

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-02>

Механизмы нейропластичности у пациентов с сахарным диабетом

М. Матвеева, кандидат медицинских наук,
Ю. Самойлова, доктор медицинских наук,
Н. Жукова, доктор медицинских наук,
М. Ротканк,
О. Лейман

Сибирский государственный медицинский университет, Томск
E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Представлены вопросы нейропластичности у пациентов с сахарным диабетом и на экспериментальных моделях, а также вопросы влияния инсулина, вариабельности гликемии, содержания мозгового нейротрофического фактора на пластичность.

Ключевые слова: эндокринология, неврология, нейропластичность, сахарный диабет, инсулин, гликемия, мозговой нейротрофический фактор, реабилитация.

Для цитирования: Матвеева М., Самойлова Ю., Жукова Н. и др. Механизмы нейропластичности у пациентов с сахарным диабетом // Врач. – 2018; 29 (9): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-02>

Изучение механизмов нейропластичности приобретает все большую актуальность в связи с прогрессирующим ростом патологии центральной нервной системы (ЦНС) разного генеза. Под нейропластичностью понимают способность нервной системы восстанавливать свою функцию путем качественных и количественных нейрональных перестроек, изменений связи между нейронами и глиальных элементов [1]. Отражением процессов нейропластичности является динамика когнитивных расстройств (КР) [2].

Больные сахарным диабетом (СД) – одна из наиболее значимых в социальном и экономическом аспекте категорий населения. По оценкам Международной диабетической ассоциации (IDF), в мире на 2015 г. насчитывалось 415 млн больных СД [3]. В последнее десятилетие доказано, что СД оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на развитие осложнений со стороны ЦНС, проявляющихся функциональными и морфологическими нарушениями, в частности КР [4].

К факторам, влияющим на пластичность головного мозга при СД, относится инсулин. Максимальная экспрессия рецепторов инсулина обнаружена в гиппокампе, где определяется высокая концентрация синаптических контактов, что указывает на ассоциацию между плотностью рецепторов и активностью нейронов [5]. Одна из причин нейропластичности – резистентность

рецепторов головного мозга (ГМ) к инсулину. Известно, что для нормального функционирования и передачи инсулина необходимо, чтобы инсулиновые рецепторы и N-метил-D-аспарт (NMDA) глутаматного рецептора подтипа 2B (GluN2B) присутствовали в синапсах, а фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора происходило с участием протеинкиназы – Ba (Akt) глутаматного рецептора A1 (GluA1). Это обеспечивает нормальную синаптическую функцию и формирование нейропластичности, что может проявляться адекватностью когнитивной функции (КФ). На рисунке (а) представлена схема физиологической передачи инсулина. Когда происходят сбои в передаче сигналов инсулина (например, при сниженной работе инсулинового рецептора или нарушении фосфорилирования субстратов рецептора, как при СД), отмечается синаптическая дисфункция (см. рисунок, б) [6].

Полагают [6], что изменение экспрессии (преобразование наследственной информации от гена в функциональный продукт – РНК или белок) и фосфорилирования субъединиц рецепторов инсулина лежат в основе нарушения синаптической передачи между нейронами, которое сохраняется на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь («долговременная потенциация»). Именно эти изменения ответственны за нарушение так называемого гиппокамп-зависимого обучения вследствие нарушения синаптической пластичности и подавления синаптической регенерации [7]. Изменения передачи инсулина в гиппокамп описаны на животных моделях болезни Альцгеймера [6]. Нарушение рецепторного взаимодействия инсулина в ЦНС имеет основополагающее значение для развития КР у пациентов с СД, которые относятся к группе высокого риска по развитию деменции [8, 9].

Другой возможный механизм влияния инсулина на процессы нейропластичности – его функция как фактора роста. Так, в исследовании с использованием экспериментальных моделей СД *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что инсулин регулирует выживание нейронов, действует как фактор роста и координирует механизмы пластичности [10]. Предполагают, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 стимулируют нейрогенез, оказывая влияние на пролиферацию, дифференцировку и выживаемость нервных клеток [11].

Важную роль в процессах нейропластичности могут играть выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД, а именно – вариабельность гликемии [12]. Кроме того, длительная гипер- или гипогликемия парадоксальным образом приводит к нарушению синаптической функции и в конечном счете – к гибели клеток [13]. Так, показано, что тяжелые эпизоды гипогликемии вызывают повреждение ГМ в коре и гиппокампе, а степень повреждения тесно коррелирует с наличием судорожной активности даже в результате 1-го эпизода тяжелой гипогликемии [14]. В частности, при СД в эксперименте на крысах происходило уменьшение длины дендритов, изменялась плотность нейронных клеток в коре и гиппокампе [15]. Более того, в ЦНС происходит подавление глутаматных (NMDA) рецепторов, вызванное гипогликемией [16]. Поскольку глутаматные рецепторы также участвуют в развитии нейродегенеративных состояний, обсуждаются вопросы дисфункции глутаматных NMDA-рецепторов на ранних стадиях СД [17].

С другой стороны, гипергликемия увеличивает опосредованное NMDA-рецептором всасывание кальция в нейроны и может инду-

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН
детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ
с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



Реклама

P N 000017/01

P N 001142/02

Виферон® Суппозитории

цировать повреждение клеток ГМ [18]. Кроме того, острая гипергликемия способствует экспрессии генов провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 β , -6, -8 и фактор некроза опухоли- α), нарушает экспрессию генов, участвующих в создании гематоэнцефалического барьера, а также уменьшает пролиферацию клеток ГМ в большинстве нейрогенных зон переднего и среднего мозга. При исследовании процессов репарации (восстановления) выявлено, что стадия поздней пролиферации нейрональных предшественников значительно уменьшается при хронической гипергликемии [19]. J. Thomas (2008) обнаружил, что стрептозоцин-индуцированный диабет у крыс приводит к снижению экспрессии генов гиппокампа, участвующих в эпигенетической регуляции (изменения экспрессии генов, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК) и синаптической пластичности, например, таких ферментов, как гистондеацетилаза и гликогенсинтаза-киназа-3 β . Кроме того, была определена повышенная экспрессия генов, участвующих в сигнальных каскадах, связанных с ростом клеток, их выживаемостью и энергетическим обменом, таких, как рецептор нейротропной тирозинкиназы-2, аполипопротеин-Е и белковая тирозинфосфатаза [20].

Следовательно, варибельность глюкозного гомеостаза может изменять сигнальные пути, участвующие в нейрогенезе и синаптической пластичности, что ведет к уменьшению поддержания КФ на протяжении всей жизни и увеличению риска нейродегенеративных расстройств у пациентов с СД.

Нейропластичность создает основу для реализации адаптивного поведения, КФ, которые нарушаются при неврологических и соматических заболеваниях, в частности при СД. Одним из основных механизмов формирования нейропластичности у пациентов этой группы можно считать естественное функциониро-

вание синапсов. Эффективность сигнала в каждом синапсе может быть модулирована правильной работой рецепторного аппарата, чувствительностью к инсулину, уровнем гликемии и нейротрофическими факторами.

Изучение нейропластичности характеризуется выдающимися результатами, связанными с открытием ее новых механизмов, и этот процесс неуклонно развивается благодаря использованию новых знаний в области молекулярной генетики, биологии и нейробиологии. Расширение этих знаний служит целям профилактики и лечения церебральной патологии. Всестороннее изучение феномена нейропластичности при СД позволит управлять развитием осложнений со стороны ЦНС, интенсифицировать терапию, проводить обучение больных и их функциональное восстановление. Знание же механизмов, лежащих в основе пластичности ГМ, даст возможность оптимизировать терапевтические подходы с применением методов доказательной медицины, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с СД и КФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neuralplasticity: changes with age // J. Neural. Transm. – 2005; 112: 3–27.
2. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex // J. Neuro. Sci. Res. – 2006; 83 (2): 177–80.
3. IDF. Diabetes Atlas. 7th ed. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/> Accessed July 11, 2017.
4. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная // Биохимия. – 2017; 82 (3): 365–71.
5. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В. и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры для диагностики и терапии для заболеваний центральной нервной системы // Бюл. сиб. медицины. – 2013; 12 (5): 104–18.
6. Claudia A., Gerardo G., Lawrence R. et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity // Diabetes. – 2015; 64: 3927–36. DOI: 10.2337/db15-0596.
7. Matsunaga Y., Negishi T., Hatakeyama A. et al. Impairment of synaptic development in the hippocampus of diabetic Goto-Kakizaki rats // Int. J. Dev. Neurosci. – 2016; 53: 58–67. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.07.004.
8. Qu Z., Jiao Z., Sun X. et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on tau phosphorylation in the rat brain // Brain Res. – 2011; 1383: 300–6.
9. Sun L. Hippocampal IGF-1 expression, neurogenesis and slowed aging: clues to longevity from mutant mice // Age. – 2006; 28 (2): 181–9. DOI: 10.1007/s11357-006-9009-5.
10. Brooker G., Kalloniatis M., Russo V. et al. Endogenous IGF-1 regulates the neuronal differentiation of adult stem cells // J. Neurosci. Res. – 2000; 59 (3): 332–41. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(20000201)59:3<332::AID-JNR6>3.0.CO;2-2.
11. Chell J., Brand A. Nutrition-responsive glia control exit of neural stem cells from quiescence // Cell. – 2010; 143 (7): 1161–73. DOI: 10.1016/j.cell.2010.12.007.
12. Moreira T., Cebers G., Pickering C. et al. Diabetic Goto-Kakizaki rats display pronounced hyperglycemia and longer-lasting cognitive impairments following ischemia induced by cortical compression // Neuroscience. – 2007; 144: 1169–85.
13. Simpson I., Appel N., Hokari M. et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited // J. Neurochem. – 1999; 72: 238–47.

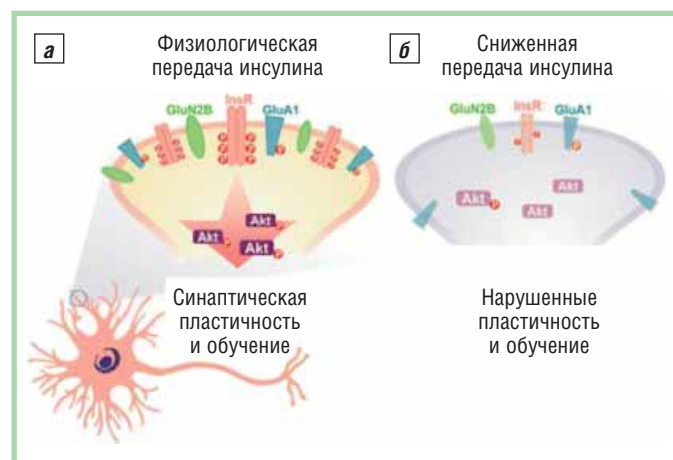


Схема передачи инсулина (Felice F.G., 2015): InsRs – инсулиновый рецептор; Akt – протеинкиназа- β ; GluA1 – глутаматный рецептор A1; GluN2B – NMDA-глутаматный рецептор подтипа 2B

14. Bree A., Puente E., Daphna-Iken D. et al. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009; 297 (1): E194–E201. DOI: 10.1152/ajpendo.91041.2008. PMID: PMC2711670
15. Martinez-Tellez R., Gomez-Villalobos M., Flores G. Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin // *Brain Res.* – 2005; 1048: 108–15.
16. Suh S., Hamby A., Swanson R. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death // *Glia.* – 2007; 55: 1280–6.
17. Trudeau F., Gagnon S., Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004; 490 (1–3): 177–86.
18. Li N., Young M., Bailey C. et al. NMDA and AMPA glutamate receptor subtypes in the thoracic spinal cord in lean and obese-diabetic ob/ob mice // *Brain Res.* – 1999; 849 (1–2): 34–44.
19. Thomas J., Garg M., Smith D. Altered expression of histone and synaptic plasticity associated genes in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic mice // *Metab. Brain Dis.* – 2013; 28 (4): 613–8. DOI: 10.1007/s11011-013-9418-y.
20. Kodl C., Seaquist E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus // *Endocrine Reviews.* – 2008; 29 (4): 494–511. DOI: 10.1210/er.2007-0034.

MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

M. Matveeva, Candidate of Medical Sciences; **Yu. Samoilova**, MD; **N. Zhukova**, MD; **M. Rotkank**; **O. Leiman**
Siberian State Medical University, Tomsk

The paper presents the issues of neuroplasticity in patients with diabetes mellitus and in experimental models, as well as the effect of insulin, the variability of glycemia, and the level of brain-derived neurotrophic factor on plasticity.

Key words: endocrinology, neurology, neuroplasticity, diabetes mellitus, insulin, glycemia, brain-derived neurotrophic factor, rehabilitation.

For citation: Matveeva M., Samoilova Yu., Zhukova N. et al. Mechanisms of neuroplasticity in patients with diabetes mellitus // *Vrach.* – 2018; 29 (9): 10–13.
<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-02>