Мозговой нейротрофический фактор: патогенетическая связь с неврологическими расстройствами на фоне нарушения углеводного обмена (от эксперимента к клинике)

Г.А. Галкина, А.А. Афонин, Н.В. Морозова

Ростовский научно- исследовательский институт акушерства и педиатрии (дир. – проф. В.И. Орлов) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ростов-на-Дону

Диабетическая нейропатия (ДНП) – одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Патогенез ДНП в настоящее время рассматривается как гетерогенный патологический процесс [1,3–5,8]. Основным пусковым фактором развития ДНП является недостаток инсулина, гипергликемия и вызванный этим патологический каскад нарушений метаболизма, приводящий к нарушению функций и последующим структурным изменениям в нервных волокнах. Современная модель развития ДНП представляет собой многостадийный процесс [1,3–5,8], одним из механизмов которого является нарушение нейротрофики, обусловленное дефицитом нейротрофических факторов и/или их рецепторов [1,3,5,32]. В последние годы появляются сведения, свидетельствующие о значении нейротрофических факторов, в частности мозгового нейротрофического фактора(brain-derived neurotrophic factor) (BDNF), в патогенезе ДНП.

Целью данного обзора явилось обобщение сведений об изменениях обмена BDNF при СД, определение его возможной роли в формировании ДНП, новых подходах к лечению этого осложнения.

BDNF относится к семейству нейротрофических факторов – семейству растворимых высокомолекулярных полипептидов от 27 до 43 кДа, необходимых для развития нервной системы. BDNF имеет около 50% общих аминокислотных последовательностей с другими нейротрофинами и формирует гомодимеры в физиологических условиях [2,5,6]. В центральной нервной системе обнаружены как зрелые формы BDNF, так и предшественники proBDNF [14]. BDNF экспрессируется на фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах/тромбоцитах, шванновских клетках (в районах повреждения) и, возможно, на клетках гладкой мускулатуры [6,33]. По данным ряда авторов, выявлен «жизненный» биоритм данного нейротрофина у животных [10], а также у людей [38], согласно которому более низкие уровни BDNF, регистрируемые в заднелобной зоне коры, определяются в младенческом и подростковом возрасте. Пик BDNF приходится на молодые годы и относительно постоянные уровни определяются в зрелом и старческом возрасте. Обращает на себя внимание тот факт, что возрастание уровня BDNF совпадает с периодом, когда лобная кора созревает структурно и функционально [38].

Как и другие нейротрофины, BDNF может передавать сигналы через два типа клеточных поверхностных рецепторов: нейротрофиновый рецептор - p75 и рецептор тирозинкиназы (trk). Путем взаимодействия с p75NTR-рецептором нейротрофины могут индуцировать апоптоз, все остальные функции осуществляются путем взаимодействия с тирозинкиназными рецепторами (Trk). BDNF обладает низким сродством к p75-рецептору нейротрофинов и высоким сродством к рецептору тирозинкиназы B (trkB) [1,2,5–7,9,20]. Эти рецепторы определяют специфичность действия BDNF.

Представляют интерес полученные в последнее время данные о взаимосвязи экспрессии BDNF с активностью глутаматных рецепторов AMPA-подтипа, широко представленных в центральной нервной системе животных и человека. Селективным агонистом этих рецепторов является α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA). Предполагается [7,16,19,40], что посредством AMPA-рецепторов, которые принимают участие в опосредуемой глутаматом передаче возбуждающих сигналов, BDNF контролирует баланс глутаматэргической и ГАМК (γ-аминомасляная кислота) – эргической систем.

Исследованиями ряда авторов [7,11,16,23,26] установлено, что увеличение экспрессии BDNF в мозге происходит путем активации AMPA-рецепторов. Предполагается, что наблюдаемое при этом увеличение экспрессии BDNF может быть опосредовано двумя различными путями передачи сигнала. Первый путь включает повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} при участии потенциалзависимых ионных каналов L-типа, что является следствием вызванной AMPA-рецепторами деполяризации нейрональной мембраны. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} ведет к увеличению экспрессии гена BDNF (при этом происходит активация кальцийчувствительных элементов промотора гена BDNF) [7,23]. Другой путь передачи сигнала зависит от активации тирозинкиназы Lyn, которая относится к Src-семейству протеинкиназ, ассоциированных с AMPA-рецептором. Тирозинкиназа

Lyn, в свою очередь, стимулирует митогенактивированную протеинкиназу (MAP-киназу), что ведет к увеличению экспрессии BDNF [16]. Обнаружено [11], что нормальное функционирование AMPA-рецепторов способствует поддержанию уровня жизнеспособности нейронов в культуре срезов гиппокампа. Блокада этих рецепторов ведет к повышению чувствительности нейронов к повреждающим факторам. Обнаружено, что субхроническое введение AMPA-рецепторных модуляторов повышает уровень экспрессии мРНК и белка BDNF [11,26], а также его рецептора TrkB [23] в гиппокампе крыс. В исследованиях Q. Cheng [12] выявлено, что снижение BDNF в культуре мышей приводит к снижению уровня γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозжечковых клетках Пуркинье через связывание с рецептором тирозинкиназы B. Предполагается, что BDNF обеспечивает активность рецептора ГАМК в клетках Пуркинье.

Анализ полученных данных позволил авторам прийти к выводу, что BDNF влияет на выживание нейронов, способствует регенераторному росту отростков нейронов и улучшает синаптическую передачу [12]. Логическую цепочку этих исследований продолжили M. Fahnestock, D. Garzon, установившие, что BDNF обеспечивает холинэргическую функцию нейрона [14]. Заслуживают внимания исследования французских ученых [19], установивших, что BDNF медиируют допаминовые реакции мозга. Выяснено, что при дефиците данного фактора нарушается экспрессия D-3 рецепторов; BDNF увеличивает чувствительность к допамину, а BDNF-индуцированная гиперэкспрессия D3 в полосатом теле – чувствительность к леводопе.

Полученные данные представляют интерес в плане новых подходов к терапии целого ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы. Перспективным направлением, связанным с возможным использованием повышенной экспрессии нейротрофических факторов, является проблема поиска способов защиты нейронов от нейротоксического повреждения, что имеет место при дегенеративных заболеваниях ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др). Известно, что нейротрофические факторы могут проявлять защитное действие при моделировании повреждений мозга, вызванных специфическими нейротоксинами. Наблюдаемые нейропротекторные эффекты модуляторов AMPA-рецепторов имеют трофическую природу и проявляются в активации роста нейритов («спраутинг») нейронов черной субстанции, что может свидетельствовать о замедлении гибели нейронов и активации репаративных процессов [7,23].

Наиболее значимые эффекты BDNF осуществляются посредством активации рецептора trkB, запускающего аутофосфолирирование тирозинкиназы B в каскаде вторичных посредников и различных биологических реакциях [21,22,25].

Рецептор trkB – каталитический рецептор, трансмембранный белок, наружная часть которого содержит связывающий BDNF участок, а цитоплазматическая часть функционирует как протеинкиназа (тирозинкиназа B-фермент, фосфолирирующий остаток тирозина). Рецепторные тирозинкиназы активируют RasG белок. Далее сигнал через активированную ГТФазу передается на Ras-каскад. Ras-каскад – последовательность внутриклеточных реакций преобразования сигнала; существенная часть которых происходит при фосфорилировании компонентов каскада; внешний сигнал – BDNF, результат – транскрибирование генов, обеспечивающих пролиферацию и/или дифференцировку нервных клеток [9].

Исходя из предположения о возможной роли BDNF в формировании ДНП при СД, представляет интерес тот факт, что рецепторы инсулина также известны как рецепторные тирозинкиназы, т.к. их внутриклеточные домены – тирозинкиназы, фосфолирирующие белки Ras-каскада [9].

В экспериментальных работах последних лет прослеживаются попытки найти возможную взаимосвязь между обменными нарушениями при СД и экспрессией BDNF. Так, A. Tsuchida, T. Nakagawa и др. оценивали эффекты BDNF на активность инсулина в периферических нервных волокнах мышей с диабетом [37]. Авторы установили, что одноразовое подкожное или внутрижелудочковое введение мозгового нейротрофического фактора быстро увеличивает стимулированное инсулином фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов и активность фосфатидилинозитол-3-киназы в печени и периферических волокнах скелетных мышц у мышей с стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом. Дальнейшие разработки T. Nakagawa, M. Ono-Kishino позволили выдвинуть новую гипотезу о том, что BDNF, помимо участия в развитии и функционировании нервной системы, обладает также эндокринными функциями, уменьшая уровень глюкозы в крови у экспериментальных тучных моделей грызунов (линия C57BL/KsJ-db/db-мышей). Авторы установили, что гипогликемический эффект BDNF был четче выявлен у более молодых мышей с гиперинсулинемией, чем у более старых. В то же время сам BDNF не изменял уровень глюкозы у нормальных мышей и усиливал гипогликемический эффект инсулина у мышей со стрептозотоцининдуцированным диабетом. Исследователи предположили, что для реализации гипогликемической активности BDNF нуждается в эндогенном и (или) экзогенном инсулине [27].

Данная гипотеза подтверждается работами J.R. Tonra, M. Ono [36], которые с целью выявления влияния BDNF на уровень гликемии выполнили оральные глюкозотолерантные тесты натощак и после нагрузки глюкозой у тучных мышей с инсулиннезависимым диабетом (линия C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db)(db/db)). Результаты показали, что лечение BDNF нормализовыва-

ло гликемию натощак при исходной гипергликемии. Оптимизация углеводного обмена была связана не с диетой, а с улучшением регуляции метаболизма глюкозы за счет снижения уровня гликогена в печени, что подтверждает вероятное влияние BDNF на уровень гликемии при сахарном диабете.

Возможную роль мозгового нейротрофического фактора в генезе метаболических нарушений при СД подтверждают исследования E. Germani и соавт. [15], установившие, что нарушения нервной системы у щенков, рожденных от матерей с диабетом, могут быть обусловлены недостаточным биосинтезом BDNF в раннем послеродовом периоде. Инсулинотерапия в гестационный период нормализовывала гликемию у матерей с диабетом и приводила к нормальному физиологическому развитию щенков.

Дальнейшие эксперименты подтверждают, что BDNF является одним из необходимых белков для поддержания функции нейронов, включающих синаптическую функцию и нейрональную передачу. Это было доказано в опыте с крысами со стрептозотоцининдуцированным диабетом, у которых было выявлено снижение как самого нейротрофина, так и мРНК BDNF. Эти данные позволяют предполагать, что при диабете синаптическая дисфункция, как проявление диабетического поражения мозга, может быть вызвана нарушением синтеза BDNF [28].

В связи с возможным участием мозгового нейротрофического фактора в репаративных процессах проведен ряд экспериментальных работ при периферических нейропатиях различного генеза, направленных на изучение механизмов влияния BDNF.

Доказано [34], что BDNF играет важную роль в формировании и поддержании сенсорной периферической нервной системы. Так, при экспериментальном изучении эффектов влияния BDNF на цитохимический и функциональный фенотип нейронов тройничного ганглия (TG) и нейронов заднего корешка спинного мозга у взрослых крыс было обнаружено увеличение содержания BDNF в этих нейронах. Это позволило сделать вывод о возможном нейротрансмиттерном действии BDNF при проведении болевой чувствительности у взрослых животных. Аналогичные результаты получены KJ Hutchinson, F. Gomez-Pinilla, установившими высокую корреляционную зависимость между нормализацией уровня BDNF в центральных и периферических нейронах у самок крыс и уменьшением проявления аллодинии (невропатической боли) [17]. Попытку объяснить роль дегенерации моторных и сенсорных волокон при невропатической боли предприняли Obata, Koichi с соавт., которые предположили, что изменения уровней нейротрофинов в афферентных соседних нейронах могут быть одним из сложных механизмов, объясняющих болевую реакцию после повреждения моторных, сенсорных или смешанных нервов [29].

В настоящее время остается открытым вопрос: действует ли нейротрофин локально, непосредственно в месте выработки и/или его эффект распространяется на более удаленные участки? На данный вопрос пытались найти ответ во многих экспериментальных работах. Так, исследования, проведенные JR Tonra, R. Curtis, V. Wong, показали, что BDNF экспрессируется в сенсорных нейронах и частично транспортируется антероградно к участку повреждения, где, вероятно, участвует в репаративных процессах [36]. Кроме того, имеются единичные сведения о том, что BDNF способствует увеличению экспрессии миелина шванновскими клетками, возможно, посредством p75рецептора [30]. Гипотетически сценарий происходящих изменений, по мнению M. Prugining-Bluger, DL. Shelton, выглядит следующим образом: поврежденные аксоны способствуют высвобождению факторов, привлекающих макрофаги. Они в свою очередь высвобождают интерлейкин-1, который стимулирует шванновские клетки и фибробласты к продукции фактора роста нервов (NGF). NGF стимулирует экспрессию BDNF в сенсорных нейронах поврежденного нерва, затем BDNF антероградно транспортируется к зоне повреждения, где, возможно, регулирует некоторые патологические изменения, связанные функционально с шванновскими клетками посредством связывания с нейротрофным p75рецептором. Предполагают еще один механизм регенерации нервного волокна; источником BDNF в ходе регенерации могут быть непосредственно сами шванновские и гладкомышечные клетки, и депривация эндогенного BDNF может привести к нарушению регенерации и миелинизации поврежденных аксонов [13].

Таким образом, можно сделать заключение о том, что в основе клинических проявлений диабетической периферической нейропатии лежат гибель или дегенерация нейронов, шванновских клеток и нервных волокон. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные открыли возможности нового интересного подхода к оценке механизмов возникновения данной патологии, определения роли BDNF в генезе диабетической нейропатии. Кратко основные звенья патогенеза ДНП сформулировали в своей работе Leinninger и соавт., предположившие участие нейротрофинов в развитии ДНП. Они предложили 3 звена, подтверждающие роль нейротрофических факторов в генезе ДНП: 1) эндогенные нейротрофические факторы обеспечивают выживание и нормальное функционирование нейронов; 2) уровни нейротрофических факторов изменяются при диабетическом периферическом поражении нейронов; 3) нейротрофические факторы вызывают регенерацию нейронов in vitro и in vivo у экспериментальных моделей с индуцированными диабетическими повреждениями [20].

В настоящее время существуют экспериментальные и клинические работы, подтверждающие данную теорию и свидетельствующие о позитивных результатах

лечения рекомбинантными препаратами нейротрофических факторов. Большое практическое значение имеют работы по изучению применения генноиженерного BDNF при диабетических осложнениях. Так, M. Seki и соавт. [31] выявлено, что экзогенное введение BDNF при ранней ангиопатии сетчатки у крыс со стрептозотоцининдуцированным диабетом приводит к значительному улучшению процесса. A. Wellmer, VP. Misra, MK. Sharief и соавт. [39] проводили двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности лечения рекомбинантным мозговым нейротрофическим фактором (rh BDNF) 30 пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным диабетической нейропатией. У всех пациентов регистрировалась патология икроножного нерва и снижение порога вибрационной чувствительности на большом пальце стопы. Пациенты были разделены на 3 группы, одна из которых получала плацебо, а две другие – rh BDNF в дозе 25 и100 мкг/кг ежедневно в течение 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по количественным сенсорным и автономным тестам, включающим исследование порога вибрационной, температурной и поверхностной чувствительности, кожных сухожильных рефлексов. Статистически значимых различий среди 3 групп зафиксировано не было, однако авторы заключили, что имеет смысл проведение дальнейшего клинического исследования и анализ эффективности влияния rh BDNF на уровень холодовой чувствительности и моторики кожных нервов.

Таким образом, несмотря на неоднозначные результаты клинических исследований и, в основном, экспериментальный характер работ, свидетельствующих о безусловном вовлечении мозгового нейротрофического фактора в патогенетические аспекты нейроэндокринных заболеваний, целесообразно дальнейшее изучение роли BDNF как возможного маркера формирования и прогрессирования нейропатии у пациентов, страдающих СД.

Литература

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». Москва. – 2002г. – С.2-22.
4. Комелягина Е.Ю. Диссерт./ /М.-1998.
5. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. / Диабетическая нейропатия-М. / / Медицина. – 2000– С. 45-46.
6. Петрухин А.С.,Терентьев А.А., Голосная Г.С., Маркевич К.А., Дуленков А.Б. / / Клиническая нейрохимия. -2004.- Т. 21- №-С.293-301.
7. Раевский К.С., Еремин К.О/ / Биомедицинская химия.- 2004.-Т. 50-Вып. 6-С. 523-538.
8. 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.
9. Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. / Гистология. Введение в патологию./ / Гэотар.- М. – 1997.- С. 28-34.
10. Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. / / J Neuroimmunol. -2005 Feb;159(1-2):106-12. Epub 2004 N 24.
11. Bahr B.A., Bendiske J., Brown B.Q., Munirathinam S., Caba E., Rudin M., Urwyler S., Sauter A., Rodgers G. / / Experi. Neurol.- 2002. –Vol.174-P.34-47.
12. Cheng Q, Yeh HH / / Neuroreport. 2005 Feb 8;16(2):175-178).
13. Jian-Yi Zhang, Xue- Gang Luo et al. / / European Journal of Neuroscience- 2000.-Vol.12.- P. 4171-4180.
14. Fahnestock M, Garzon D, Holsinger RM, Michalski B. / / J Neural Transm Suppl. -2002- Vol.62-P.241-52.
15. Germani E, Lesma E, Di Giulio AM, Gorio AJ/ / Neurosci Res. -1999 Aug 15.- Vol.57(4)-P.521-8.
16. Hayashi T., Umemori H., Mishina M., Yamamoto T. / / Nature.- 1990.-Vol .397(6714)-P.72-76.
17. Hutchinson KJ; G_mez-Pinilla F; Crowe MJ; Ying Z; Basso DM Brain / /A journal of neurology [Brain].- 2004 Jun.- Vol . 127 (Pt 6), P. 1403-14. Date of Electronic Publication: 2004 Apr 06.
18. Kempler. Springer P./ / Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin. - 2002. - P. 49-69.
19. Lauteborn J.C., Lynch G., Vanderklish P., Arai A., Gall C.M. / /J. Neurosci.- 2000- Vol .20(1)-P.8-21.
20. Leinninger, Gina M. Vincent, Andrea M. / / Journal of the Peripheral Nervous System- 2004 Mar.- Vol. 9 Issue 1- P.26.
21. Lewin GR, Mendell LM. / / J Neurophysiol.- 1994- Vol.71.-P.941–949..
22. Liebl DJ, Klesse LJ, Tessarollo L, Wohlman T, Parada LF. / / Proc Natl Acad Sci U S A -2000- Vol.97.-P.2297–2302.
23. Machowiak M., O,Neili, M. J., Hicks C.A., Bleakman D., Skolnick P. / / Neuropharmacology.- 2002 -Vol.43(1),P. 1-10.
24 . Malik R. A., Tesfayc S; Thopmson S.D. et al. / / Microvase Res.- 1994. - Vol.48.-P. 236-245.
25. Molliver DC, Wright DE, Leitner ML, Parsadanian AS, Doster K, Wen D, Yan Q, Snider WD. / /Neuron .-1997- Vol. 19.-P.849–861
26. Munirathinam S., Rodgers G., Bahr B.A / /Toxicol. Appl. Pharmacol.-2002.- Vol. 185.-P.111-118.
27. 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
28. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, Furukawa Y, Furukawa/ / Neurotoxicol Teratol. -2002 Sep-Oct.- Vol.24(5).-P.695-701.
29. Obata, Koichi , Yamanaka, Hiroki, Dai, Yi ,Mizushima, Toshiyuki, Fukuoka, Tetsuo, Tokunaga, Atsushi, Yoshikawa, Hideki / /Experimental Neurology.- 2004.- Vol. 188 Issue 1, P.149.
30. Prugining-Bluger M, Shelton DL,Kalcheim C. / /Mech Develop.- 1997.-Vol.61.-P.99-111.
31. Seki M; Tanaka T; Nawa H; Usui T; Fukuchi T; Ikeda K; Abe H; Takei/ / Diabetes.-2004 Sep.- Vol. 53 (9), P. 2412-19.
32. Sima A.A, Sugimoto K. / / Diabetologia.- 1999.- Vol.107.-P.421-430.
33. Stuart C. Apfel / / Diabetes, Obesiti and Metabolism.- 1999.- Vol. 1.-P.3-11.
34. Theodore J Price, Michael D Louria, Damaries Candelario-Soto, Gregory O Dussor, Nathanial A Jeske, Amol M Patwardhan, Anibal Diogenes, Amanda A Trott, Kenneth M Hargreaves, and Christopher M Flores J Med Genet B / /J. Med Genet B Neuropsychiatr Genet. -2005 Jan 21.- Epub ahead of print.
35. Tonra JR, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Wong V. / /Biochem Biophys Res Commun. -1997 Sep.-Vol. 18;238(2).-P.633-7.
36. Tonra JR, Curtis R, Wong V/ /Neurusci.- 1998.- Vol.18.-P.4374-4383.
37. 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.
38. Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE. / /Brain Res Dev Brain Res.- 2002 Dec.- Vol.15;139(2).-P.139-50.
39. Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, Kopelman PG, Anand P/ / J Peripher Nerv Syst. -2001 Dec.- Vol.6(4).-P.204-10.
40. Zafra F., Hengerer B.,Leibrock J., Thoenen H., Lindholm D / /EMBO J.-1990.- Vol.9.-P. 3545-3550.