

УДК 616.379-008.64:577.112.6:615.214

Низкомолекулярный миметик NGF корригирует когнитивный дефицит и депрессивные проявления при экспериментальном диабете

Р. У. Островская*, С. С. Ягубова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

*E-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 28.09.2016

Принята к печати 20.02.2017

РЕФЕРАТ Коморбидность сахарного диабета с когнитивными нарушениями и депрессивно-подобными состояниями, а также роль дефицита фактора роста нервов (NGF) в патогенезе этих состояний хорошо известна. Нами изучено действие соединения ГК-2 (гексаметилендиамид-*бис*-(N-моносукцинил-глутамил-лизина)), оригинального димерного аналога NGF, на мышей C57Bl/6 со стрептозотоциновым диабетом типа 2. ГК-2, сконструированный ранее в НИИ фармакологии на основе структуры β -изгиба 4-й петли NGF, обладает способностью имитировать эффекты нативного NGF, в том числе нейропротективный. Показано, что ГК-2 как при внутрибрюшинном (в дозе 0.5 мг/кг), так и пероральном (в дозе 5 мг/кг) введении устраняет гипергликемию, вызванную стрептозотоцином (100 мг/кг), восстанавливает число (%) животных, обучившихся в водном лабиринте Морриса, и ослабляет выраженность депрессивно-подобного состояния. Перспективность фармакологической разработки ГК-2 обусловлена сочетанием его антидиабетического эффекта с положительным воздействием на когнитивные функции и антидепрессивные свойства, а также сохранением активности при пероральном введении. ГК-2, как показано ранее, селективно активирует один из двух основных сигнальных путей, путь PI3K/Akt, поэтому можно предположить, что Akt-сигнализации достаточно для поддержания функционирования β -клеток. Наличие у ГК-2 как нейропротективной, так и антидиабетической активности согласуется с фундаментальной концепцией общности механизмов регуляции функций нейронов и β -клеток поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА дипептидный миметик NGF, диабет, депрессия, обучаемость.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БА – болезнь Альцгеймера; СД2 – сахарный диабет типа 2; NGF – фактор роста нервов (nerve growth factor); BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); в/б – внутрибрюшинно; *per os* – перорально; ФР – физиологический раствор; СТЗ – стрептозотцин.

ВВЕДЕНИЕ

За несколько десятилетий, прошедших после обнаружения ведущей роли нейротрофических факторов в развитии и поддержании жизнеспособности нейронов [1], получены факты, показывающие их сходную регуляторную активность на уровне ненейронных систем [2]. Одним из важных следствий этих открытий стало понимание значимости нейротрофинов для развития β -клеток поджелудочной железы. Получены важные данные, позволяющие полагать, что подобие факторов роста и дифференцировки определяет сходство между β -клетками поджелудочной железы и нейронами, которые, хотя и происходят из различных линий клеток, но формируются по одной и той же фундаментальной программе развития [3]. Регуляторная роль нейротрофинов в β -клетках поджелудочной железы подтверждена

во многих исследованиях [4, 5]. Установлено, что действие фактора роста нервов (NGF) на β -клетки поджелудочной железы опосредуется TrkA – высокоаффинным рецептором нейротрофинов [6]. NGF обеспечивает неогенез β -клеток не только в фетальный и неонатальный период, но также у взрослых организмов [7]. Удаление NGF из среды культивирования β -клеток [8] или воздействие антител к этому нейротрофическому фактору [9] ведет к усилению их апоптоза. Получены убедительные доказательства снижения пролиферации и/или усиления апоптоза β -клеток за счет снижения уровня NGF [10–12] при сахарном диабете второго типа (СД2).

Вместе с тем, хорошо известны факты коморбидности СД2 с когнитивным дефицитом (замедление скорости информационных процессов, снижение вербальной памяти, концептуализации), риск раз-

вития которого при СД2 существенно выше, чем у здоровых людей. Согласно эпидемиологическим данным, степень этого превышения колеблется от 50 до 150% [13, 14]. Постмортальными исследованиями выявлено снижение содержания NGF во фронтальной коре пациентов, находящихся в фазе, предшествующей развитию болезни Альцгеймера (БА) [15]. Уже в этой фазе наблюдается снижение активности ацетилхолинтрансферазы – фермента, активность которого в холинергических нейронах базальных структур мозга регулируется NGF. Показано, что при легких когнитивных нарушениях снижен уровень рецепторов TrkA в гиппокампе – структуре мозга, ответственной за основные когнитивные функции, в частности память [16]. Атрофия гиппокампа является важным прогностическим признаком углубления когнитивной патологии и перехода легких когнитивных нарушений в БА [17]. Важную роль в этом процессе играет дефицит NGF, поскольку именно этот нейротрофин предотвращает образование β -амилоидного пептида ($A\beta_{1-42}$) [18]. Снижение содержания NGF при когнитивных нарушениях сочетается с повышением уровня его предшественника (proNGF), угнетающего пролиферацию и дифференцировку структур базального мозга и гиппокампа [19]. Сдвиг в соотношении proNGF/NGF в сторону предшественника рассматривается как важнейшая причина холинергического дефицита, ведущего к когнитивной недостаточности [20].

Вероятность развития депрессий и депрессивно-подобных состояний у больных СД2 как минимум вдвое выше, чем в группе лиц без инсулинорезистентности [21]. Коморбидность этих заболеваний, носящая двусторонний характер (усугубление течения диабета депрессией, и течения депрессии – диабетом), является предметом изучения [22, 23]. Наряду с убедительными данными о роли дефицита нейротрофического фактора мозга (BDNF) в патогенезе депрессивных состояний различной этиологии, в том числе при диабете [24], показано, что при депрессиях, как и при диабете, снижена активность NGF, и это считается важным фактором их коморбидности. Результаты метаанализа 21 публикации [25] подтвердили статистически значимое снижение уровня NGF в крови при депрессии, коррелирующее с выраженностью нарушений. Снижение содержания NGF в сыворотке крови предложено рассматривать как биомаркер большой депрессии [26]. Подобное снижение наблюдается и при маниакально-депрессивном психозе [27], и при депрессиях позднего возраста [28]. Постмортальное изучение тканей головного мозга самоубийц выявило почти двукратное снижение экспрессии NGF и более чем трехкратное снижение плотности TrkA [29].

Совокупность приведенных данных показывает, что NGF может использоваться при сахарном диабете типа 2 благодаря способности поддерживать функционирование β -клеток и стимулировать секрецию инсулина, одновременно препятствуя развитию сопутствующих диабету нарушений функций центральной нервной системы. Однако при попытках применения нативного NGF исследователи столкнулись с проблемой неудовлетворительных фармакокинетических свойств этой белковой молекулы (низкая биологическая устойчивость, неспособность в условиях системного введения проникать через биологические барьеры), а также с плейотропностью действия NGF, которая может привести к таким побочным эффектам, как потеря веса и гипералгезия. Вместе с тем, имеются сообщения об эффективности местного применения NGF при трофических язвах диабетического генеза [30]. Что касается системного введения NGF, то клинические испытания (фазы I и II) рекомбинантного NGF выявили тенденцию к благоприятному эффекту у больных диабетической нейропатией, однако при расширении контингента больных в рамках фазы III проявились побочные эффекты при отсутствии терапевтически значимых результатов [31].

Одна из стратегий, направленных на преодоление недостатков нативных нейротрофинов, состоит в создании низкомолекулярных агентов, способных вызывать NGF-подобные терапевтические эффекты при системном введении и свободных от побочных эффектов, свойственных исходному NGF. Описано несколько таких соединений, в частности NGF-миметик непептидной структуры, соединение MT-2 [32] и пептидный NGF-миметик BB14 [33, 34], однако эффекты этих соединений изучены только в системах *in vitro*.

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова на основе структуры β -изгиба 4-й петли NGF создан димерный дипептидный миметик NGF ГК-2 (гексаметилендиамид-бис-(N-моносукцинил-глутамил-лизина)), который проявил высокую нейротропную активность в экспериментах *in vitro*, а также *in vivo* на моделях инсульта, болезней Альцгеймера и Паркинсона при отсутствии побочных эффектов, характерных для нативного NGF. Показано, что ГК-2 активирует TrkA-рецепторы [35–37].

В предварительных опытах на крысах обнаружен антигипергликемический эффект ГК-2 [38]. Исходя из коморбидности диабета с когнитивной недостаточностью и депрессией, мы получили мышей со стрептозотоциновым диабетом и изучили влияние ГК-2, оригинального миметика NGF, на нарушение когнитивных функций и депрессивно-подобное состояние у этих животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Животные

Эксперименты проводили на самцах мышей линии C57Bl/6 с исходной массой тела 23–28 г, полученных их питомника «Столбовая». Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище (за исключением 16 ч, предшествующих введению стрептозотоцина) и воде. Соблюдали этические правила гуманного обращения с животными, изложенные в директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

Дизайн эксперимента

Сахарный диабет типа 2 моделировали внутрибрюшинным (в/б) введением животным стрептозотоцина (СТЗ, Sigma, США) в дозе 100 мг/кг, эффективной для мышей линии C57Bl/6 [39].

Мыши были случайным образом разделены на четыре группы: группа 1 пассивного контроля ($n = 10$), группа 2 активного контроля ($n = 11$), опытные группы 3 ($n = 11$) и 4 ($n = 12$). Мышам группы пассивного контроля на протяжении 31 дня внутрибрюшинно или перорально (*per os*) вводили физиологический раствор (ФР)¹. Животным группы активного контроля в течение 14 дней вводили ФР в/б; на 15-е сут однократно после 16-часового голодания вводили СТЗ в дозе 100 мг/кг, в/б; далее в течение 16 дней продолжали вводить ФР.

Достаточно низкая молекулярная масса (831 Да) соединения ГК-2 делает целесообразным изучение эффекта не только внутрибрюшинного, но и перорального пути введения. Необходимость изучения эффекта перорально вводимого ГК-2 связана с тем, что это соединение планируется в будущем использовать в качестве препарата для длительного клинического применения. Свежеприготовленный раствор ГК-2 (на 0.9% NaCl) вводили 1 раз в день: опытной группе 3 в/б в дозе 0.5 мг/кг, а опытной группе 4 – *per os* в дозе 5 мг/кг в течение 14 дней. На 15-е сут (через 30 мин после последнего введения ГК-2) животным вводили СТЗ в дозе 100 мг/кг, в/б, натошак; затем ГК-2 продолжали вводить обеим группам мышей в течение 16 дней.

Уровень глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены мышей, измеряли с помощью глюкометра One Touch Ultra (США). Динамику эффекта ГК-2 оценивали с использованием показателя относительной антигипергликемической активности (Ag) по формуле:

$$Ag = \frac{гл.СТЗ - гл.(СТЗ + ГК-2)}{гл.СТЗ - гл.ФР} \times 100\%$$

где гл.СТЗ – уровень глюкозы в крови в группе активного контроля (группа 2), гл.СТЗ + ГК-2 – уровень глюкозы крови в опытных группах 3 или 4, гл.ФР – уровень глюкозы в крови в группе пассивного контроля (группа 1).

Изучение влияния ГК-2 на обучаемость в тесте водный лабиринт Морриса

Через 24 ч после последнего введения мышам ГК-2 (17-е сут после введения СТЗ) с использованием метода водного лабиринта Морриса оценивали пространственное обучение и память [40]. Экспериментальная установка представляла собой бассейн диаметром 150 см со стенками высотой 60 см, который заполняли водой (23–25°C). Бассейн мысленно делили на четыре сектора, в центр одного помещали платформу диаметром 9 см, которая возвышалась над уровнем воды на 1 см.

В первый день животным давали возможность обнаружить видимую платформу. Если мышь не находила платформу в течение 60 с, то ее помещали на платформу на 20 с. Использовали четыре посадки (по одной из каждого сектора). Через 24 ч в воду, предварительно забеленную молоком, в то же место, что и в первый день, помещали платформу, погруженную в воду на 1 см ниже поверхности. Как и в первый день, проводили четыре посадки, по одной из каждого сектора. Аналогичную процедуру повторяли на 3, 4, 5 и 8-й дни. Регистрировали число животных, нашедших платформу в течение 60 с.

Изучение влияния ГК-2 на модели депрессии

На 45-е и 46-е сут после прекращения введения ГК-2 с использованием модифицированного варианта теста Порсолта оценивали депрессивно-подобное состояние (поведенческое отчаяние) [41, 42]. Животных помещали в цилиндрические сосуды диаметром 10 см и высотой 30 см (ООО «НПК Открытая наука»). Сосуды наполняли водой на высоту 20 см (23–25°C). В первый день животное опускали в сосуд на 10 мин, при этом со 2-й по 6-ю мин видеорегилировали поведение. Через 24 ч проводили повторное тестирование в течение 6 мин. Длительность периодов активного плавания и иммобилизации в обоих сеансах определяли с помощью компьютерной программы RealTimer. Согласно определению авторов метода, за активное плавание принимали периоды движения передних лап вверх вдоль стенок цилиндра, а за иммобилизацию – полную неподвижность или совершение незначительных движений для поддержания головы над поверхностью воды. Основным показате-

¹ Не выявлено значимых различий между введением ФР в/б или *per os* на протяжении всего эксперимента, поэтому животные были объединены в одну группу.

лем выраженности депрессивно-подобного состояния в данном тесте была суммарная продолжительность эпизодов иммобилизации за время регистрации.

Ориентировочно-исследовательскую активность и общую подвижность животных оценивали с помощью теста «Открытое поле» за 2-е сут до теста водный лабиринт Морриса. Животных помещали в центр установки и в течение 5 мин регистрировали горизонтальную двигательную активность, число обследованных отверстий и вертикальных стоек.

Вес животных определяли каждые 3 дня.

Порядок введения веществ и проведения поведенческих тестов представлен на *рис. 1А*.

Статистическая обработка

Экспериментальные данные представлены в виде средних значений с указанием средней и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 8.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического метода – критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Для параметров, исчисляемых в %, применяли критерий χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие у экспериментальных животных гипергликемии, основного признака диабета, подтверждали следующими показателями. Если в группе пассивного контроля содержание сахара в периферической крови мышей составляло 6–7 ммоль/л, то введение мышам линии С57В1/6 СТЗ в дозе 100 мг/кг вело к повышению содержания глюкозы в крови до 16–20 ммоль/л, что близко к значениям, полученным ранее в опытах на крысах [38]. В полном соответствии с антигипергликемическим эффектом ГК-2, наблюдаемым в опытах на крысах, мы отмечаем антигипергликемическое действие соединения ГК-2 у мышей (*рис. 1Б*). Важно подчеркнуть сходство антигипергликемического эффекта у крыс и мышей, например, расчетный показатель Ag на 17-е сут после введения СТЗ крысам составлял 80%, а у мышей на 19-е сут – 90%.

Оценка когнитивных функций, проводимая через 24 ч после последнего введения ГК-2, показала (*таблица*), что если в группе пассивного контроля при повторном тестировании значительно увеличивалось число животных, обнаруживших платформу в течение 60 с, то в группе активного контроля это происходило медленнее (на 4-е и 8-е сут различия между двумя группами были статистически значимыми). Эти результаты соответствуют данным о нарушении когнитивных функций при СТЗ-диабете

[43]. Внутривентрикулярное введение ГК-2 приводило к статистически значимому увеличению числа животных, нашедших платформу, на 2, 4 и 8-е сут обучения по сравнению с животными группы активного контроля. При пероральном введении существенное улучшение обучаемости наблюдали только во второй день тестирования. Следует отметить, что на ранних сроках эксперимента обучаемость мышей при обоих путях введения даже превосходила обучаемость в пассивном контроле. Различия между группами были значимыми и на 3-й, и на 5-й дни тестирования (за исключением 5-го дня в группе перорального введения ГК-2, когда различия между активным контролем и опытной группой не достигали уровня статистической значимости).

Влияние ГК-2 на выраженность депрессивно-подобного состояния оценивали в отдаленные сроки после введения СТЗ (45-е сут), поскольку описана большая длительность депрессивно-подобных проявлений в модели диабета [25].

Сравнение показателей активного плавания и времени иммобилизации в разных группах позволило выявить следующие закономерности (*рис. 2*). У мышей группы активного контроля длительность иммобилизации увеличивалась, а активного плавания снижалась по сравнению с группой пассивного контроля, тогда как в/б введение ГК-2 уменьшало время иммобилизации и увеличивало время активного плавания, доводя их до контрольных значений. В усло-

Обучаемость мышей в водном лабиринте Морриса (процент животных, нашедших платформу за 60 с)

Группа	2-й день	4-й день	8-й день
Группа 1 Пассивный контроль (ФР)	14.3%	85.7%	100%
Группа 2 Активный контроль (СТЗ, 100 мг/кг)	9.09%	54.54% *	72.7% *
Группа 3 ГК-2, 0.5 мг/кг в/б + СТЗ	27.3% *#	72.7% *#	90.9% *#
Группа 4 ГК-2, 5 мг/кг per os + СТЗ	50% *#	50% *	100% #

Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 .

* $p < 0.05$ относительно группы пассивного контроля (ФР).

$p < 0.05$ относительно группы активного контроля (СТЗ).

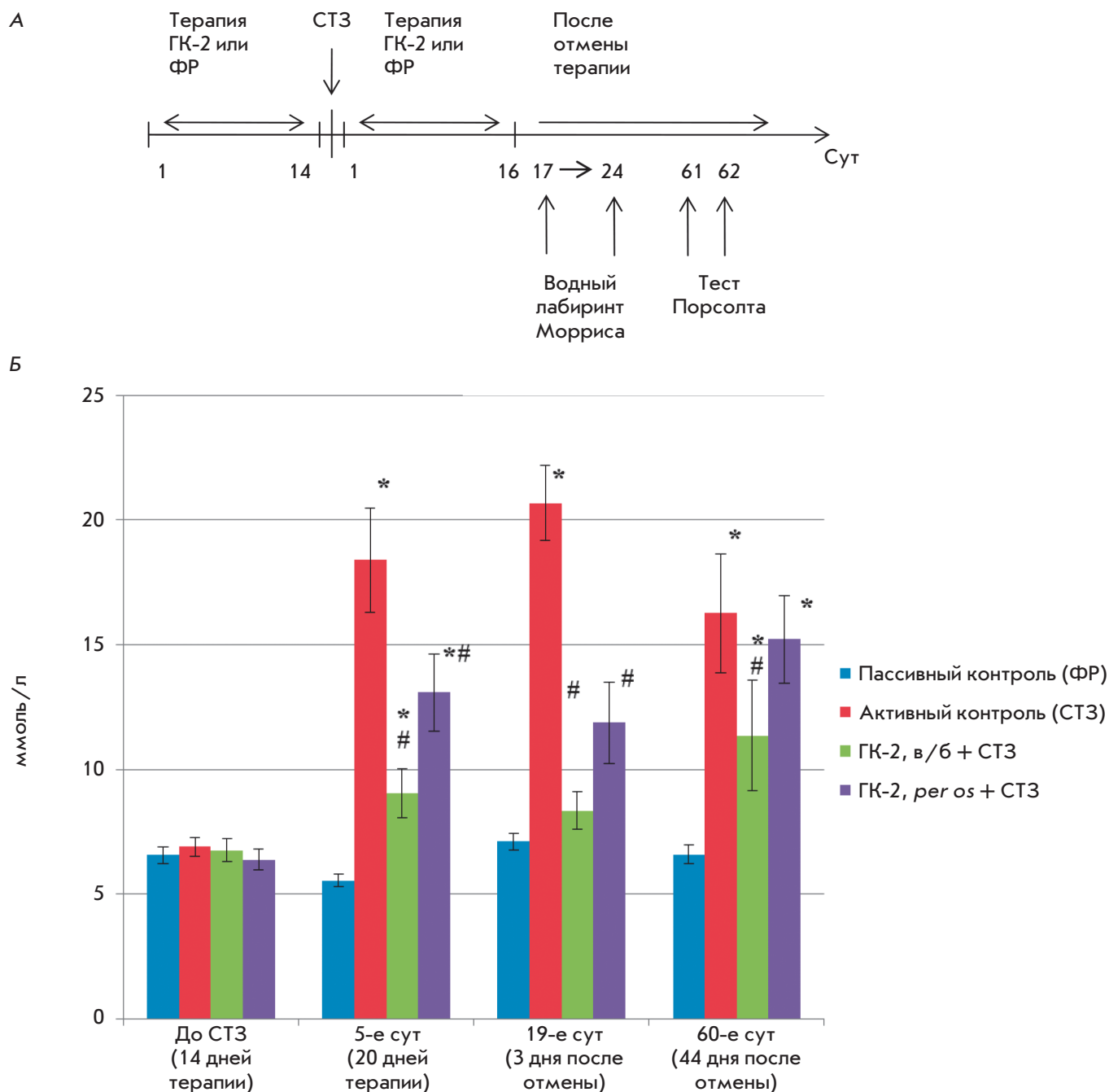


Рис. 1. Дизайн эксперимента (А) и динамика уровня гипергликемии (ммоль/л) у мышей C57Bl/6 (Б) в группах пассивного контроля (ФР + ФР), активного контроля (ФР + СТЗ 100 мг/кг, в/б + ФР), опытной группы 3 (ГК-2 0.5 мг/кг, в/б + СТЗ 100 мг/кг, в/б + ГК-2 0.5 мг/кг, в/б) и опытной группы 4 (ГК-2 5 мг/кг, per os + СТЗ 100 мг/кг, в/б + ГК-2 5 мг/кг, per os). Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость различий оценивали с помощью теста Манна–Уитни. * $p < 0.05$ относительно группы пассивного контроля (ФР). # $p < 0.05$ относительно группы активного контроля (СТЗ)

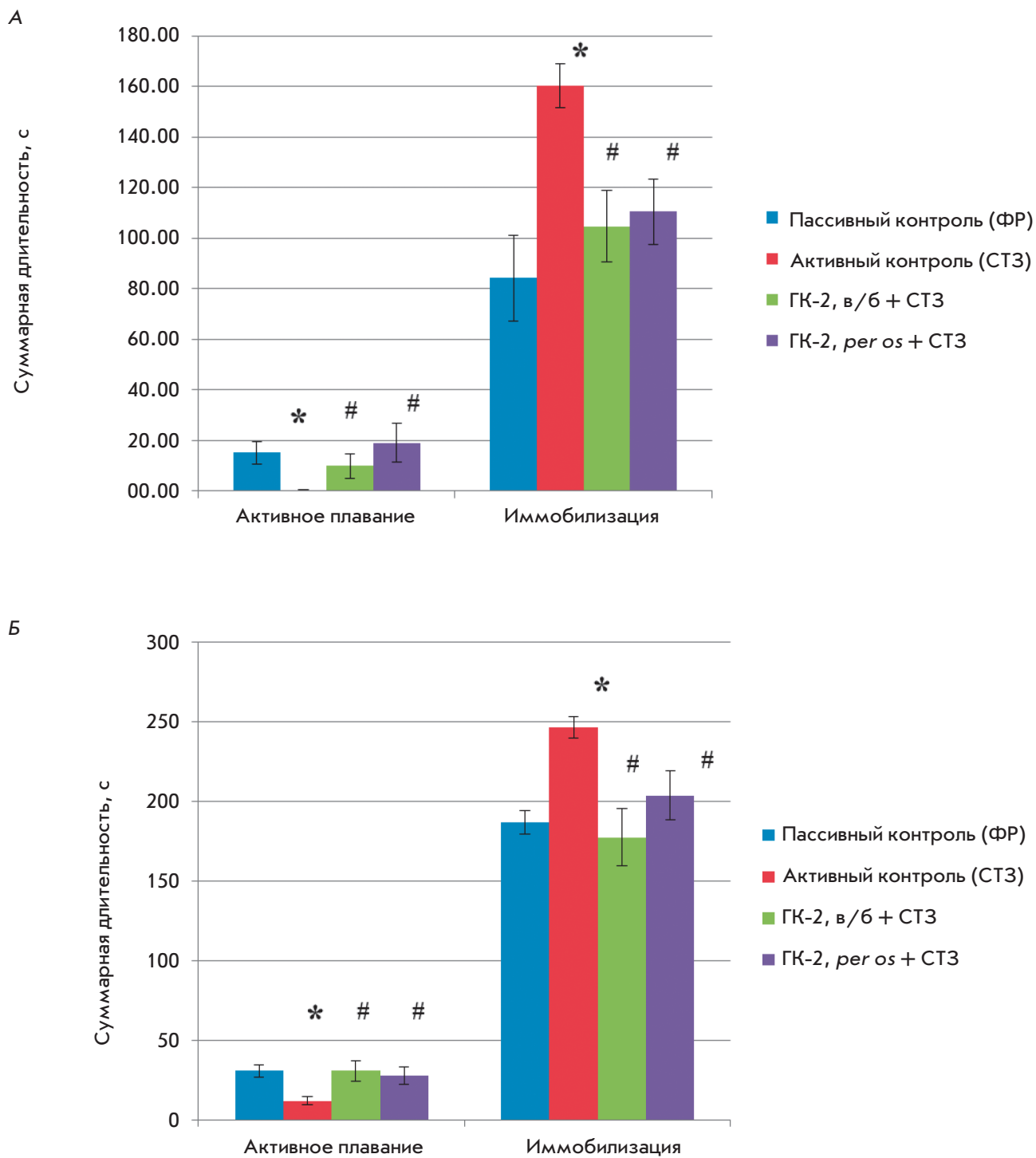


Рис. 2. Показатели депрессивно-подобного состояния мышей C57Bl/6: суммарное время активного плавания и иммобилизации (с) на 61-е (А) и 62-е (Б) сут после введения СТЗ. Обозначения серий и показатели статистики такие же, как на рис. 1Б

виях перорального введения выраженность эффекта ГК-2 была такой же, как при в/б введении.

На второй день наблюдали аналогичные закономерности: увеличение времени иммобилизации и уменьшение времени активного плавания в группе активного контроля, ГК-2 снижал степень депрессии как при в/б, так и при пероральном введении.

Для объяснения полученных результатов нужно было понять, не связаны ли нарушения поведения, вызванные стрептозотоцином, с ухудшением общего состояния животных – снижением двигательной активности и уменьшением массы тела. Чтобы ответить на этот вопрос за 2-е сут до теста водный лабиринт Морриса провели тест «Открытое поле», в котором не выявили изменений ориентировочно-исследовательской активности и общей подвижности у животных, которым вводили СТЗ. ГК-2 при обоих режимах введения также не влиял на эти показатели. Показано, что, в отличие от группы пассивного контроля, в которой масса тела животных нарастала в течение всего эксперимента (10.5% по отношению к исходному уровню на момент тестирования в водном лабиринте Морриса и 16.7% к выполнению теста Порсолта), в группе активного контроля наблюдалось кратковременное маловыраженное снижение веса к моменту обучения в водном лабиринте (-6.7%) и прибавка в весе к моменту оценки депрессивно-подобного состояния (1.8%). Соединение ГК-2 ослабляло этот эффект СТЗ как при внутрибрюшинном (-2 и 4.6% соответственно), так и при пероральном введении (1 и 10% соответственно). Таким образом, полученные данные позволяют исключить изменение общего состояния животных как причину вызванных СТЗ нарушений поведения и их нормализацию на фоне действия миметика NGF.

ОБСУЖДЕНИЕ

На мышях C57Bl/6 мы воспроизвели известную модель сахарного диабета с характерными поведенческими проявлениями [25, 43] и впервые описали способность ГК-2, низкомолекулярного миметика фактора роста нервов, устранять эти нарушения поведения. Известно, что в развитии дефицита NGF при диабете основную роль играет снижение его образования из предшественника, proNGF, вследствие вызванного гипергликемией окислительного стресса [44, 45], который приводит к подавлению активности протеаз и сдвигу соотношения proNGF/NGF в сторону предшественника, способствующего, в отличие от зрелого NGF, апоптозу инсулинпродуцирующих клеток (рис. 3).

Стрептозотоцин способствует образованию свободных радикалов, алкилирует ДНК [46]. Введение СТЗ полностью воспроизводит не только характер-

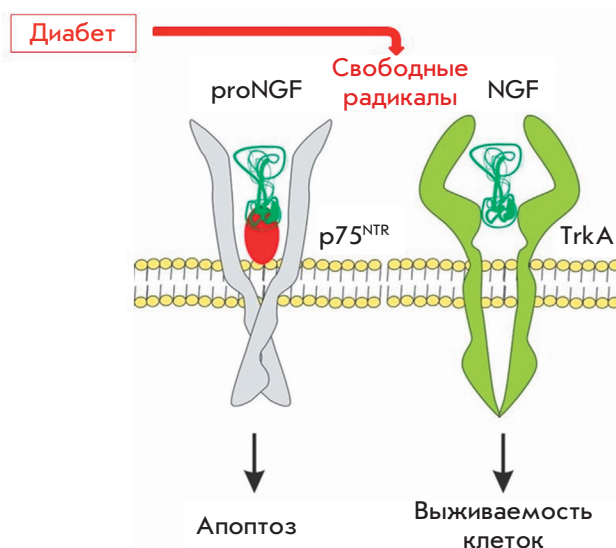


Рис. 3. NGF синтезируется из предшественника (proNGF). NGF связывается с TrkA, и это активирует сигнальные пути выживания β-клеток. Вызванная диабетом гипергликемия ведет к окислительному стрессу, который, в свою очередь, снижает активность протеаз и сдвигает соотношение proNGF/NGF в сторону предшественника, способствующего, в отличие от зрелого NGF, апоптозу инсулинпродуцирующих клеток (модифицировано из [19, 48])

ное для диабета снижение содержания NGF [47], но также и повышение содержания proNGF [48]. Экспериментально показано, что степень повышения уровня proNGF и снижения зрелого NGF и фосфорилированных TrkA-рецепторов коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита [49]. Сдвиг в соотношении proNGF/NGF в сторону предшественника считается важнейшей причиной холинергического дефицита, ведущего к когнитивной недостаточности [20].

ГК-2, подобно нативной молекуле NGF, активирует TrkA-рецепторы и ослабляет токсические эффекты H₂O₂ [35]. Кроме того, он снижает содержание малонового диальдегида в крови диабетических мышечей [50]. На основании этих данных можно предположить, что антигипергликемический эффект ГК-2 обусловлен как его прямым влиянием на рецепторы NGF, так и способностью устранять токсическое действие свободных радикалов, что может нормализовать образование NGF из предшественника.

Экспериментально воспроизведен не только основной метаболический эффект СТЗ – гипергликемический, но и его поведенческие эффекты, имитирующие нарушения поведения у больных диабетом,

а именно, нарушение когнитивных функций [14, 16] и развитие депрессивно-подобных состояний [51–53]. Выявлена способность ГК-2 ослаблять выраженность когнитивного дефицита, возникающего в модели диабета. Этот факт согласуется с положительным когнитивным эффектом ГК-2, наблюдаемым в моделях болезни Альцгеймера [54]. Впервые описан антидепрессивный эффект соединения ГК-2. Сочетание антидиабетического эффекта ГК-2 с антидепрессивным действием представляется особенно важным в связи с тем, что классические антидепрессанты не только не ослабляют проявления диабета, но могут повысить вероятность развития диабета [55].

Важно подчеркнуть сохранение активности ГК-2 при пероральном введении, что необходимо для лекарственных средств, используемых при хронических заболеваниях. Сочетание антидиабетического эффекта ГК-2 с его длительным положительным влиянием на когнитивные функции и антидепрессивными свойствами представляется важной дополнительной характеристикой этого соединения. ГК-2 предполагается использовать в терапии последствий инсульта, поскольку известно о коморбидности инсульта и диабета, а также о высокой частоте развития когнитивного дефицита и депрессивных расстройств в постинсультном периоде [56].

Ранее было показано [57], что активируя TrkA, ГК-2, миметик NGF, селективно активирует только один из двух основных сигнальных путей – путь PI3K/Akt, вовлеченный в нейропротективные эффекты нейротрофинов [58]. Данные о антидиабетической активности ГК-2 позволяют предположить, что Akt-сигнализации достаточно для поддержания функционирования β -клеток. Значение этих данных состоит прежде всего в том, что они могут способствовать появлению новых представлений о механизмах развития диабета и станут фундаментом

для разработки противодиабетических средств, осуществляющих цитопротекцию β -клеток. Наличие у ГК-2 как нейропротективного, так и антидиабетического эффектов находится в согласии с ранее высказанной фундаментальной концепцией общности механизмов регуляции функций нейронов и β -клеток поджелудочной железы [59] и вытекающего из этой концепции положения о целесообразности изучения возможных антидиабетических свойств у нейропротективных веществ, устраняющих дефицит нейротрофических факторов [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе воспроизведены эффекты СТЗ: гипергликемический, амнестический и депрессивно-подобный. Выявлена способность ГК-2, димерного аналога 4-й петли фактора роста нервов, оказывать антигипергликемический эффект, ослаблять выраженность возникающего в модели диабета когнитивного дефицита, впервые выявлено антидепрессивное действие соединения. Сочетание антидиабетического эффекта с положительным влиянием на когнитивные функции и антидепрессивными свойствами, а также сохранение активности при пероральном введении определяют перспективность исследования ГК-2.

В свете полученных ранее в НИИ фармакологии данных о выраженной нейропротективной активности ГК-2 антидиабетическую активность этого соединения можно рассматривать как важный аргумент в пользу фундаментальной концепции общности механизмов регуляции функций нейронов и β -клеток поджелудочной железы. ●

*Работа выполнена при частичной поддержке
Российского научного фонда
(проект № 14-15-00596).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levi-Montalcini R. // Science. 1987. V. 237. P. 1154–1162.
2. Yamamoto M., Sobue G., Yamamoto K., Terao S., Mitsuma T. // Neurochem. Res. 1996. V. 21. № 8. P. 929–938.
3. Polak M., Scharfmann R., Seilheimer B., Eisenbarth G., Dressler D., Verma I.M., Potter H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. № 12. P. 5781–5785.
4. Rosenbaum T., Vidaltamayo R., Sanchez-Soto M.C., Zentella A., Hiriart M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 7784–7788.
5. Gezginci-Oktayoglu S., Karatug A., Bolkent S. // Diabetes Metab. Res. Rev. 2012. V. 28. № 8. P. 654–662.
6. Kanaka-Gantenbein C., Dicou E., Czernichow P., Scharfmann R. // Endocrinology. 1995. V. 136. № 7. P. 3154–3162.
7. Paris M., Tourrel-Cuzin C., Plachot C., Ktorza A. // Exp. Diabetes Res. 2004. V. 5. № 2. P. 111–121.
8. Pierucci D., Cicconi S., Bonini P., Ferrelli F., Pastore D., Matteucci C., Marselli L., Marchetti P., Ris F., Halban P., et al. // Diabetologia. 2001. V. 44. № 10. P. 1281–1295.
9. Gezginci-Oktayoglu S., Karatug A., Bolkent S. // Pancreas. 2015. V. 44. № 2. P. 243–249.
10. Faradji V., Sotelo J. // Acta Neurol. Scand. 1990. V. 81. P. 402–406.
11. Vidaltamayo R., Mery C.M., Angeles-Angeles A., Robles-Díaz G., Hiriart M. // Growth Factors. 2003. V. 21. № 3–4. P. 103–107.
12. Chaldakov G.N. // Archives Italiennes de Biologie. 2011. V. 149. № 2. P. 257–263.
13. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. // Lancet Neurol. 2006. V. 5. № 1. P. 64–74.
14. Li X., Song D., Leng S.X. // Clin. Intervent. Aging. 2015. V. 10. P. 549–560.

15. Hellweg R., Gericke C.A., Jendroska K., Hartung H.D., Cervós-Navarro J. // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1998. V. 16. № 7–8. P. 787–794.
16. Mufson E.J., He B., Nadeem M., Perez S.E., Counts S.E., Leurgans S., Fritz J., Lah J., Ginsberg S.D., Wu J., et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2012. V. 71. № 11. P. 1018–1029.
17. Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X., Khandji A., De Santi S., Segal S., Rusinek H., Pelton G.H., Honig L.S., Mayeux R., et al. // *Neurology.* 2007. V. 68. № 11. P. 828–836.
18. Triaca V., Sposato V., Bolasco G., Ciotti M.T., Pelicci P., Bruni A.C., Cupidi C., Maletta R., Feligioni M., Nisticò R., et al. // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 4. P. 661–672.
19. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. // *Aging Dis.* 2016. V. 6. № 5. P. 331–341.
20. Allard S., Leon W.C., Pakavathkumar P., Bruno M.A., Ribeiro-da-Silva A., Cuello A.C. // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 6. P. 2002–2012.
21. Kahn L.S., McIntyre R.S., Rafalson L., Berdine D.E., Fox C.H. // *Depression Research and Treatment.* 2011. e862708.
22. Pouwer F., Nefs G., Nouwen A. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. V. 42. № 3. P. 529–544.
23. Holt R.I., de Groot M., Lucki I., Hunter C.M., Sartorius N., Golden S.H. // *Diabetes Care.* 2014. V. 37. № 8. P. 2067–2077.
24. Wang J., Zhao X., He M. // *Med. Hypotheses.* 2012. V. 79. № 2. P. 255–258.
25. Chen Y.W., Lin P.Y., Tu K.Y., Cheng Y.S., Wu C.K., Tseng P.T. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2015. V. 11. P. 925–933.
26. Wiener C.D., de Mello Ferreira S., Pedrotti Moreira F., Bitencourt G., de Oliveira J.F., Lopez Molina M., Jansen K., de Mattos Souza L.D., Rizzato Lara D., Portela L.V., et al. // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 184. P. 245–248.
27. Barbosa I.G., Huguet R.B., Neves F.S., Reis H.J., Bauer M.E., Janka Z., Palotás A., Teixeira A.L. // *World J. Biol. Psychiatry.* 2011. V. 12. № 3. P. 228–232.
28. Diniz B.S., Teixeira A.L., Machado-Vieira R., Talib L.L., Gattaz W.F., Forlenza O.V. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013. V. 21. № 5. P. 493–496.
29. Banerjee R., Ghosh A.K., Ghosh B., Bhattacharyya S., Mondal A.C. // *Clin. Med. Insights Pathol.* 2013. V. 6. P. 1–11.
30. Tiaka E.K., Papanas N., Manolakis A.C., Maltezos E. // *Int. J. Burns Trauma.* 2011. V. 1. № 1. P. 68–76.
31. Pittenger G., Vinik A. // *Exp. Diabetes Res.* 2003. V. 4. № 4. P. 271–285.
32. Scarpi D., Cirelli D., Matrone C., Castronovo G., Rosini P., Occhiato E.G., Romano F., Bartali L., Clemente A.M., Bottegoni G., et al. // *Cell Death Dis.* 2012. V. 3. e339.
33. Cirillo G., Colangelo A.M., Bianco M.R., Cavaliere C., Zaccaro L., Sarmientos P., Alberghina L., Papa M. // *Biotechnol. Adv.* 2012. V. 30. № 1. P. 223–232.
34. Cirillo G., Colangelo A.M., De Luca C., Savarese L., Barillari M.R., Alberghina L., Papa M. // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 3. e0152750.
35. Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б. // *ДАН.* 2010. Т. 434. № 4. С. 549–552.
36. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2015. Т. 6. С. 63–70.
37. Gudashcheva T.A., Povarnina P.Y., Antipova T.A., Firsova Y.N., Konstantinopolsky M.A., Seredenin S.B. // *J. Biomed. Sci.* 2015. V. 22. e106.
38. Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Поварнина П.Ю., Озерова И.В. // *Патент РФ № 2613314.* 2017. А61К38/05, А61Р3/10.
39. Hayashi K., Kojima R., Ito M. // *Biol. Pharm. Bull.* 2006. V. 29. № 6. P. 1110–1119.
40. Morris R. // *J. Neurosci. Meth.* 1984. V. 11. № 1. P. 47–60.
41. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. V. 51. P. 291–294.
42. Perona M.T., Waters S., Hall F.S., Sora I., Lesch K.P., Murphy D.L., Caron M., Uhl G.R. // *Behav. Pharmacol.* 2008. V. 19. № 5–6. P. 566–574.
43. Du G.T., Hu M., Mei Z.L., Wang C., Liu G.J., Hu M., Long Y., Miao M.X., Chang Li J., Hong H. // *J. Pharmacol. Sci.* 2014. V. 124. № 4. P. 418–426.
44. Vincent A., Brownlee M., Russell J. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 959. P. 368–383.
45. Ali T.K., Matragoon S., Pillai B.A., Liou G.I., El-Remessy A.B. // *Diabetes.* 2008. V. 57. № 4. P. 889–898.
46. Szkudelski T. // *Physiol. Res.* 2001. V. 50. № 6. P. 536–546.
47. Sposato V., Manni L., Chaldakov G.N., Aloe L. // *Arch. Italiennes Biol.* 2007. V. 145. P. 87–97.
48. Al-Gayyar M.M., Mysona B.A., Matragoon S., Abdelsaid M.A., El-Azab M.F., Shanab A.Y., Ha Y., Smith S.B., Bollinger K.E., El-Remessy A.B. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 1. e54692.
49. Terry A.V.Jr., Kutiyanaawalla A., Pillai A. // *Physiol. Behav.* 2011. V. 102. № 2. P. 149–157.
50. Yagubova S., Zolotov N., Ostrovskaya R. // *J. Diabetes Metab.* 2016. V. 7. Suppl 7. P. 76.
51. Kamei J., Miyata S., Morita K., Saitoh A., Takeda H. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003. V. 75. № 2. P. 247–254.
52. Ates M., Dayi A., Kiray M., Sisman A.R., Agilkaya S., Aksu I., Baykara B., Buyuk E., Cetinkaya C., Cingoz S., et al. // *Biochem. Histochem.* 2014. V. 89. № 3. P. 161–171.
53. Luchsinger J.A. // *J. Alzheimers Dis.* 2012. V. 30. P. 185–198.
54. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. // *Acta Naturae.* 2013. Т. 5. № 3 (18). С. 88–95.
55. Barnard K., Peveler R.C., Holt R.I.G. // *Diabetes Care.* 2013. V. 36. № 10. P. 3337–3345.
56. Li W.A., Moore-Langston S., Chakraborty T., Rafols J.A., Conti A.C., Ding Y. // *Neurol. Res.* 2013. V. 35. № 5. P. 479–491.
57. Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Константинопольский М.А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. // *ДАН.* 2014. Т. 456. № 2. С. 231–235.
58. Kaplan D.R., Miller F.D. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000. V. 10. № 3. P. 381–391.
59. de la Monte S.M. // *Front. Biosci. (Elite Ed.).* 2012. V. 4. P. 1582–1605.
60. Островская Р.У., Ягубова С.С. // *Психиатрия.* 2014. № 1 (61). С. 35–43.