

РОЛЬ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (BDNF) В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹Гацких И.В., ¹Веселова О.Ф., ¹Брикман И.Н., ¹Шалда Т.П., ¹Адамян Р.А.,
²Варыгина Е.Л., ¹Петрова М.М.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Красноярск ОАО «РЖД», Красноярск, Россия (660000, Красноярск, ул. Ломоносова, 47)

Сегодня актуальной проблемой эндокринологии остаются профилактика и лечение осложнений сахарного диабета. В настоящее время неврологические осложнения сахарного диабета являются основной причиной инвалидизации и летальности пациентов данной группы. В данном научном обзоре изложены современные представления о роли нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе неврологических расстройств у больных с сахарным диабетом. В статье представлена характеристика BDNF и его рецепторов, а также влияние уровня фермента металлопротеиназы (MMP9) на активность рецепторов TrkB у пациентов с сахарным диабетом. Рассмотрены результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о роли BDNF в нормализации гипергликемии, поддержании нейропластичности и угнетении клеточного апоптоза у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, мозговой нейротрофический фактор, неврологические расстройства

ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) IN THE PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

¹Gatckikh I.V., ¹Veselova O.F., ¹Brickman I.N., ¹Shalda T.P., ¹Adamyan R.A.,
²Varygina E.L., ¹Petrova M.M.

¹Krasnoyarsk State Medical University professor V.F. Voyno-Yasenetsky the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

²NUZ «Railway hospital st. Krasnoyarsk ОАО «RJD», Krasnoyarsk, Russia (660000, Krasnoyarsk, ul. Lomonosov, 47)

Today actual problem of endocrinology is prevention and treatment of complications of diabetes. Currently, neurological complications of diabetes are a major cause of morbidity and mortality in this group of patients. This scientific review of the modern views on the role of neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of neurological disorders in patients with diabetes. The article presents a characterization of BDNF and its receptors, as well as the effect of the level of the enzyme metalloproteinase (MMP9) on the activity of TrkB receptors in patients with diabetes. The results of experimental studies indicate the role of BDNF in the normalization of hyperglycemia, maintaining neuroplasticity and cell apoptosis inhibition in patients with diabetes.

Keywords: diabetes, brain-derived neurotrophic factor, a neurological disorder

На сегодняшний день неврологические нарушения являются не только наиболее частыми осложнениями сахарного диабета (СД), но и ведущей причиной летальности и смертности в данной группе больных во всем мире. Ранняя диагностика и своевременное лечение неврологических осложнений СД могут позволить уменьшить риск летальности и смертности. Нарушение нервной системы при СД принято называть диабетическими нейропатиями, включая диабетическую периферическую полинейропатию. Впервые термин «диабетическая нейропатия» появился в 1933 г. в работе I. Wechsler и касался поражения только периферической нервной системы у больных сахарным диабетом [Прихожан В.М.,

1981]. В 1962 г. G. Holt предложил термин «диабетическая полинейропатия», включающий в себя поражение центральной и/или периферической нервной системы. Напротив, С.В. Котов и соавт. (2000) считают, что разделение на центральную и периферическую диабетическую нейропатию носит условный характер, так как поражения центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом часто развиваются одновременно.

Диабетическая нейропатия является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Патогенез диабетической нейропатии в настоящее время рассматривается как гетерогенный патологический процесс [1, 3]. Основным пусковым фактором диабетической нейропатии при СД является гипергликемия и вызванный ей каскад метаболических нарушений с последующими формированием структурных изменений в ЦНС. В основе такого поражения лежат активация альтернативных путей распада глюкозы (пентозофосфатного цикла), окислительный стресс и угнетение процессов обмена энергии в нервных тканях.

Анализ результатов фундаментальных исследований, проведенных в последнее десятилетие, показал необходимость рассмотрения патогенеза диабетической энцефалопатии как многостадийного процесса [4, 5], одним из механизмов которого является нарушение нейропластичности. Особую роль в модуляции нейропластических процессов играют нейротрофические ростковые факторы. На сегодняшний день наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor) (BDNF).

BDNF относится к семейству нейротрофических факторов – семейству растворимых высокомолекулярных полипептидов, состоит из 119 негликозилированных аминокислотных остатков, зрелая молекула имеет молекулярную массу 13 кДальтон. Зрелая молекула BDNF на 52% идентична фактору роста нервной ткани (NGF) на уровне аминокислот. BDNF экспрессируется на фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариocyтах/тромбоцитах, шванновских клетках (в очагах повреждения [17]).

BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница обуславливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови. На сегодняшний день известно 2 типа рецепторов к BDNF: первые — низкоафинные рецепторы к NGF с молекулярной массой 75 кДальтон (LNGFR), вторые – высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-В с молекулярной массой 145 кДальтон (TrkB) [14]. Эти рецепторы определяют специфичность действия BDNF. Функциональная активность BDNF довольно велика. В период развития нервной системы они участвуют в дифференцировке, созревании нейронов и формировании синапсов. Во взрослом организме играют нейропротекторную роль, осуществляют защиту нейронов головного мозга от ишемии [13].

Также было показано, что BDNF способствует росту спинальных сенсорных и моторных нервных клеток [7], а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМКергических нейронов головного мозга [13]. Максимальная концентрация BDNF в головном мозге наблюдается в молодом возрасте, относительно постоянные уровни определяются в зрелом возрасте, и снижение уровня отмечается в пожилом и старческом возрасте [24].

Наиболее значимые эффекты BDNF осуществляются посредством активации рецептора TrkB, при этом происходит аутофосфорилирование тирозинкиназы B [15, 16, 18].

Учитывая предположения о роли BDNF в формировании когнитивных нарушений при СД, представляет интерес тот факт, что рецепторы инсулина также известны как рецепторные тирозинкиназы [6]. В результате проведенного эксперимента D.Navaratna удалось установить, что при сахарном диабете повышается активность фермента металлопротеиназа-9 (ММР9). Это происходит в первую очередь из-за накопления в крови гликированных (гликозилированных) эндопродуктов. Металлопротеиназа в свою очередь начинает разрушать рецептор TrkB, в итоге возникает дефицит BDNF и происходит стабильное ухудшение состояния нейропластичности нейронов головного мозга, а как следствие — снижение когнитивных функций.

За последние годы в экспериментальных работах четко прослеживаются попытки найти взаимосвязь между метаболическими нарушениями при СД и экспрессией BDNF. Исследователи А. Tsuchida, Т. Nakagawa оценивали эффекты BDNF на активность инсулина в периферических нервных волокнах у мышей с СД [23]. В данном исследовании проводилось однократное подкожное или внутрижелудочное введение мозгового нейротрофического фактора мышам с стрептозоцининдуцированным сахарным диабетом. В результате авторы установили, что введение мозгового нейротрофического фактора быстро увеличивает стимулированное инсулином фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов, а также активность фосфатидилино-зитол-3-киназы в печени и периферических волокнах скелетных мышц [19].

Т. Nakagawa, М. Оно-Kishino выдвинули новую гипотезу о том, что BDNF обладает эндокринными функциями, а именно уменьшает уровень глюкозы в крови у экспериментальных тучных моделей грызунов. Также авторы установили, что гипогликемический эффект BDNF был более выражен у молодых особей мышей с гиперинсулинемией и BDNF усиливал гипогликемический эффект инсулина у мышей со стрептозоцининдуцированным диабетом. В результате данного исследования авторы предположили, что для реализации гипогликемической активности BDNF необходимо участие эндогенного или экзогенного инсулина [19].

О роли BDNF в нормализации гипергликемии также свидетельствуют результаты исследований J.R. Tonra, M. Ono [22], в которых было показано, что оптимизация углеводного обмена связана со снижением уровня гликогена в печени, что подтверждает влияние BDNF на уровень глюкозы при СД.

Дальнейшие экспериментальные исследования подтверждают, что BDNF является необходимым белком для поддержания нейропластичности. Это было показано в работе с крысами со стрептозотоцинининдуцированным диабетом, у которых было выявлено значимое снижение нейротрофина и уровня BDNF. Эти данные позволяют предполагать, что нарушение синтеза BDNF при СД приводит к синаптической дисфункции и как следствие — к когнитивным нарушениям [20].

Установлено, что BDNF обладает нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз [9, 12] и препятствует гибели нейронов [8, 10, 11]. Нейротрофические факторы регулируют структурную, синаптическую и морфологическую пластичность нейронов. Таким образом, патологические изменения системы нейротрофического фактора могут приводить не только к дефектам нервной регенерации, но и к структурным изменениям в головном мозге, снижать нейронную пластичность и как следствие — приводить к снижению когнитивных функций.

Кратко основные звенья патогенеза нейропатии были сформулированы в работе Leininger и соавт. Они предложили 3 звена, подтверждающих роль BDNF в патогенезе нейропатии:

- 1) BDNFобеспечивает выживание и нормальное функционирование нейронов;
- 2) происходит снижение уровня BDNF при диабетической нейропатии;
- 3) нейротрофические факторы вызывают регенерацию нейронов у экспериментальных моделей с индуцированным диабетом [14].

На сегодняшний день существуют экспериментальные и клинические работы, свидетельствующие о положительных результатах лечения рекомбинантными препаратами нейротрофических факторов. Большое практическое значение имеют работы по изучению применения генно-инженерного BDNF при диабетических осложнениях. Так, экзогенное введение BDNFпри ранней ангиопатии сетчатки у крыс со стрептозотоцинининдуцированным диабетом приводит к значительному улучшению [21].

Таким образом, учитывая в основном результаты экспериментальных работ, свидетельствующих о вовлечении мозгового нейротрофического фактора в патогенез нейроэндокринных заболеваний, целесообразно дальнейшее изучение BDNF как маркера формирования и прогрессирования нейропатии у пациентов с СД, а также изучение уровня мозгового нейротрофического фактора как маркера эффективности фармакотерапии

неврологических осложнений у пациентов с СД и для уточнения фармакологического действия препаратов, используемых для лечения данных осложнений.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. //Журн. неврол. и психиатр. – 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Гомазков О.А. // Биомедицинская химия — 2004. — Т. 50, Вып. 4. — С. 321–343.
3. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. / Диабетическая периферическая сенсорно-моторная нейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. / Методические рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов // Центр «Диабетическая стопа» международной программы «Диабет». М., 2002 г. – С. 2–22.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. / Диабетическая нейропатия. — М. // Медицина. – 2000– С. 45–46.
5. Сивоус Г.И., Строков И.А., Касаткина Э.П. / Диабетическая периферическая сенсорно-моторная полиневропатия у детей и подростков: нейрофизиология, патогенез, клиника, диагностика. Пособие для врачей. М., – 2002. – С. 1–24.
6. Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. / Гистология. Введение в патологию.// Гэотар. — М. – 1997. — С. 28–34.
7. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. New neurotrophic factors. *AnnuRevPhysiol* 1985; 45: 601–612.
8. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres et. al. // *J. Cereb. BloodFlowMetab.* – 2003. – Vol. 23. – P. 150–153.
9. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, M. Toborek // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 85. – P. 26.
10. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock et. al. // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – P. 846–851.
11. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates down regulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda et. al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2002. – Vol. 61. – P. 142–153.

12. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda et. al. // *J. Neurotrauma*. – 2002. – Vol. 19. – P. 777–785.
13. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006; 9: 580—586.
14. Leininger, Gina M. Vincent, Andrea M. // *Journal of the Peripheral Nervous System*- 2004 Mar. — Vol. 9 Issue 1 — P. 26.
15. Lewin G.R., Mendell L.M. // *J Neurophysiol*. — 1994 — Vol. 71. — P. 941–949.
16. Liebl D.J., Klesse L.J., Tessarollo L., Wohlman T., Parada L.F. // *Proc Natl Acad Sci U S A* — 2000 — Vol. 97. — P. 2297–2302.
17. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1089–1093.
18. Molliver D.C., Wright D.E., Leitner M.L., Parsadanian A.S., Doster K., Wen D., Yan Q., Snider W.D. // *Neuron*. — 1997 — Vol. 19. – P. 849–861.
19. Nakagawa T., Ono-Kishino M., Sugaru E., Yamanaka M., Taiji M., Noguchi H. // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2002 May-Jun. — Vol. 18(3). — P. 185–91.
20. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, Furukawa Y, Furukawa / *Neurotoxicol Teratol*. — 2002 Sep-Oct. — Vol. 24(5). — P. 695–70.
21. Seki M., Tanaka T., Nawa H., Usui T., Fukuchi T., Ikeda K., Abe H., Takei // *Diabetes*. — 2004 Sep. — Vol. 53 (9), P. 2412–19.
22. Tonra J.R., Curtis R., Wong V. // *Neurosci*. — 1998. — Vol. 18. — P. 4374–4383.
23. Tsuchida A., Nakagawa T., Itakura Y., Ichihara J., Ogawa W., Kasuga M., Taiji M., Noguchi H. // *Diabetologia*. — 2001 May. — Vol. 44(5). — P. 555–66.
24. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009; 42: 81–89.

Рецензенты:

Зайцева О.И., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-Исследовательский Институт Медицинских Проблем Севера», г. Красноярск;

Новицкий И.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.