

Семаглутид замедляет прогрессирование когнитивных нарушений и патологических изменений в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера



Павлова А.К., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С.,
Потапов И.А., Романенко А.С., Сухоруков В.С., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В настоящее время агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (AP-ГПП-1) в связи с их комплексным механизмом действия, включающим (помимо общесоматических эффектов) влияние на нейропластичность, рассматриваются как перспективные препараты для лечения болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний. Это обуславливает необходимость детального изучения препаратов данной группы на соответствующих информативных экспериментальных моделях.

Цель исследования – охарактеризовать влияние семаглуттида, одного из основных представителей класса AP-ГПП-1, на развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе и когнитивных нарушений у животных со стрептозоциновой моделью БА.

Материал и методы. Стрептозоцин в дозе 3 мг/кг вводили в боковые желудочки мозга крыс Wistar, а семаглутид в дозе 0,1 мг/кг – внутрибрюшинно (через день в течение 5 нед). Поведение животных оценивали в тестах «Распознавание нового объекта» и «Т-образный лабиринт». Через 9 нед после отмены препарата иммуноморфологическими методами выявляли влияние семаглуттида на нейродегенеративные процессы в поле CA3 гиппокампа.

Результаты. Стрептозоцин вызывал ухудшение распознавания нового объекта и увеличение латентного периода захода в закрытый рукав Т-лабиринта, а также приводил к накоплению тау-белка, митохондриальным и синаптическим нарушениям в поле CA3 гиппокампа. Семаглутид значительно ослаблял вызываемое стрептозоцином нарушение памяти и депрессивно-подобное состояние и улучшал морфологические показатели целостности синапсов (по выявлению белков синаптофизина и PSD95), энергетического метаболизма нейронов (по выявлению ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования), а также снижал фосфорилирование тау-белка.

Заключение. На модели спорадической БА показано, что семаглутид ослабляет нарушения когнитивных функций у лабораторных животных, а также уменьшает выраженность морфологических нарушений в поле CA3 гиппокампа, причем нейропротекторный эффект препарата сохраняется после отмены терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; стрептозоциновая модель; семаглутид; гиппокамп.

Контакты: Анастасия Кирилловна Павлова; pav_nastasya@mail.ru

Для цитирования: Павлова А.К., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Потапов И.А., Романенко А.С., Сухоруков В.С., Иллариошкин С.Н. Семаглутид замедляет прогрессирование когнитивных нарушений и патологических изменений в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):54–60. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-54-60>

Semaglutide slows the progression of cognitive impairment and pathological changes in the hippocampus in a model of Alzheimer's disease

Pavlova A.K., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., Potapov I.A., Romanenko A.S., Sukhorukov V.S., Illarioshkin S.N.

Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., 125367 Moscow, Russia

Currently, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are considered promising drugs for the treatment of Alzheimer's disease (AD) and other neurodegenerative diseases due to their complex mechanism of action, which includes (in addition to general somatic effects) an impact on neuroplasticity. This necessitates a detailed study of drugs in this group using appropriate informative experimental models.

Objective: to characterise the effect of semaglutide, one of the main representatives of the GLP-1RAs class, on the development of neurodegenerative processes in the hippocampus and cognitive impairments in animals with a streptozocin (STZ) model of AD.

Material and methods. Streptozocin at a dose of 3 mg/kg was administered into the lateral ventricles of Wistar rats, and semaglutide at a dose of 0.1 mg/kg was administered intraperitoneally (every other day for 5 weeks). The behaviour of the animals was assessed in the 'Novel Object Recognition' and 'T-Maze' tests. Nine weeks after discontinuation of the drug, immunomorphological methods were used to determine the effect of semaglutide on neurodegenerative processes in the CA3 field of the hippocampus.

Results. Streptozocin caused impaired recognition of a new object and increased the latency period for entering the closed arm of the T-maze, as well as leading to tau protein accumulation and mitochondrial and synaptic abnormalities in the CA3 field of the hippocampus. Semaglutide significantly attenuated streptozocin-induced memory impairment and depression-like behaviour and improved morphological indicators of

synaptic integrity (based on the detection of synaptophysin and PSD95 proteins) neuronal energy metabolism (as determined by the detection of glycolysis and oxidative phosphorylation enzymes), and reduced tau protein phosphorylation.

Conclusion. In a model of sporadic AD, semaglutide has been shown to attenuate cognitive impairment in laboratory animals and reduce the severity of morphological abnormalities in the CA3 region of the hippocampus, with the neuroprotective effect of the drug persisting after discontinuation of therapy.

Keywords: Alzheimer's disease; streptozocin model; semaglutide; hippocampus

Contact: Anastasia Kirillovna Pavlova; pav_nastasya@mail.ru

For citation: Pavlova AK, Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Olshansky AS, Potapov IA, Romanenko AS, Sukhorukov VS, Illarioshkin SN. Semaglutide slows the progression of cognitive impairment and pathological changes in the hippocampus in a model of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsichiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(6):54–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-54-60>

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенное возраст-зависимое нейродегенеративное заболевание и самая частая причина деменции в современном обществе. Развитие нейродегенерации при БА опосредовано целым рядом процессов: накоплением бета-амилоида в веществе мозга, формированием нейрофибрillaryных клубков в гибнущих нейронах, фосфорилированием тау-белка, что нарушает нейрональные связи и синаптическую передачу в гиппокампе, коре больших полушарий и других отделах центральной нервной системы [1]. У пациентов с БА отмечаются также метаболические нарушения, включая нарушение углеводного обмена и инсулинерезистентность в периферических тканях и веществе мозга, что может усугублять прогрессирование патологического процесса через влияние на нейровоспаление, окислительный стресс и другие механизмы [2]. Существующая симптоматическая терапия БА не влияет на прогрессирование и прогноз болезни, а первый опыт применения антиамилоидных моноклональных антител показывает лишь небольшое (на 30%) снижение темпа нарастания когнитивных нарушений (КН) в начальной стадии БА [3, 4]. В связи с этим одной из ключевых задач остается поиск эффективных препаратов нейропротекторной направленности, способных замедлить или предотвратить развитие тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений.

Учитывая определенную общность молекулярных путей, вовлеченных в патогенез нарушений углеводного обмена и нейродегенерации альцгеймеровского типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР-ГПП-1), ранее разработанные для лечения сахарного диабета 2-го типа, могут быть перспективными для лечения БА [5]. В до-клинических исследованиях на различных животных моделях продемонстрировано, что АР-ГПП-1 способны снижать накопление бета-амилоида в мозге, а также улучшать когнитивные функции (КФ), восстанавливая эпизодическую и пространственную память [6–8]. Помимо этого, АР-ГПП-1 могут уменьшать уровень продуцируемых митохондриями активных форм кислорода в гиппокампе мышей с моделью БА, снижая токсическое влияние бета-амилоида [6]. Одним из наиболее перспективных препаратов этой группы является семаглутид, способный проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на ключевые механизмы локальной инсулинерезистентности в различных структурах мозга [9]. По сравнению с другими агонистами семаглутид имеет более длительный период полувыведения (около 7 дней) и высокое сродство к сывороточному альбумину в плазме крови [10], что обеспечивает устойчивое фармакологиче-

ское действие. В настоящее время препарат проходит клинические исследования при БА с ранним началом (т. е. при форме заболевания с выраженной генетической составляющей) [11]. Очевидна необходимость дальнейших исследований семаглутида, направленных на расширение показаний к его назначению, в том числе и при более поздней спорадической форме БА.

Для оценки эффективности новых соединений с потенциальным нейропротекторным действием нередко используется модель спорадической формы БА, основанная на интрацеребровентрикулярном введении нейротоксина стрептозоцина. Эта модель достаточно адекватно воспроизводит ключевые патологические изменения заболевания, включая накопление бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка, нейровоспаление и окислительный стресс [12].

Цель исследования – изучить влияние семаглутида на развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе и КН у животных при моделировании спорадической формы БА.

Материал и методы. Работа была проведена на самцах крыс линии Вистар ($n=34$), полученных из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая», в возрасте 3,5 мес, с массой тела 300–350 г на начало эксперимента. Все эксперименты проводились с соблюдением надлежащих биоэтических норм и рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии по работе с лабораторными животными, а также руководствуясь «Правилами работы с лабораторными грызунами и кроликами» (ГОСТ 33216–2014). Животные содержались в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к пище и воде, в режиме 12-часового чередования свет/темнота.

Хирургические процедуры. Стереотаксические операции проводили в соответствии с протоколом, подробно описанным ранее [13]. Раствор стрептозоцина (Abcam, Великобритания) в 0,9% NaCl в дозе 3 мг/кг вводили билатерально в боковые желудочки мозга [14]. Контрольным животным аналогично вводили 0,9% NaCl. Для анестезии применяли золетил 100 (Valdepharm, Франция; производитель растворителя – Delpharm Tours, Франция) в дозе 30 мг/кг и ксили (Interchemie Werken “De Adelaar” B.V., Нидерланды) в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин («Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 0,04 мг/кг подкожно.

Введение препарата. Внутрибрюшинное введение 0,3 мл Семавика® (действующее вещество семаглутид 1,34 мг; ООО «Герофарм», Россия) в дозе 0,1 мг/кг начинали через 7 сут

после введения стрептозоцина и осуществляли через день в течение 5 нед, всего было проведено 16 инъекций.

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы:

- 1) ложнооперированные животные с интраперитонеальным введением физиологического раствора (группа «NaCl», n=8);
- 2) ложнооперированные животные с интраперитонеальным введением семаглуттида (группа «NaCl+Сем», n=8);
- 3) крысы с инъекцией стрептозоцина и интраперитонеальным введением физиологического раствора (группа «СТЗ», n=9);
- 4) крысы с инъекцией стрептозоцина и интраперитонеальным введением семаглуттида (группа «СТЗ+Сем», n=9).

Физиологическое исследование. Тестирование проводили через 3 мес после интравентрикулярного введения СТЗ (15 нед после начала введения семаглуттида и 9 нед после отмены семаглуттида соответственно).

Установка для проведения теста «Распознавание нового объекта» (РНО) представляла собой квадратное поле 97×97 см, с освещенностью 600 лк («Открытая Наука», Россия). Тестирование животного проводилось в течение 2 дней (сессий). В первый день (сессию) в установку помещались два объекта, одинаковых по форме и размеру, регистрировалось время контактирования животного с каждым из объектов. В норме оба объекта являются новыми и равнозначными, поэтому время исследования каждого должно быть сходным. На второй день (сессию) один из объектов заменился на новый, отличный по форме. Регистрировалось время обнюхивания животным каждого из объектов. Время, затраченное на изучение нового объекта, служит показателем сохранения эпизодической гиппокамп-зависимой памяти. Индекс дискриминации оценивали как отношение разности времени исследования нового и знакомого объектов к суммарному времени исследования обоих объектов. Положительный индекс дискриминации свидетельствует о предпочтении нового объекта и сохранности памяти, отрицательный – о тревожности, сенсорных нарушениях и неврологическом дефиците [15].

Для оценки пространственной памяти животных использовали «Т-образный лабиринт» («Открытая наука», Россия). Установка приподнята над полом на 70 см, имеет два закрытых рукава с боковыми и торцевыми стенками высотой 30 см и открытый рукав без стенок. Ширина рукавов составляла 14 см, длина – 50 см, на их пересечении располагается площадка размером 14×14 см. В начале эксперимента крысу помещали на начало открытого рукава. Оценивали латентный период захода в закрытый рукав, а также степень невротизации животных по балльной шкале [16]. Тестирование прекращали, когда экспериментальное животное заходило в закрытый рукав. Максимальное время тестирования составило 180 с. Тестирование проводили в течение 2 дней (сессий).

Иммуноморфологическое исследование. Животных декапитировали, мозг извлекали и фиксировали в 4% растворе формалина. Готовили серии фронтальных криостатных срезов толщиной 10 мкм и выполняли иммунофлуоресцентное окрашивание по протоколам производителя антител. Для выявления связывания использовали соответствующие

вторичные антитела меченные Alexa Fluor 488 (Abcam, ab150077; 1:350) и Alexa Fluor 594 (Abcam, ab150112; 1:350). Срезы заключали в среду FluoroShield, содержащую флуорохром DAPI (4',6-диамино-2-фенилиндол) ядер клеток.

Морфометрия препаратов. Препараты документировали с помощью флуоресцентных микроскопов Nikon SMZ18 и Nikon Eclipse Ni-u, оснащенных соответствующими фильтрами для выявления использованных флуорохромов и CCD-камерами, пригодными для фотометрии. Морфометрическую оценку проводили в программах Nikon NIS Elements BR. Для анализа использовали серийные срезы передней трети гиппокампа (для каждого метода окрашивания использовали 6–12 срезов, взятых через 200 мкм). Интенсивность иммунофлуоресцентного окрашивания оценивали по средней яркости (в 256 градациях 8-битного изображения) в нейронах поля CA3 гиппокампа. Площадь областей гиппокампа оценивали в его ростральной трети, на изображениях препаратов, окрашенных на маркерный белок нейронов NeuN, выделяя области интереса вручную. Совместную локализацию синаптических белков PSD95 и SYP оценивали в поле CA3, на границе с *stratum lucidum*, как описано ранее [17, 18].

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 12.0 и GraphPad Prism 8. Для определения статистической значимости различий использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Фишера и Тьюки, непараметрический тест Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро–Уилка. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Семаглутидоказал положительное влияние на пространственную память и эмоциональное состояние экспериментальных крыс. В первый день в тесте РНО не было выявлено значимых различий времени изучения одинаковых предметов (куб) у крыс всех групп (рис. 1). Во второй день теста при предъявлении нового объекта время, затрачиваемое на его изучение, было значимо больше у животных контрольной группы ($p=0,045$) и у животных групп с введением семаглуттида: «NaCl+Сем» ($p=0,0293$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0411$) – по сравнению с временем изучения знакомого объекта, а у крыс группы «СТЗ» время взаимодействия с обаими объектами не различалось (см. рис. 1).

Индекс дискриминации был больше нуля в контрольной группе и группах после терапии семаглутидом. В группе «NaCl» он составил $0,44\pm0,05$, в группе «NaCl+Сем» – $0,38\pm0,1$ и в группе «СТЗ+Сем» – $0,39\pm0,1$. В группе «СТЗ» индекс оказался отрицательным ($-0,012\pm0,14$) и был значительно ниже по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0285$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0151$).

В первый день проведения теста «Т-образный лабиринт» был показан значимо больший латентный период перехода в закрытый рукав лабиринта (рис. 2) у крыс группы «СТЗ» по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0244$) и «СТЗ+Сем» ($p=0,0098$). Во второй день значимые различия латентного периода были выявлены между группами «СТЗ» и «NaCl+Сем» ($p=0,0039$), а также группами «NaCl+Сем» и «NaCl» ($p=0,0335$). У крыс группы «NaCl+Сем» латентный период перехода в закрытый рукав значимо различался при сравнении первого и второго дня ($p=0,0175$; см. рис. 2).

По соответствующей шкале невротизации было отмечено повышение суммарного балла (рис. 3) у опытных животных (группа «СТЗ») по сравнению с группами «NaCl» ($p=0,0496$) и «NaCl+Сем» ($p=0,0097$), тогда как у животных после терапии семаглутидом (группа «СТЗ+Сем») этот балл снижался ($p=0,0104$).

Данные морфологического исследования согласуются с результатами, полученными при поведенческом тестировании. Так, оценка площади гранулярного слоя зубчатой извилины (рис. 4) при окрашивании на нейрональный маркер NeuN показала значимое снижение площади гранулярного слоя как в группе, получавшей только СТЗ, — на 46% ($p<0,0001$), так и в группе «СТЗ+Сем» — на 28% по сравнению с контрольной группой, получавшей только семаглутид ($p=0,0036$). Однако разница между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» не была статистически значимой («СТЗ» — 172 ± 26 мкм против «СТЗ+Сем» — 228 ± 19 мкм; $p=0,1249$).

Морфометрическая оценка гранулярного слоя зубчатой извилины при окрашивании на нейрональный маркер NeuN показала значимое снижение площади гранулярного слоя как в группе, получавшей только СТЗ, — на 46% ($p<0,0001$), так и в группе «СТЗ+Сем» — на 28% по сравнению с контрольной группой, получавшей только семаглутид ($p=0,0036$). Однако разница между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» не была статистически значимой («СТЗ» — $172\pm26,39$ против «СТЗ+Сем» — $228\pm18,86$; $p=0,1249$). Площадь пирамидного слоя полей СА1–3 была также значимо ($p<0,001$) снижена у животных, получавших СТЗ, — на 23% («NaCl+Сем» — 434 ± 61 против «СТЗ» — 334 ± 50 при $p=0,0014$) и в меньшей степени — на 18% — в группе «СТЗ+Сем» («NaCl+Сем» — $433\pm60,5$ против «СТЗ+Сем» — $353,9\pm66,54$; $p=0,0155$) по сравнению с группой, получавшей только семаглутид.

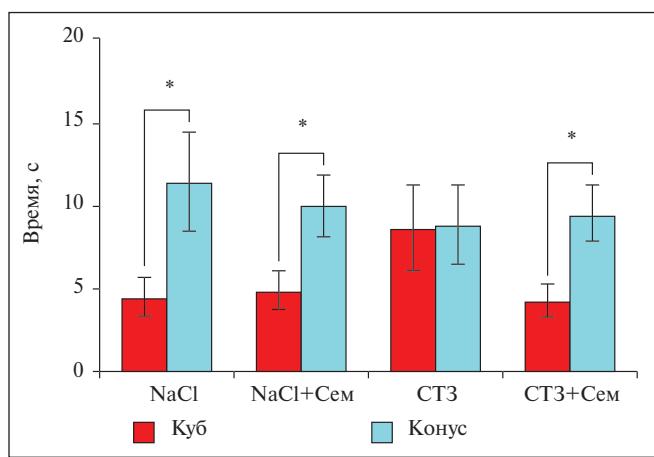


Рис. 1. Время изучения нового объекта в тесте РНО. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего; * — различия статистически значимы при сравнении времени изучения знакомого и нового объектов, $p<0,05$ (здесь и на рис. 2, 3)

Fig. 1. Time spent learning a new object in the NOR test. Data are presented as: mean ± standard error of the mean; * — differences are statistically significant when comparing the time spent learning familiar and new objects, $p<0,05$ (here and in Fig. 2, 3)

Изменения в структурах гиппокампа при введении стрептозоцина сопровождались значительным увеличением интенсивности окрашивания на фосфорилированный таубелок — тау-217 ($p=0,0022$). При этом семаглутид оказывал нейропротекторное действие, препятствуя накоплению фосфорилированного таубелка в группе «СТЗ+Сем» по сравнению с группой «СТЗ» ($p<0,0001$; см. рис. 4).

Повреждение гиппокампа под действием стрептозоцина также подтверждалось анализом интенсивности иммунофлуоресцентного окрашивания на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (ГАФДГ) в телях нейронов поля СА3 (см. рис. 3). В группе, получавшей СТЗ, окрашивание на СДГ было значимо снижено в нейронах поля СА3 гиппокампа по сравнению с контрольной группой ($p=0,0009$). Хотя между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» статистически значимых различий не выявили ($p=0,3132$), группа «СТЗ+Сем» не отличалась и от контрольной группы ($p=0,3418$), что указывает на тенденцию к восстановлению интенсивности окрашивания на СДГ под действием семаглуттида. Интенсивность окрашивания пира-

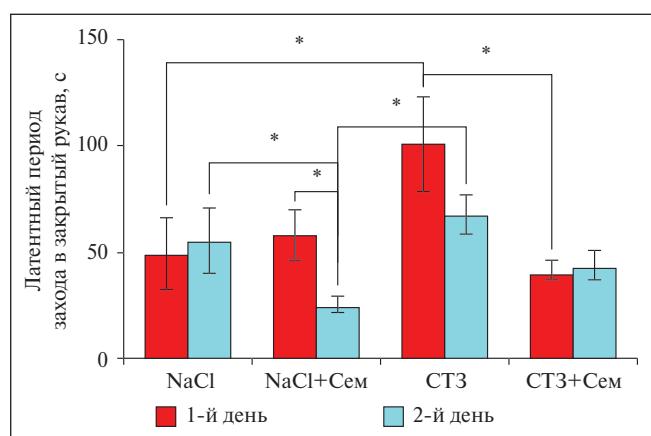


Рис. 2. Латентный период захода в закрытый рукав «T-образного лабиринта»

Fig. 2. Latent period of entering the closed arm of the 'T-shaped maze'

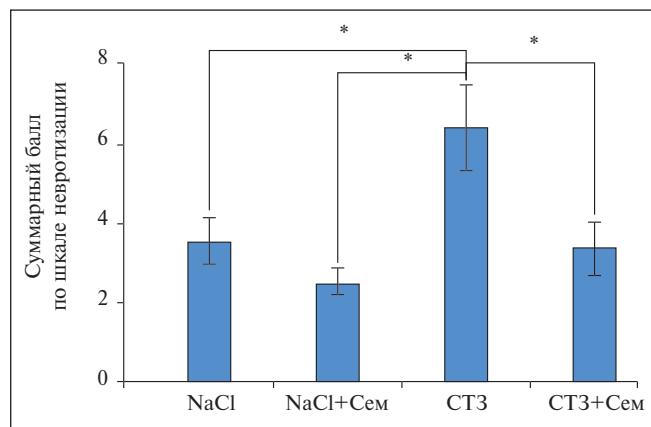


Рис. 3. Оценка суммарного балла по шкале невротизации в тесте «T-образный лабиринт»

Fig. 3. Assessment of the total score on the neuroticism scale in the 'T-maze' test

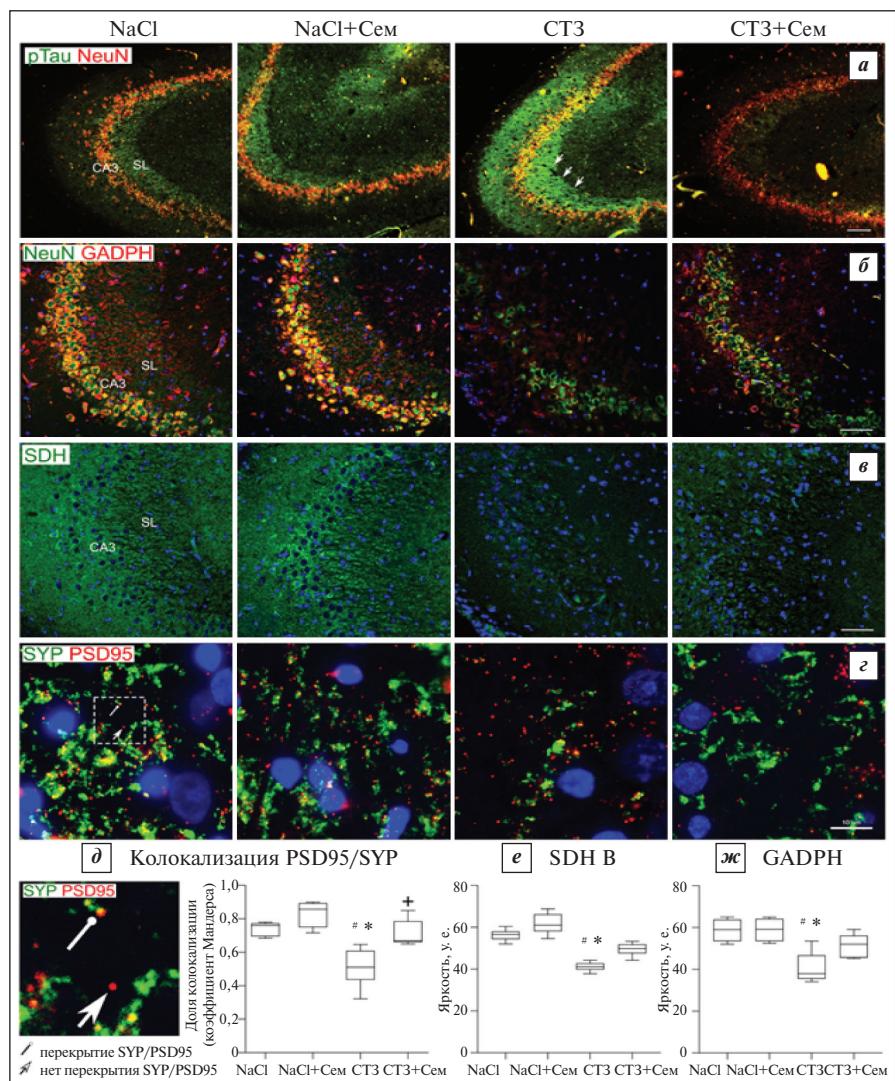


Рис. 4. Морфологические изменения в поле CA3 гиппокампа под действием стрептозоцина и их коррекция семаглутидом¹.

*а – изменение интенсивности окрашивания на фосфорилированный тау-белок (зеленым) и маркерный белок нейронов NeuN (красным); б – изменение интенсивности окрашивания на ГАФДГ (красным) и NeuN (зеленым); в – изменение интенсивности окрашивания на СДГ (зеленым); г – выявление совместной локализации SYP (зеленым) и белка постсинаптического уплотнения PSD95 (красным); д – коэффициент совместной локализации Мандерса (на врезке стрелкой показаны области без перекрытия синаптических маркеров, указателем с точкой – области с перекрытием). Оценка яркости флуоресцентного иммуноокрашивания на СДГ (е) и ГАФДГ (ж). * – различия статистически значимы между группами «СТЗ» и «NaCl»; # – различия статистически значимы между группами «СТЗ» и «NaCl+Сем» при $p < 0,05$,*

Fig. 4. Morphological changes in the CA3 field of the hippocampus under the influence of streptozocin and their correction with semaglutide.

*a – change in staining intensity for phosphorylated tau protein (green) and NeuN neuron marker protein (red); б – change in staining intensity for GADPH (red) and NeuN (green); в – change in staining intensity for SDH (green); г – detection of co-localisation of SYP (green) and the postsynaptic density protein PSD95 (red); д – Manders' coefficient of co-localisation (the inset shows areas without overlap of synaptic markers with an arrow, and areas with overlap with a dot pointer); е – assessment of the brightness of fluorescent immunostaining for SDH; ж – assessment of the brightness of fluorescent immunostaining on GADPH. * – statistically significant differences between the '(STZ)' and '(NaCl)' groups; # – statistically significant differences between the '(STZ)' and '(NaCl+Sem)' groups at $p < 0,05$*

¹ Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

мидных нейронов поля CA3 на ГАФДГ была значимо снижена в группе, получавшей стрептозоцин, по сравнению с контролем ($p=0,0008$). Лечение семаглутидом приводило к увеличению интенсивности окрашивания, однако, как и в случае с СДГ, статистически значимых различий между группами «СТЗ» и «СТЗ+Сем» выявлено не было ($p=0,3294$).

Повреждающее влияние стрептозоцина на нейроны гиппокампа отражалось и в синаптических показателях (см. рис. 4). В слое *stratum lucidum* поля CA3 оценивали совместную локализацию окрашивания на белок постсинаптического уплотнения PSD95 и пресинаптический белок синаптофизин (SYP). Коэффициент Мандерса на совместное окрашивание значительно снижался у животных, получавших стрептозоцин ($p=0,0056$ по сравнению с контрольной группой), а семаглутид препятствовал снижению этого показателя. Группы «СТЗ» и «СТЗ+Сем» значимо различались ($p=0,0446$).

Таким образом, положительные поведенческие изменения, наблюдаемые при терапии семаглутидом, такие как улучшение памяти и снижение тревожно-подобного состояния, сочетаются с выявлением уменьшением накопления и фосфорилирования таубелка и восстановлением синаптической организации гиппокампа под действием семаглутида. Восстановление синаптической пластичности способствовало улучшению КФ животных, таких как память и обучение.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы о том, что интрацеребровентрикулярное введение стрептозоцина приводит к выраженным КН, воспроизводя изменения поведения, сопоставимые с наблюдаемыми при спорадической форме БА [12, 19].

В нашей работе впервые на данной модели БА было выявлено улучшение КФ у крыс, получавших семаглутид: они демонстрировали более высокую способность различать знакомый и новый объекты в тесте «Распознавание нового объекта» по сравнению с животными, получавшими только токсин, что свидетельствует об улучшении функций распознавания, рабочей памяти и эмоционального состояния. Ранее сходные результаты были получены

и с другим препаратом из группы АР-ГПП-1 – лираглутидом: у мышей линии SAMP8 (модель возрастных нарушений) наблюдали тенденцию к улучшению дискриминационного индекса распознавания при воздействии препарата, что указывает на восстановление КФ [20]. Кроме того, на трансгенной модели БА (мыши APP/PS1) было продемонстрировано, что терапия лираглутидом значительно увеличивает время взаимодействия с новым объектом, свидетельствуя об улучшении памяти [21, 22].

Нами впервые было продемонстрировано улучшение пространственной памяти и ослабление тревожно-подобного состояния под влиянием семаглуттида в тесте «Т-образный лабиринт». Другими авторами в классическом тесте «Водный лабиринт Морриса», используемом для выявления нарушений пространственной памяти, также были получены свидетельства нейропротекторных свойств АР-ГПП-1. Так, применение лираглуттида и эксенатида на трансгенных мышиных моделях БА (линии 5xFAD и APP/PS1) и у крыс со стрептозоциновой моделью БА привело к лучшему запоминанию местоположения целевой платформы в водном лабиринте [6, 21, 23]. Более того, мыши, получавшие лираглутид, быстрее адаптировались к новой задаче по сравнению с контрольными животными [21], это также согласуется с нашими данными о том, что животные, получавшие семаглутид, быстрее находили закрытый рукав Т-образного лабиринта на второй день эксперимента.

Показанные нами позитивные когнитивные изменения соответствуют продемонстрированной в работе способности семаглуттида подавлять нейродегенеративный процесс, в том числе снижать накопление фосфорилированного тау-белка – классического маркера БА. Эти результаты согласуются с данными об эффектах семаглуттида на генетической модели БА у мышей линии 3xTg-AD, а также при введении лираглуттида мышам в комбинированных моделях БА и сахарного диабета 2-го типа [24, 25]. Однако введение другого АР-ГПП-1 – эксенатида – мышам линии 3xTg-AD

не повлияло на агрегацию бета-амилоида и фосфорилированного тау-белка в нейронах СА1 гиппокампа [26], что может быть связано с разной фармакокинетикой различных представителей группы АР-ГПП-1 [10].

Полученные нами результаты указывают на способность семаглуттида улучшать функцию дыхательной цепи митохондрий и гликолитических ферментов, нарушенных введением стрептозоцина. Это дополняет данные литературы, полученные при исследовании влияния эксенатида на функции митохондрий и антиоксидантных систем у мышей 5xFAD [6]. На генетической модели БА (ассоциированной с геном пресенилина *PSEN-1*) эксенатид повышал активность гликолитических ферментов [24].

При БА показано снижение уровня синаптических белков (пресинаптического синаптофизина, синапсина-1, постсинаптического белка PSD-95) еще за несколько лет до появления клинических симптомов [27], а обнаруженное в нашей работе восстановление семаглуттидом синаптических функций согласуется с результатами других авторов для эксенатида [6, 21, 22]. АР-ГПП-1 инициируют каскад cAMP/PKA/CREB, который играет решающую роль в нейропластичности, формировании долговременной памяти и выживании нейронов; предполагают также влияние этих препаратов на нейрогенез [28, 29]. В этом контексте представленные нами результаты подчеркивают важность использования модели с интрацеребровентрикулярным введением стрептозоцина как наиболее полно отражающей различные аспекты патогенеза БА. В целом, совокупность полученных данных позволяет рассматривать семаглуттид как перспективный препарат для включения в схемы комбинированной терапии БА.

Заключение. Проведенное исследование выявило комплексное позитивное воздействие семаглуттида на структурно-функциональное состояние нейронов гиппокампа при моделировании БА, а также способность препарата подавлять нейродегенеративный процесс, улучшать КФ и замедлять прогрессирование патологии у модельных животных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- Burillo J, Marques P, Jimenez B, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. doi: 10.3390/cells10051236
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
- Du H, Meng X, Yao Y, et al. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1033479. doi: 10.3389/fendo.2022.1033479
- An J, Zhou Y, Zhang M, et al. Exenatide alleviates mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2019;370:111932. doi: 10.1016/j.bbr.2019.111932
- Park JS, Kam TI, Lee S, et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):78. doi: 10.1186/s40478-021-01180-z
- Forny Germano L, Koehler JA, Baggio LL, et al. The GLP-1 medicines semaglutide and tirzepatide do not alter disease-related pathology, behaviour or cognitive function in 5XFAD and APP/PS1 mice. *Mol Metab*. 2024;89:102019. doi: 10.1016/j.molmet.2024.102019
- Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making? *Neuropharmacology*. 2024;253:109952. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952
- Куркин ДВ, Бакулин ДА, Морковин ЕИ и др. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):347-80. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380
- Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Physiology and pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(4):347-80 (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380
- Cummings JL, Atri A, Feldman HH, et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):14. doi: 10.1186/s13195-024-01666-7

12. Kamat PK, Kalani A, Rai S, et al. Streptozotocin intracerebroventricular-induced neurotoxicity and brain insulin resistance: a therapeutic intervention for treatment of sporadic Alzheimer's disease (sAD)-like pathology. *Mol Neurobiol.* 2016;53(7):4548-62. doi: 10.1007/s12035-015-9384-y
13. Ставровская АВ, Воронков ДН, Шестакова ЕА и др. Стрептоцин-индуцированная болезнь Альцгеймера как самостоятельный фактор риска развития гипергликемии у крыс линии Вистар. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(5):351-61. doi: 10.14341/probl12126
- Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Shestakova EA, et al. Streptozocin-induced Alzheimer's disease as an independent risk factor for the development of hyperglycemia in Wistar rats. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):351-61 (In Russ.). doi: 10.14341/probl12126
14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. Imprint. Amsterdam, Boston: Academic Press/Elsevier; 2007.
15. Szczepanska K, Bojarski AJ, Popik P, Malikowska-Racia N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. *Pharmacol Rep.* 2023;75(5):1291-8. doi: 10.1007/s43440-023-00516-x
16. Sweis BM, Bachour SP, Brekke JA, et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res.* 2016; 296:149-56. doi: 10.1016/j.bbr.2015.09.015
17. De Godoy MA, Saraiva LM, de Carvalho LRP, et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- β oligomers. *J Biol Chem.* 2018;293(6):1957-75. doi: 10.1074/jbc.M117.807180
18. Wernersson E, Gelali E, Girelli G, et al. Deconvolution enables high-performance deconvolution of widefield fluorescence microscopy images. *Nat Methods.* 2024;21(7):1245-56. doi: 10.1038/s41592-024-02294-7
19. Roy A, Sharma S, Nag TC, et al. Cognitive dysfunction and anxiety resulting from synaptic downscaling, hippocampal atrophy, and ventricular enlargement with intracerebroventricular streptozotocin injection in male Wistar rats. *Neurotox Res.* 2022;40(6):2179-202. doi: 10.1007/s12640-022-00563-x
20. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(4):877-88. doi: 10.3233/JAD-143090
21. McClean PL, Parthsarathy V, Faivre E, et al. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2011;31(17):6587-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0529-11.2011
22. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt A:57-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.005
23. Palleria C, Leo A, Andreozzi F, et al. Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects. *Behav Brain Res.* 2017;321:157-69. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.004
24. Bomba M, Ciavardelli D, Silvestri E, et al. Exenatide promotes cognitive enhancement and positive brain metabolic changes in PS1-KI mice but has no effects in 3xTg-AD animals. *Cell Death Dis.* 2013;4(5):e612. doi: 10.1038/cddis.2013.139
25. Wang ZJ, Li XR, Chai SF, et al. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology.* 2023;240:109716. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109716
26. Carranza-Naval MJ, Del Marco A, Hierro-Bujalance C, et al. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:741923. doi: 10.3389/fnagi.2021.741923
27. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2016;30(12):4141-8. doi: 10.1096/fj.201600816R
28. Sharma VK, Singh TG. CREB: A multifaceted target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(14):1280-93. doi: 10.2174/1567205018666210218152253
29. Siddeeque N, Hussein MH, Abdelmaksoud A, et al. Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative disorders: a large-scale propensity-matched cohort study. *Int Immunopharmacol.* 2024;143(Pt 3):113537. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113537

Поступила / отрецензирована / принятая к печати
Received / Reviewed / Accepted
01.09.2025 / 11.11.2025 / 12.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (соглашение № 075-15-2024-638). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the grant from the Ministry of Higher Education and Science of the Russian Federation for conducting major scientific projects in priority areas of scientific and technological development (Project No. 075-15-2024-638). There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Павлова А.К. <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>
 Ставровская А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>
 Воронков Д.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>
 Ольшанский А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>
 Потапов И.А. <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>
 Романенко А.С. <https://orcid.org/0009-0000-6349-6566>
 Сухоруков В.С. <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>
 Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>