

С-ПЕПТИД И ИНСУЛИН ПРИ СОВМЕСТНОМ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ УЛУЧШАЮТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АКТИВНОСТЬ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ, МИОКАРДЕ И ЭПИДИДИМАЛЬНОМ ЖИРЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© 2019 г. К. В. Деркач¹, В. М. Бондарева¹, А. А. Перминова¹, А. О. Шпаков¹, *

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, Россия

*E-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 06.08.2018 г.

После доработки 13.09.2018 г.

Принята к публикации 14.09.2018 г.

С-пептид, продукт протеолиза проинсулина, регулирует физиологические и биохимические процессы путем повышения биодоступности инсулина вследствие образования с ним комплексов или вследствие связывания с рецепторами С-пептида. В условиях инсулиновой недостаточности при тяжелых формах сахарного диабета (СД) 2 типа уровни С-пептида и инсулина в мозге, мишени их действия, снижаются. Этот дефицит может быть компенсирован с помощью интраназально вводимых С-пептида (ИВСП) и инсулина (ИВИ). Предполагается, что введение ИВСП и ИВИ при СД 2 типа приведет к нормализации активности аденилатциклазной сигнальной системы (АЦСС) в гипоталамусе и на периферии и обеспечит, тем самым, терапевтический эффект ИВСП и ИВИ. Целью работы было изучить влияние 9-ти дневной обработки четырехмесячных самцов крыс с неонатальной моделью СД 2 типа ИВСП (в суточной дозе 10 мкг на животное) и ИВИ (в суточной дозе 20 мкг на животное) при их совместном и раздельном введении на метаболические и гормональные показатели и на активность АЦСС в гипоталамусе, миокарде и эпидидимальном жире (ЭЖ). Обработка диабетических крыс ИВИ и ИВСП+ИВИ ослабляла гипергликемию и инсулиновую резистентность, улучшала показатели липидного обмена и снижала индекс атерогенности. В гипоталамусе восстанавливалась регуляция активности аденилатциклазы (АЦ) агонистами МК4-меланокортиновых и D2-дофаминовых рецепторов, ослабленная при СД 2 типа. В миокарде и ЭЖ отмечали восстановление стимулирующих эффектов агонистов β_1/β_2 - и β_3 -адренорецепторов на активность АЦ, что свидетельствует об улучшении гормональной регуляции сердечно-сосудистой системы и липолитических процессов в жировой ткани. Совместное применение ИВСП+ИВИ было более эффективным, чем монотерапия ИВИ, что свидетельствует об усилении регуляторных эффектов инсулина в присутствии С-пептида. Обработка диабетических крыс ИВСП была мало эффективной. Полученные данные свидетельствуют о перспективах совместного применения эквимоллярных количеств ИВСП и ИВИ для коррекции метаболических и функциональных нарушений при тяжелых формах СД 2 типа.

Ключевые слова: аденилатциклазная система, С-пептид проинсулина, инсулин, интраназальное введение, сахарный диабет 2 типа, инсулиновая резистентность, гипоталамус, миокард, эпидидимальный жир

DOI: 10.1134/S0041377119020032

Инсулиновая система мозга играет исключительно важную роль в центральной регуляции энергетического обмена и периферической инсулиновой чувствительности, в контроле функций ЦНС, эндокринной и сердечно-сосудистой систем (Kleinridders et al., 2014; Шпаков, Деркач, 2015; Shpakov et al., 2015). Инсулин, продуцируемый β -клетками поджелудочной железы, поступает в мозг путем рецепторопосредованного эндоцитоза, и в условиях инсулинового дефицита, например при сахарном диабете (СД) 1-го типа и декомпенсированных формах СД 2-го типа, концентрация инсулина в мозге снижается. Снижение уровня инсулина в ЦНС отмечается в условиях выраженной инсулиновой резистентности (ИР), ха-

рактерной для СД 2-го типа и метаболического синдрома, причиной чего является ослабление транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер. Одним из подходов для коррекции дефицита инсулина в ЦНС является интраназальный способ его введения, что позволяет доставлять инсулин непосредственно в мозг, в том числе к чувствительным к нему гипоталамическим нейронам (Heni et al., 2012; Shpakov et al., 2012; Novak et al., 2014). Нами было показано, что длительная обработка крыс с экспериментальными моделями СД 1-го и 2-го типов с помощью интраназально вводимого инсулина (ИВИ) улучшает углеводный и липидный обмен, нормализует периферическую инсулиновую чувствитель-