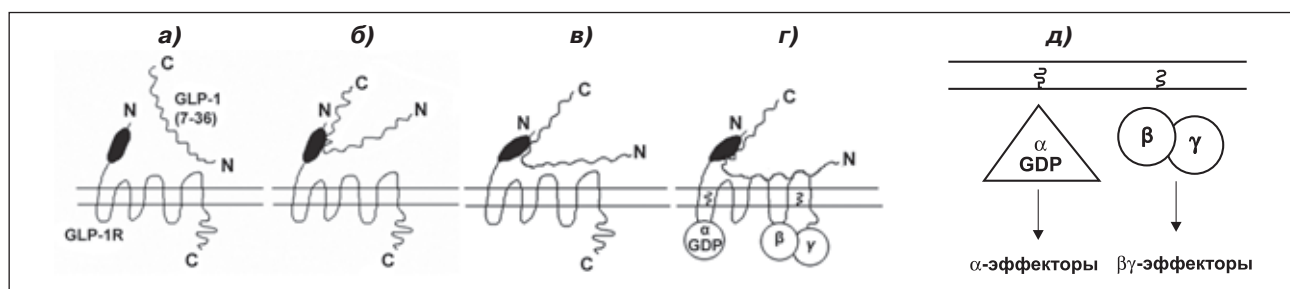
## Рецептор GLP-1, передача сигнала и вторичные посредники

Так как наиболее хорошо охарактеризованным действием GLP-1 в организме является инсулинотропный эффект, первичные исследования передачи сигнала от рецептора GLP-1 в клетку проводились *ex vivo* на препаратах панкреатических островков, трансформированных β-клеточных линиях и в системах, экспрессирующих рекомбинантный рецептор.

GLP-1 и эксендин-4 являются α-спиральными пептидами, взаимодействующими с GLP-1-рецептором путем связывания с множественными внеклеточными контактными пунктами для индукции передачи рецепторного сигнала [26]. GLP-1-рецептор использует N-концевой внеклеточный домен как аффинную ловушку для распознавания и связывания пептидных лигандов. N-концевой домен GLP-1-рецептора является консервативным для В1 GPCR, образующих α-β-βα белковую складку. Такая структура, названная эктодоменом, представляет собой трехслойную складку, образованную N-концевой α-спиралью: средняя часть — из двух антипараллельных β-цепей и концевая часть — из двух дополнительных антипараллельных β-складок и короткой α-спиральной области (βα) (рис. 1).

GLP-1-рецептор изначально соединен с G<sub>αs</sub> гетеротримерным G-белком. После связывания с лигандом происходят конформационные изменения, активирующие внутренний обмен гуаниннуклеотидов, что катализирует высвобождение связанного GDP из G<sub>βγ</sub>. После этого G<sub>αs</sub> быстро связывает GTP, что приводит к диссоциации G<sub>αs</sub> и G<sub>βγ</sub>, активирующих эффекторные пути.

Активированная G<sub>αs</sub> аллостерически стимулирует мембраноассоциированную аденилатциклазу, которая превращает АТФ в цАМФ, функционирующий как вторичный посредник внутри клетки.



**Рисунок 1. Механизм активации GLP-1-рецептора (GLP-1R): а** — в несвязанном состоянии GLP-1R находится в неактивной конформации и свободный GLP-1 имеет α-спиральную структуру; **б** — первичное взаимодействие происходит между N-концевым глобулярным эктодоменом и C-концом GLP-1 (7-36); **в** — после связывания с N-концевым доменом низкоаффинный N-конец GLP-1 становится способным к связыванию с трансмембранным доменом и останками петель рецептора, вызывая конформационные изменения GLP-1R; **г** — конформационно измененный GLP-1R связывается с G-белком и стабилизируется; **д** — активация GLP-1R стимулирует обмен гуаниннуклеотидов α-субъединицы гетеротримерного G-белка, приводя к диссоциации G-белка и независимой или синергичной активации эффекторных белков высвобожденными G<sub>α</sub> GTP и G<sub>βγ</sub>

Подъем уровня цАМФ в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы является важным событием для глюкозозависимой секреции инсулина, посредством которого GLP-1 и эксендин-4 действуют на  $\beta$ -клетки [27].

В многочисленных исследованиях было показано, что GLP-1-рецептор связан также и с мобилизацией  $Ca^{2+}$ .  $Ca^{2+}$ -мобилизация представляет собой  $G\alpha_s$ -опосредованный процесс. GLP-1-рецептор может вызывать активацию  $G\alpha_s$ - $G\alpha_i$ -семейств G-белков [28]. Получены также современные данные для клеток НЕК, демонстрирующие существование не зависимой от PLC мобилизации  $Ca^{2+}$  после активации GLP-1-рецептора [29].

Эксперименты, проведенные на мышинных  $\beta$ -клетках, показывают, что увеличение концентрации цАМФ после связывания GLP-1 рецептора приводит к активации ERAC2, стимулируя PLC и  $Ca^{2+}$ -каналы, индуцируя высвобождение кальция, что необходимо для секреции инсулина [30]. Эти данные обосновывают возможный механизм изолированной активации  $G\alpha_s$  пути, индуцирующего цАМФ- и PLC/ $Ca^{2+}$ -зависимый ответ в  $\beta$ -клетках. Такие противоречивые данные могут объясняться различиями в сигнализации через GLP-1-рецептор, зависящими от функционального состояния клеток, на которых этот рецептор экспрессирован. Данный феномен хорошо известен, но еще не достаточно изучен именно для GPCR [31].

Следующим малоизученным направлением является взаимодействие между инкретиновыми рецепторами и  $\beta$ -аррестинами. В исследованиях с помощью метода переноса биолюминесцентной резонансной энергии было показано, что  $\beta$ -аррестин-1 и  $\beta$ -аррестин-2 взаимодействуют с GLP-1-рецептором при его взаимодействии с агонистами [32]. Классически задействование GPCR киназ и  $\beta$ -аррестинов характеризуется как процесс десенсibilизации сигнальной передачи, опосредованной G-белками [33]. Присоединение  $\beta$ -аррестинов блокирует сигнализацию, опосредованную G-белками, и обеспечивает интернализацию рецепторов. Однако появляются данные, предполагающие, что активированные рецепторами  $\beta$ -аррестины могут стимулировать сигнальные пути независимо от активации G-белков. Таким образом,  $\beta$ -аррестининовая сигнализация имеет физиологические последствия, отличающиеся от индуцированных G-белок-опосредованной [34].

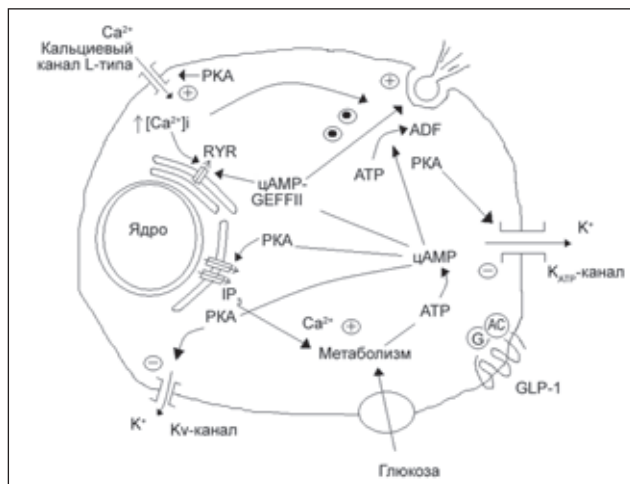
В клетках линии INS-1E ( $\beta$ -клеточная инсулома), siRNA, вызывающая выключение  $\beta$ -аррестина-1, снижает уровень секреции инсулина, стимулированный GLP-1. Такой механизм участия  $\beta$ -аррестина-1 в уменьшении действия GLP-1 остается до конца не изученным. В клетках другой  $\beta$ -клеточной инсуломы MIN6 стимуляция GLP-1-рецептора вызывала двухфазную активацию ERK. Этот процесс состоял из начальной транзиторной цАМФ-зависимой активации ERK.  $\beta$ -аррестин-1-зависимая активация ERK усиливает фосфорилирование Bad и затем опосредует эффекты агонистов рецептора GLP-1, направленные

на усиление выживаемости клеток при апоптозе, индуцированном высоким уровнем глюкозы. В этом эксперименте подчеркнута различность путей GLP-1-опосредованной секреции инсулина ( $G\alpha_s$  — цАМФ) и антиапоптотической сигнализации ( $\beta$ -аррестин-1  $\rightarrow$  p90 RSK  $\rightarrow$  Bad) [35]. Кроме того, было показано, что у мышей с нокаутированным геном  $\beta$ -аррестина-1 при стимуляции глюкозой секреция инсулина снижалась на 80 % в сравнении с контрольными. Эти результаты подтверждаются данными, что мыши с нокаутированным геном  $\beta$ -аррестина-2 имеют инсулинорезистентность [36].

## Инкретиновый эффект GLP-1

Инкретиновый эффект определяется как усиление инсулиновой секреции, вызываемое гормонами, секретируемыми в ЖКТ. Наиболее четко этот эффект проявляется при сравнении секреции инсулина в ответ на пероральное и внутривенное введение глюкозы для достижения изогликемии [37]. У здоровых людей пероральное поступление глюкозы вызывает 2–3-кратное увеличение секреции инсулина по сравнению с внутривенным введением. Повышение секреции инсулина главным образом зависит от инсулинотропных гормонов ЖКТ [38]. Частичным увеличением концентрации инсулина в крови может быть вследствие снижения захвата инсулина печенью при пероральном поступлении глюкозы, приводя к увеличению поступления инсулина в периферические ткани. При проведении таких исследований более правильно руководствоваться концентрацией C-пептида, так как он не захватывается печенью. Несколько проведенных исследований показали, что во время изогликемического введения глюкозы у здоровых людей концентрация C-пептида в плазме изменялась подобно концентрации инсулина с максимальным увеличением при пероральном приеме глюкозы. Оценка инкретинового эффекта может также проводиться по измерению допеченочной скорости секреции инсулина. Это может быть рассчитано при измерении уровня C-пептида по элиминационной кинетике C-пептида и деконволюции. Истинная допеченочная секреция инсулина также значительно повысилась после перорального введения глюкозы [39].

Наличие инкретинового эффекта предполагалось у многих гормонов, но сегодня установлено, что наиболее важными являются GIP и GLP-1 [40]. Остается не до конца изученным вопрос об относительной роли этих двух гормонов. GIP циркулирует в концентрации, в 10 раз превышающей таковую GLP-1, в то время как GLP-1 оказывает более мощный эффект [41]. Современные данные показали, что оба гормона активно усиливают секрецию инсулина начиная со времени приема пищи (даже на тощачовом уровне глюкозы) примерно в одинаковой степени, причем эффект GLP-1 доминирует при высоких концентрациях глюкозы [42]. Необходимо отметить, что только GLP-1 вызывает торможение секреции глюкагона, как показано в глюкозном клэмп-тесте.



**Рисунок 2. Действие GLP-1 на  $\beta$ -клетку и секреция инсулина**

**Примечания:** *цАМР-GEFFII — цАМР-регулируемый фактор обмена гуаниннуклеотидов II; PKA — протеинкиназа А; KATP-канал — АТФ-чувствительный  $K^+$ -канал; Kv-канал — медленный  $K^+$ -канал;  $[Ca^{2+}]_i$  — цитоплазматический свободный  $Ca^{2+}$ ; IP3 — инозитол-3-фосфат.*

Таким образом, инкретиновый эффект играет важную роль в постпрандиальной секреции инсулина и толерантности к глюкозе как у людей, так и у животных.

### Влияние на $\beta$ -клетки

Инсулинотропная активность GLP-1 реализуется путем взаимодействия с GLP-1-рецептором на мембране  $\beta$ -клеток [43]. Связывание с рецептором приводит к стимуляции G-белка и образованию цАМР (рис. 2).

Основные эффекты GLP-1 связаны с образованием цАМР. Последовательная активация PKA и цАМР-GEFFII приводит к развитию множества эффектов — изменению активности ионных каналов, повышению концентрации внутриклеточного свободного кальция, усилению экзоцитоза инсулинсодержащих гранул. GLP-1 стимулирует координированные осцилляции  $[Ca^{2+}]_i$  и цАМР, потенцируемые глюкозой. Существенное повышение концентрации цАМР индуцирует ядерную транслокацию каталитической субъединицы цАМР-зависимой протеинкиназы, приводящей к активации CREB, пролиферации клеток и удлинению их жизни. Действие GLP-1 и глюкозы пересекается на уровне KATP-каналов  $\beta$ -клеток, которые чувствительны к уровню внутриклеточного АТФ и, соответственно, к глюкозному метаболизму  $\beta$ -клеток. Также эти каналы могут регулироваться PKA, активированной GLP-1 [44]. Получены результаты, что GLP-1 способствует глюкозозависимой митохондриальной продукции АТФ. Клинически важным является то, что препараты сульфонилмочевины, которые связываются и закрывают KATP-каналы и, соответственно, приводят к деполяризации мембраны и входу кальция, могут нарушать глюкозозависимость GLP-1 [45]. Процесс экзоцитоза инсулина зависит как от уровня цАМР, так и от АТФ. Действие GLP-1 на промотор гена инсулина опосредуется PKA-

зависимыми и PKA-независимыми механизмами, которые, возможно, на поздних этапах включают митогенактивируемую протеинкиназу. Глюкоза и GLP-1 путем повышения уровня внутриклеточного кальция могут усиливать транскрипцию гена инсулина с участием кальцийневринового и NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток)-зависимого механизмов [46]. GLP-1 для реализации своей активности использует и транскрипционный фактор PDX-1 — ключевой регулятор роста островков, транскрипции гена инсулина, который опосредует глюкозорегулирующий, пролиферативный и цитопротекторный эффекты гормона [47]. GLP-1 также усиливает экспрессию генов глюкозы и GLUT2. Были получены важные результаты, что в отсутствие сигнала GLP-1 в  $\beta$ -клетках развивается «неотвечаемость» на инсулин [48]. При этом возможно, что глюкагон, секретируемый соседними  $\alpha$ -клетками, может замещать действие GLP-1 и обеспечивать «глюкозокомпетентность»  $\beta$ -клеток. GLP-1 обладает отчетливым трофическим эффектом, направленным на  $\beta$ -клетки, не только стимулируя пролиферацию  $\beta$ -клеток, но и усиливая дифференцировку новых  $\beta$ -клеток из клеток-предшественников протокового эпителия поджелудочной железы [49]. Современные данные демонстрируют, что GLP-1 ингибирует апоптоз  $\beta$ -клеток человека и животных. Эксендин-4 снижал уровень апоптоза  $\beta$ -клеток мышей при стрептозотоциновом диабете. Введение эксендина-4 NOD мышам до начала развития диабета сохраняло число интактных островков и уменьшало признаки воспаления в оставшихся [50]. Назначение GLP-1 замедляло развитие диабета у 8-недельных мышей db/db, у которых возникает диабет из-за инактивирующей мутации гипоталамического рецептора лептина, вызывающей массивное ожирение [51]. Обнадеживающие результаты были получены при введении GLP-1 и эксендина-4 5-дневным новорожденным крысам линии Goto-Kakizaki (полигенная и гипoinsулинемическая модель диабета 2-го типа), при этом достигалось продолжительное улучшение гомеостаза глюкозы и увеличение массы  $\beta$ -клеток во взрослом возрасте. Следует отметить, что такое трофическое действие GLP-1 наблюдается в условиях гипергликемии, в здоровых организмах ответ с увеличением массы  $\beta$ -клеток является транзиторным [52].

### Влияние на секрецию глюкагона

GLP-1 является мощным ингибитором секреции глюкагона. У больных СД 2-го типа наблюдается как тощаковая гиперглюкагонемия, так и усиление глюкагонового ответа на прием пищи, что подчеркивает важность гиперглюкагонемии для развития гипергликемии у больных. У пациентов, страдающих СД 1-го типа, с абсолютной недостаточностью активности  $\beta$ -клеток (отсутствие С-пептида), GLP-1 сохраняет способность уменьшать уровень глюкозы в крови, преимущественно вследствие выраженного снижения уровня глюкозы в плазме [53]. GLP-1 способен стимулировать секрецию панкреатического соматостатина,

что может ингибировать секрецию глюкагона путем паракринных взаимодействий. Получены данные, что до 20 % изолированных  $\alpha$ -клеток несут рецепторы к GLP-1 и сам GLP-1 может стимулировать секрецию GLP-1 [54].

### **Влияние на желудочно-кишечный тракт**

Важным эффектом GLP-1 является угнетение процессов секреции и двигательной активности ЖКТ. Изначально было отмечено, что GLP-1 ингибирует гастрин-индуцированную и индуцированную пищей секрецию кислоты, секрецию ферментов поджелудочной железы и опорожнение желудка [55]. Проведенные дополнительные исследования показали, что все эффекты GLP-1, направленные на функции желудка, опосредованы блуждающим нервом [56]. Таким образом, действие GLP-1 и добавочно PYY, секретируемого L-клетками, формирует «эффект подвздошного торможения», т.е. эндокринного угнетения функций верхних отделов кишечника из-за присутствия невсосавшихся питательных веществ в подвздошной кишке [57].

### **Центральное воздействие GLP-1**

Низкие уровни циркулирующего GLP-1 дали возможность обосновать концепцию, что GLP-1 должен действовать локально в собственной пластинке до наступления его разрушения [21]. После высвобождения из L-клеток GLP-1 проходит через базальную пластинку в собственную и поступает в капилляры, эндотелиальные мембраны которых разрушают пептид, так как экспрессируют DPP-4. На своем пути GLP-1 взаимодействует с афферентными окончаниями нервных волокон узловых ганглиев, посылающих импульсы к ядрам солитарного тракта, от которых импульс следует в гипоталамус [58]. Кроме того, показано, что внутрипортальное введение GLP-1 повышает импульсную активность блуждающего нерва и эти импульсы могут рефлекторно передаваться к поджелудочной железе [59]. Дальнейшие исследования инсулиновой секреции, стимулированной GLP-1, в физиологических условиях показали, что нейрональный путь реализации эффектов может быть не менее важным, чем эндокринный, при этом эндокринный путь становится более выраженным после мощной стимуляции L-клеток.

### **Влияние на аппетит и потребление пищи**

Присутствие глюкагона в тканях головного мозга и его возможная роль в регуляции потребления пищи обсуждаются в литературе на протяжении многих лет. После открытия GLP-1 в тканях мозга были проведены многочисленные исследования его влияния на аппетит и потребление пищи, в том числе при внутрижелудочковом его введении в низких дозах [60]. Проглюкагон-продуцирующие нейроны ствола мозга представляют собой связующее звено в системе энтероцептивного стресса и, возможно,

употребления пищи и передачи сигнала. Эти нейроны активируются при растяжении желудка (с усилением экспрессии c-fos) [61].

GLP-1-рецепторы экспрессируются многими участками головного мозга, особенно дугообразным ядром и другими структурами гипоталамуса, участвующими в регуляции потребления пищи. Разрушение дугообразного ядра перинатальным введением натрия глутамата отменяет ингибиторный эффект внутрижелудочкового применения GLP-1, направленный на аппетит и потребление пищи [62]. Были получены данные, что периферическое введение GLP-1 вызывает достоверное и дозозависимое уменьшение аппетита и потребления пищи. Этот эффект сохраняется как у людей с ожирением, так и у пациентов с ожирением и СД 2-го типа [63]. Механизм ингибирующего действия периферически вводимого GLP-1 остается окончательно не изученным. Одной из возможностей является проникновение GLP-1 через гематоэнцефалический барьер в области субфорникального органа и других образований.

Центральное введение GLP-1 также влияет на питьевое поведение, например полностью угнетает ангиотензин II-индуцированную жажду у крыс и ингибирует питье у крыс, находившихся на рационе с ограничением воды. Такой же эффект наблюдался и при внутрибрюшинном введении препарата. Кроме того, внутрижелудочковое введение GLP-1 стимулировало почечную экскрецию воды и натрия. Подобные результаты были получены для здоровых добровольцев и больных СД 2-го типа [64], но такое действие наблюдалось при краткосрочном введении и прекращалось — при длительном.

### **Действие на сердечно-сосудистую систему**

В настоящее время доказано наличие GLP-1-рецептора в тканях сердца [65]. Показано, что GLP-1 увеличивает уровень цАМФ в кардиомиоцитах взрослых крыс. При нокауте гена рецептора GLP-1 у мышей снижалась частота сердечных сокращений в покое и увеличивалось конечное диастолическое давление в левом желудочке, снижалась его сократимость. Позднее было показано, что введение GLP-1 ограничивает зону инфаркта миокарда, этот эффект отменялся при введении антагониста рецептора GLP-1, ингибиторов цАМФ [66].

GLP-1 увеличивал захват глюкозы миокардом почти в 3 раза путем повышения продукции NO и транслокации GLUT-1, но снижал давление в левом желудочке. В нормальных условиях GLP-1 снижает сократимость и увеличивает чувствительность миокарда к инсулину [67].

Таким образом, GLP-1 имеет физиологические эффекты, направленные на состояние сердечной мышцы. В спокойном состоянии GLP-1 может угнетать сократительность, но после повреждения миокарда GLP-1 увеличивает функциональный резерв сердца. GLP-1 может увеличивать производительность ра-

**Таблица 1. Некоторые физиологические эффекты GLP-1**

Активирующее влияние	Угнетающее влияние
Секреция инсулина Захват глюкозы тканями Скорость элиминации глюкозы (Kg) Передача импульса по блуждающему нерву Фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B Гликогенсинтетаза печени	Секреция глюкагона Продукция глюкозы печенью Концентрация глюкозы в крови Инсулинорезистентность Масса тела Липотоксичность Гликогенолиз

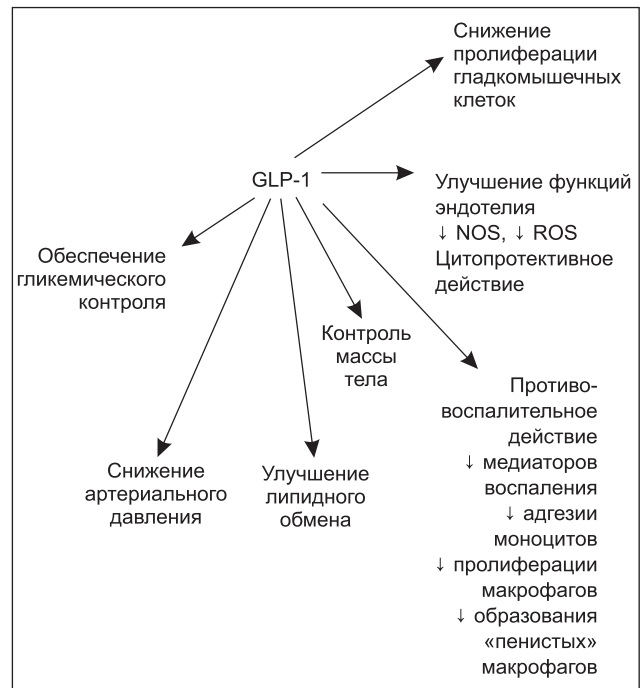
боты сердечной мышцы путем сочетанных влияний на секрецию инсулина и чувствительность клеток к нему. Было показано, что инсулинотерапия оказывает благоприятный эффект на течение инфаркта миокарда у пациентов с СД 2-го типа, также существует возможность прямых эффектов, которые не зависят от инсулина [68]. Нельзя исключить участия других рецепторов в реализации эффектов аналогов GLP-1, так как обнаружено, что GLP-1(9-36)-амид снижает уровень глюкозы в крови людей и свиней независимо от секреции инсулина и глюкагона. Рецептор GLP-1 также экспрессируется тканями легких, однако его функциональная активность остается окончательно неизученной, при этом известно об эффекте усиления секреции макромолекул нейроэндокринными клетками [69].

GLP-1 оказывает нейропротекторное действие и является перспективной молекулой в разработке препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [70]. Церебральные GLP-1 рецепторы при стимуляции увеличивают артериальное давление, частоту сердечных сокращений и активируют автономные регуляторные нейроны, с последующей активацией сердечно-сосудистых реакций.

Результаты исследований комплексного действия GLP-1 приведены в работе [71] и обобщены нами в табл. 1.

### Действие на иммунную систему и воспаление

Современные данные показывают, что рецептор GLP-1 обнаруживается в иммунных тканях, Т- и В-клетках мышей [72], а также на Т- и В-лимфоцитах человека [73]. Продemonстрировано возможное участие GLP-1 в регуляции и миграции Т-лимфоцитов человека и мыши [73, 74]. Были получены результаты о влиянии агонистов GLP-1-рецептора на инвариантные натуральные киллерные Т-клетки (iNKT) у пациентов, страдающих СД 2-го типа. iNKT представляют собой довольно небольшую популяцию врожденных Т-клеток с разнообразными иммунорегуляторными функциями. Эти клетки распознают гликолипидные антигены, например α-галактозилцерамид (α-GalCer), которые представляются ГКТС-подобной молекулой CD1d. После стимуляции iNKT начинают быстро продуцировать множество цитокинов, регулирующих про-(Th1 и Th17) и противовоспалительный (Th2) баланс. Проведенные исследования продемонстрировали, что аналоги GLP-1 (эксендин и лираглутид) вызывают



**Рисунок 3. Системное действие GLP-1**

дозозависимое ингибирование секреции цитокинов iNKT клетками, но не влияют на цитотоксическую деградацию *in vitro* [75].

Введение GLP-1 и лираглутида снижает ФНО-α-опосредованную экспрессию PAI-1, ICAM-1 и VCAM-1 в клетках сосудистого эндотелия человека и ингибирует ФНО-α-индуцированный оксидативный стресс [76, 77].

Активация GLP-1-рецептора эксендином-4 снижает накопление моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке ApoE мышей, что опосредовано супрессией воспалительного ответа макрофагов через активацию цАМФ/РКА-пути, который ингибирует супрессию ФНО-α и MCP-1 [78]. GLP-1 угнетал образование «пенистых» макрофагов, связанных со снижением экспрессии CD36, сквенджер рецептора типа А, который связывает ЛПНП и ацетил-КоА-холестерин-ацилтрансферазу-1 (ACAT-1) [79].

Тесная связь между GLP-1 и иммунной системой подтверждается важной ролью DPP-4. DPP-4 (или CD26) представляет собой уникальную пептидазу, отщепляющую дипептиды от пептидов и белков, содержащих пролин в предпоследнем положении. DPP-4/CD26 участвует в активации Т-клеток, синтезе ДНК, клеточной пролиферации, продукции цитокинов и

сигнализации [80]. DPP-4/CD26 прямо активирует множество белков, например митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), которые посредством регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ЕРК) участвуют в клеточной пролиферации. Ингибирование DPP-4/CD26 алоглиптином угнетает ЕРК-активацию, вызванную Toll-подобным рецептором-4 (TRL-4) [81].

Было показано, что ингибирование DPP-4/CD26 ослабляет повышенную при СД экспрессию IL-6 и IL-1 $\beta$  в атеросклеротических бляшках и уменьшает их инфильтрацию моноцитами/монофагами [82]. У больных СД 2-го типа аналог GLP-1 (эксенатид) и ингибитор DPP-4 проявляли мощный и быстрый противовоспалительный эффект со снижением уровня свободнорадикального окисления и экспрессии mPHK ФНО- $\alpha$ , INK-1, TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$  и SOCS-3 в мононуклеарных клетках [83].

Обобщая вышеизложенные типы влияния GLP-1 на различные клетки, ткани, органы и системы, можно сделать вывод о широком системном действии данного вещества (рис. 3).

С некоторыми аспектами иммунотропной активности инкретиновых гормонов можно подробно ознакомиться в другом обзоре [84].

## Заключение

Полученные сегодня данные экспериментальных и клинических исследований GLP-1, его образования, катаболизма, физиологической и фармакологической активностей открыли широкий путь внедрения в практику. Создание фармакологических аналогов GLP-1, а также ингибиторов DPP-4 дало толчок клиническим исследованиям этих препаратов в области нарушений углеводного обмена, и прежде всего при сахарном диабете. Как показывают проанализированные данные, существует определенный дисбаланс в наших знаниях о действии этих препаратов на углеводный и липидный обмен и о их воздействии на функции иммунной системы. Ясно видны необходимость и перспективность таких дальнейших исследований.

## Список литературы

1. Elrick H., Stimmler L., Hlad C.J. Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1964. — Vol. 24. — P. 1076-1082.
2. Nauck M.A., Homberger E., Siegel E.G., Allen R.C., Eaton R.P., Ebert R., Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63 (2). — P. 492-498.
3. Orskov C., Holst J.J., Nielsen O.V. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach // *Endocrinology.* — 1988. — Vol. 123 (4). — P. 2009-2013.
4. Brown J.C. Gastric Inhibitory Polypeptide // *Monographs on Endocrinology.* — 1982. — Vol. 24. — P. 1-88.
5. Falko J.M., Crockett S.E., Cataland S., Mazzaferri E.L. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1975. — Vol. 41 (2). — P. 260-265.
6. Thomas F.B., Mazzaferri E.L., Crockett S.E. et al. Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal aminoacid perfusion // *Gastroenterology.* — 1976. — Vol. 70 (4). — P. 523-527.
7. Rouille Y., Kantengwa S., Irminger J.C., Halban P.A. Role of the prohormone convertase PC3 in the processing of proglucagon to glucagon-like peptide 1 // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272 (52). — P. 32810-32816.
8. Buchan A.M., Polak J.M., Capella C. et al. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man // *Histochemistry.* — 1978. — Vol. 56 (1). — P. 37-44.
9. Dupre J., Ross S.A., Watson D., Brown J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 37 (5). — P. 826-828.
10. Thorens B., Porret A., Buhler L. et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor // *Diabetes.* — 1993. — Vol. 42 (11). — P. 1678-1682;
11. Usdin T.B., Mezey E., Button D.C. et al. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain // *Endocrinology.* — 1993. — Vol. 133 (6). — P. 2861-2870.
12. Preitner F., Ibberson M., Franklin I. et al. Gluco-incretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113 (4). — P. 635-645.
13. Sonoda N., Imamura T., Yoshizaki T. et al. Beta-Arrestin-1 mediates glucagon-like peptide-1 signaling to insulin secretion in cultured pancreatic beta cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (18). — P. 6614-6619.
14. Islam M.S. Calcium signaling in the islets // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 654. — P. 235-259
15. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia.* — 1986. — Vol. 29 (1). — P. 46-52.
16. Krarup T., Saurbrey N., Moody A.J. et al. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus // *Metabolism.* — 1987. — Vol. 36 (7). — P. 677-682.
17. Nauck M.A., Kleine N., Orskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia.* — 1993. — Vol. 36 (8). — P. 741-744.
18. Wishart J.M., Horowitz M., Morris H.A. et al. Relation between gastric emptying of glucose and plasma concentrations of glucagon-like peptide-1 // *Peptides.* — 1998. — Vol. 19 (6). — P. 1049-1053.
19. Gutzwiller J.P., Goke B., Drewe J. et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans // *Gut.* — 1999. — Vol. 44 (1). — P. 81-86.
20. Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80 (3). — P. 952-957.

21. Hansen L., Deacon C.F., Orskov C., Holst J.J. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140 (11). — P. 5356-5363.
22. Siegel E.G., Gallwitz B., Scharf G. et al. Biological activity of GLP-1-analogues with N-terminal modifications // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 79 (2-3). — P. 93-102.
23. Eng J., Kleinman W.A., Singh L. et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267 (11). — P. 7402-7405.
24. Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62 (2). — P. 173-181.
25. Knudsen L.B., Nielsen P.F., Huusfeldt P.O. et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43 (9). — P. 1664-1669.
26. Underwood C.R., Garibay P., Knudsen L.B. et al. Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285 (1). — P. 723-730.
27. Leech C.A., Chepurmy O.G., Holz G.G. Epac2-dependent rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1 // *Vitam. Horm.* — 2010. — Vol. 84. — P. 279-302.
28. Montrose-Rafizadeh C., Avdonin P., Garant M.J. et al. Pancreatic glucagon-like peptide-1 receptor couples to multiple G proteins and activates mitogen-activated protein kinase pathways in Chinese hamster ovary cells // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140 (3). — P. 1132-1140.
29. Coopman K., Huang Y., Johnston N. et al. Comparative effects of the endogenous agonist glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide and the small-molecule ago-allosteric agent «compound 2» at the GLP-1 receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2010. — Vol. 334 (3). — P. 795-808.
30. Yada T., Itoh K., Nakata M. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide and a rise in cyclic adenosine 3',5'-monophosphate increase cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in rat pancreatic beta-cells by enhancing Ca<sup>2+</sup> channel activity // *Endocrinology*. — 1993. — Vol. 133 (4). — P. 1685-1692.
31. Kenakin T. Efficacy in drug receptor theory: outdated concept or under-valued tool? // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1999. — Vol. 20 (10). — P. 400-405.
32. Jorgensen R., Kubale V., Vrecl M. et al. Oxyntomodulin differentially affects glucagon-like peptide-1 receptor beta-arrestin recruitment and signaling through Galpha(s) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2007. — Vol. 322 (1). — P. 148-154.
33. Freedman N.J., Lefkowitz R.J. Desensitization of G protein-coupled receptors // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1996. — Vol. 51. — P. 319-351.
34. Rajagopal S., Rajagopal K., Lefkowitz R.J. Teaching old receptors new tricks: biasing seven-transmembrane receptors // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2010. — Vol. 9 (5). — P. 373-386.
35. Quoyer J., Longuet C., Broca C. et al. GLP-1 mediates antiapoptotic effect by phosphorylating Bad through a beta-arrestin 1-mediated ERK1/2 activation in pancreatic beta-cells // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285 (3). — P. 1989-2002.
36. Luan B., Zhao J., Wu H. et al. Deficiency of a beta-arrestin-2 signal complex contributes to insulin resistance // *Nature*. — 2009. — Vol. 457 (7233). — P. 1146-1149.
37. Perley M.J., Kipnis D.M. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* — 1967. — Vol. 46 (12). — P. 1954-1962.
38. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1965. — Vol. 25 (10). — P. 1317-1324.
39. Mari A., Schmitz O., Gastaldelli A. et al. Meal and oral glucose tests for assessment of beta-cell function: modeling analysis in normal subjects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283 (6). — P. 1159-1166.
40. Vilsboll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47 (3). — P. 357-366.
41. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91 (1). — P. 301-307.
42. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S., Holst J.J. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects // *Regul. Pept.* — 2003. — Vol. 114 (2-3). — P. 115-121.
43. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 287 (2). — P. 199-206.
44. Light P.E., Manning Fox J.E., Riedel M.J., Wheeler M.B. Glucagon-like peptide-1 inhibits pancreatic ATP-sensitive potassium channels via a protein kinase A- and ADP-dependent mechanism // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16 (9). — P. 2135-2144.
45. De Heer J., Holst J.J. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56 (2). — P. 438-443.
46. Lawrence M.C., Bhatt H.S., Easom R.A. NFAT regulates insulin gene promoter activity in response to synergistic pathways induced by glucose and glucagon-like peptide-1 // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51 (3). — P. 691-698.
47. Li Y., Cao X., Li L.X., Brubaker P.L. et al. Beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1 // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (2). — P. 482-491.
48. Holz G.H., Kuhlreiber W.M., Habener J.F. Induction of glucose competence in pancreatic beta cells by glucagon-like peptide-1(7-37) // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* — 1992. — Vol. 105. — P. 260-267.
49. Zhou J., Wang X., Pineyro M.A., Egan J.M. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48 (12). — P. 2358-2366.
50. Yang Z., Chen M., Carter J.D. et al. Combined treatment with lisofylline and exendin-4 reverses autoimmune diabetes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 344 (3). — P. 1017-1022.



51. Wang Q., Brubaker P.L. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45 (9). — P. 1263-1273.
52. Bock T., Pakkenberg B., Buschard K. The endocrine pancreas in non-diabetic rats after short-term and long-term treatment with the long-acting GLP-1 derivative NN2211 // *APMIS*. — 2003. — Vol. 111 (12). — P. 1117-1124.
53. Creutzfeldt W.O., Kleine N., Willms B. et al. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I(7-36) amide in type I diabetic patients // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19 (6). — P. 580-586.
54. Ding W.G., Renstrom E., Rorsman P. et al. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca<sup>2+</sup>-induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46 (5). — P. 792-800.
55. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P.E. et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38 (4). — P. 665-673.
56. Wettergren A., Wojdemann M., Meisner S. et al. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervations // *Gut*. — 1997. — Vol. 40 (5). — P. 597-601.
57. Read N., French S., Cunningham K. The role of the gut in regulating food intake in man // *Nutr. Rev.* — 1994. — Vol. 52 (1). — P. 1-10.
58. Holst J.J., Deacon C.F. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-4 inhibitors // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48 (4). — P. 612-615.
59. Nakabayashi H., Nishizawa M., Nakagawa A. et al. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1 // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271 (5, Pt 1). — P. 808-813.
60. Tang-Christensen M., Larsen P.J., Goke R. et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271 (4, Pt 2). — P. 848-856.
61. Vrang N., Phifer C.B., Corkern M.M., Berthoud H.R. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 285 (2). — P. 470-478.
62. Tang-Christensen M., Vrang N., Larsen P.J. Glucagon-like peptide I(7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47 (4). — P. 530-537.
63. Zander M., Madsbad S., Madsen J.L., Holst J.J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359 (9309). — P. 824-830.
64. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89 (6). — P. 3055-3061.
65. Bullock B.P., Heller R.S., Habener J.F. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137 (7). — P. 2968-2978.
66. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D. et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (1). — P. 146-151.
67. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110 (8). — P. 955-961.
68. Zarich S.W. The role of intensive glycemic control in the management of patients who have acute myocardial infarction // *Cardiol. Clin.* — 2005. — Vol. 23 (2). — P. 109-117.
69. Richter G., Feddersen O., Wagner U. et al. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265 (4, Pt 1). — P. 374-381.
70. Perry T.A., Greig N.H. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1 // *Curr. Drug Targets*. — 2004. — Vol. 5 (6). — P. 565-571.
71. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1 // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87 (4). — P. 1409-1439.
72. Hadjiyanni I., Baggio L.L., Poussier P., Drucker D.J. Exendin-4 modulates diabetes onset in nonobese diabetic mice // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149 (3). — P. 1338-1349.
73. Marx N., Burgmaier M., Heinz P. et al. Glucagon-like peptide-1(1-37) inhibits chemokine-induced migration of human CD4-positive lymphocytes // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67 (20). — P. 3549-3555.
74. Hadjiyanni I., Siminovitch K.A., Danska J.S., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53 (4). — P. 730-740.
75. Hogan A.E., Tobin A.M., Ahern T. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (11). — P. 2745-2754.
76. Liu H., Dear A.E., Knudsen L.B., Simpson R.W. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules // *J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 201 (1). — P. 59-66.
77. Shiraki A., Oyama J., Komoda H. et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- $\alpha$ -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 221 (2). — P. 375-382.
78. Arakawa M., Mita T., Azuma K. et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4 // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59 (4). — P. 1030-1037.
79. Nagashima M., Watanabe T., Terasaki M. et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (10). — P. 2649-2659.
80. Hegen M., Kameoka J., Dong R.P. et al. Cross-linking of CD26 by antibody induces tyrosine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase // *Immunology*. — 1997. — Vol. 90 (2). — P. 257-264.

81. Ta N.N., Li Y., Schuyler C.A. et al. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 213 (2). — P. 429-435.

82. Ta N.N., Schuyler C.A., Li Y. et al. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 58 (2). — P. 157-166.

83. Chaudhuri A., Ghanim H., Vora M. Et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97 (1). — P. 198-207.

84. Alonso N., Julian M.T., Puig-Domingo M., Vives-Pi M. Incretin hormones as immunomodulators of atherosclerosis // *Front. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 112.

Получено 15.11.12 □

Кайдашев І.П.

Українська стоматологічна академія,  
м. Полтава

### ФІЗІОЛОГІЧНІ Й ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ-1

**Резюме.** В огляді викладені дані про фізіологічну й фармакологічну активність глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1). Наведені результати досліджень тканинної поширеності рецептора GLP-1, механізми передачі сигналу і внутрішньоклітинних регуляторних каскадів. Описано інкретинові ефекти, а також вплив GLP-1 на обмін речовин, центральну нервову й серцево-судинну систему. Звернено увагу на здатність GLP-1 та його аналогів впливати на перебіг запалення та стан імунної системи.

**Ключові слова:** GLP-1, фізіологічна активність, фармакологічна активність, запалення.

Kaydashev I.P.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava,  
Ukraine

### PHYSIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

**Summary.** The review provides the data on the physiological and pharmacological activity of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). The results of studies on GLP-1 receptor tissue prevalence, the mechanisms of signal transduction and intracellular regulatory cascades have been brought forward. The incretin effects of GLP-1 on metabolism, central nervous system, cardiovascular system have been described. Attention has been drawn to the ability of GLP-1 and its analogues to influence the course of inflammation and the immune system.

**Key words:** GLP-1, physiological activity, pharmacological activity, inflammation.