

© Коллектив авторов, 2019

УДК 615.252.349:616.379-008.64-092.4+616.831-005.4-092.4

**Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Логвинова Е.О., Авдиенко К.А., Тюренков И.Н.**

## **Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформинном и цитиколином**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоградская область, г. Волгоград, Россия, пл. Павших борцов, д. 1

Сахарный диабет (СД) 2 типа значительно повышает риск развития инсульта и выбор гипогликемической терапии может оказать влияние не только на вероятность развития, но и на тяжесть течения нарушения мозгового кровообращения (НМК).

**Цель:** оценить влияние комбинированного введения агониста GPR119 с метформинном и цитиколином на выраженность психоневрологических нарушений у животных с НМК на фоне СД. **Методика.** Исследование проведено на крысах линии Wistar, которым моделировали фокальную ишемию ГМ на фоне 28 дневного стрептозототин-никотинамид-индуцированного СД. Агонист рецептора GPR119 (дипиарон) и его комбинацию с метформинном вводили с первого дня развития СД, а цитиколин – после моделирования НМК. Психоневрологические нарушения оценивались с использованием шкал «Combs & D'Alecy» и «Garcia», и тестов «Открытое поле», «Ротарод», УРПИ и ТЭИ. **Результаты и обсуждение.** Введение метформина приводило к нормализации уровня гликемии, но не снижало выраженность неврологического дефицита при последующем моделировании НМК. По сравнению с контролем в группах, получавших дипиарон и в большей степени его комбинацию с метформинном, помимо улучшения контроля гликемии наблюдалось значительное снижение объема инфаркта и отека мозга, а также выраженности психоневрологических нарушений у выживших животных ( $p < 0,05$ ). Введение цитиколина без гипогликемической терапии не приводило к снижению уровня неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой, при этом добавление цитиколина к гипогликемической терапии значимо не снижало тяжесть течения НМК.

**Заключение.** Комбинированное введение агониста GPR119 и метформина животным с экспериментальной ишемией ГМ на фоне СД значительно повышает терапевтический потенциал обоих препаратов, обеспечивая лучший контроль уровня гликемии и снижая выраженность психоневрологического дефицита при моделировании НМК.

**Ключевые слова:** инсульт; сахарный диабет; метформин; цитиколин; дипиарон; инкретины

**Для цитирования:** Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Логвинова Е.О., Авдиенко К.А., Тюренков И.Н.

Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформинном и цитиколином. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3):96-104.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.96-104

**Для корреспонденции:** Бакулин Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, e-mail: mbfdoc@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Министерства промышленности и торговли РФ, в рамках реализации государственного контракта «Доклинические исследования лекарственного средства для лечения СД2 на основе агонистов GPR119 рецептора» № 13411.1008799.154 от 24.07.2013.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.08.2018

**Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V., Logvinova E.O., Avdienko K.A., Tyurenkov I.N.**

## **Neurological disorders in animals with cerebral ischemia and diabetes mellitus and their correction by a new agonist gpr119 and its combinations with metformin and citicoline**

Volgograd State Medical University, 400131, Russian Federation, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq.1

Type 2 diabetes mellitus (DM2) significantly increases the risk of stroke, and the choice of hypoglycemic therapy may influence not only a probability of stroke but also severity of cerebrovascular disease. **Objective:** To evaluate the effect of combination treatment with a GPR119 agonist, metformin and citicoline on severity of neurological disorders in animals with stroke and diabetes. Cerebral ischemia was modeled by intraluminal occlusion of the middle cerebral artery (OMCA). **Methods.** The study was performed on Wistar rats with 28-day streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. The GPR119 receptor agonist (dipiaron) and

its combination with metformin were administered starting from the first day of DM, and citicoline was administered after the induction of brain ischemia. Behavioral and neurological disorders were evaluated using the Combs & D'Alecy and Garcia scales, and the open field, Rotarod, and active and passive avoidance tests. **Results.** The metformin treatment normalized glycemia but did not alleviate severity of the neurological deficit induced by subsequent OMCA. The groups treated with dipiaron and its combination with metformin, in addition to improved glycemic control, showed significant decreases in brain infarction volume and edema and the severity of neurological disorders in surviving animals compared to the control ( $p < 0.05$ ). Administration of citicoline without the hypoglycemic therapy reduced the neurological deficit in comparison with the control group. Addition of citicoline to the hypoglycemic therapy did not significantly reduce the severity of brain ischemia. **Conclusion.** The combination treatment of animals with brain ischemia and diabetes with the GPR119 agonist and metformin significantly enhanced the therapeutic potential of both drugs evident as a better glycemic control and alleviated severity of the neurological deficit following OMCA.

**Keywords:** stroke; diabetes; metformin; citicoline; dipiaron; incretins

**For citation:** Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V., Logvinova E.O., Avdienko K.A., Tyurenkov I.N. Neurological disorders in animals with cerebral ischemia and diabetes mellitus and their correction by a new agonist GPR119 and its combinations with metformin and citicoline. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(3): 96-104. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.03.96-104

**For correspondence:** Dmitry A. Bakulin, Candidate of Medical Sciences, assistant professor, Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, 1, Pl. Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russia, 400131, e-mail: mbfdoc@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** These studies were supported by the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation as the part of a governmental contract (Preclinical studies of drugs based on GPR119 receptor agonists for diabetes mellitus treatment № 13411.1008799.154, July 24, 2013).

**Information about authors:**

Bakulin D.A., <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Kurkin D.V., <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Volotova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-3916-7249>

Tyurenkov I.N. <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

**Received** 16.08.2018

## Введение

Наличие в анамнезе сахарного диабета (СД) 2 типа повышает риск развития инсульта в 3-7 раз, а риск смерти от инсульта возрастает в 3-4 раза. Это является следствием многих факторов, в том числе метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции, истощением компенсаторных и адаптивных возможностей, что приводит к развитию микро- и макроангиопатий [1].

Согласно современным рекомендациям, при подборе сахароснижающей терапии отдается предпочтение препаратам, которые не вызывают гипогликемических состояний и снижают риск развития сосудистых осложнений СД [2]. Показано, что препараты некоторых групп (агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин и канаглифлозин) способны снижать риск развития сосудистых осложнений СД [3, 4]. Поэтому уже в доклинических исследованиях для новых веществ с гипогликемической активностью появилась необходимость оценки действия на сердечно-сосудистую систему.

В последние годы разрабатываются препараты, стимулирующие выработку эндогенных инкретинов: глюкагонподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкагонза-

висимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Повышение секреции ГПП-1 и ГИП происходит при активации компонентами пищи ряда рецепторов на энтероэндокринных клетках кишечника (GPR40, GPR41, GPR43, GPR119, GPR120 и др.). Фармакологическая активация данных рецепторов представляет собой новый подход в воздействии на систему инкретинов, а синтетические агонисты рецепторов GPR40 и GPR119 представляют собой потенциальные противодиабетические препараты с низкой токсичностью и высоким терапевтическим потенциалом [5].

В рамках программы «Фарма-2020» фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета совместно с химиками Исследовательского Института Химического Разнообразия (АО «ИИХР», г. Химки, РФ) был разработан селективный агонист рецептора GPR119 (дипиарон), повышающий секрецию ГПП-1 [6] и обладающий выраженной гипогликемической активностью [7]. Было установлено, что дипиарон обладает и дополнительными свойствами: улучшает липидный обмен и функциональное состояние эндотелия в условиях экспериментального диабета [8]. В настоящее время для дипиарона выполнен

весь комплекс доклинических исследований и он будет рекомендован для лечения СД 2 типа в моно- и комбинированной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском развития сосудистых осложнений.

Цель исследования – оценка церебропротекторного потенциала дипиарона и метформина в отдельности и в комбинации, а также при добавлении к терапии нейропротекторного препарата (цитиколин) у животных с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне экспериментального СД.

### Методика

Все работы с лабораторными животными проводили в соответствии с «правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министра здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г. Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГУ Волгоградского медицинского научного центра (протокол № 191-2014 от 25.02.2014 г). Работа выполнена на 114 крысах-самцах Wistar массой 360-380 г, возрастом 8-10 мес (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Россия), содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

На рис. 1 представлен дизайн исследования, который можно разделить на этапы: I этап – моделирование сахарного диабета и гипогликемическая терапия в течение 28 сут; II этап – моделирование ишемии головного мозга (ГМ) и оценка выраженности психоневрологического дефицита.

Экспериментальный СД моделировали путём внутривентриального введения стрептозотоцина (65 мг/кг, Sigma-Aldrich, США), после предварительно введенного никотинамида (230 мг/кг, Sigma-Aldrich, США) [9]. Спустя 72 ч у животных измеряли уровень гликемии (после 6 ч голодания).

На I этапе (рис. 1) в исследование были включены 114 животных с уровнем гликемии в пределах 8-16 ммоль/л, которые были распределены на 4 группы (средний уровень глюкозы в группах был от 13,0 до 13,4 ммоль/л). В течение 28 сут животные получали per os соответственно: 1-я группа (n=36) – физ. р-р; 2-я (n=26) – дипиарон 1 мг/кг; 3-я (n=26) метформин 400 мг/кг и 4-я (n=26) – метформин+дипиарон 400 и 1 мг/кг соответственно (табл. 1).

На II этапе исследования (рис. 1) моделировали ишемию ГМ путем окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА). Группа животных с СД без лечения (СД+физ. р-р, n=36) по принципу рандомизации была разделена на

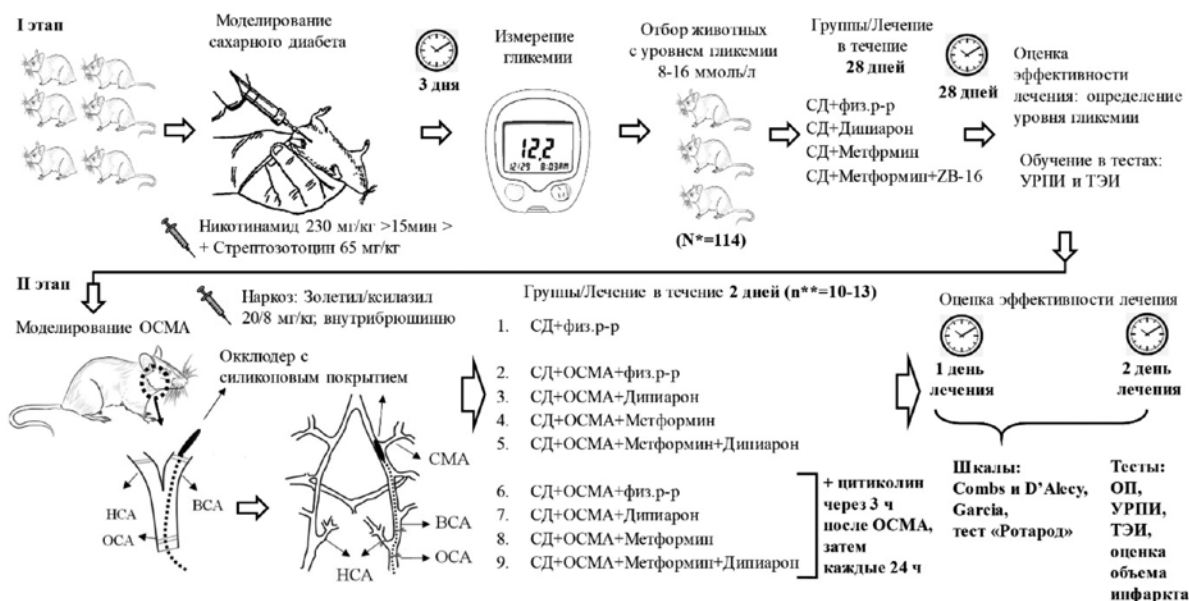


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Примечание:** \* – общее число животных (N); \*\* – число животных в группе (n); СД – сахарный диабет; физ. р-р – физиологический раствор; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ОСМА – окклюзия средней мозговой артерии; ЛО – ложная операция; ОП – открытое поле; УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания; ТЭИ – тест экстраполяционного избегания.

3 подгруппы: ложнооперированные (ЛО) животные (СД+физ. р-р,  $n=10$ ), контрольная – подгруппа с ишемией ГМ без лечения (СД+ОСМА+физ. р-р,  $n=13$ ) и подгруппа с ишемией ГМ, получавшая после операции нейропротектор цитиколин (СД+ОСМА+Цитиколин,  $n=13$ ).

Каждая из опытных групп (СД+ОСМА+дипиарон, СД+ОСМА+метформин и СД+ОСМА+метформин+дипиарон) была разделена на 2 (по 13 животных в каждой), одной из которых помимо соответствующей гипогликемической терапии после операции вводили цитиколин.

Метформин (Глюкофаж, Merck Sante, Франция, 400 мг/кг, per os) и цитиколин (Цераксон, Ferrer Internacional, Испания, 500 мг/кг, в/б) использовали в дозах, выбранных на основе данных литературы [10, 11]. Доза агониста GPR119 (1 мг/кг) выбрана, как наиболее эффективная по результатам предыдущих исследований [7].

Фокальная ишемия ГМ моделировалась посредством временной (30 мин) внутрисосудистой окклюзии средней мозговой артерии [12]. В течение последующих 2 сут с использованием неврологических шкал («Combs & D'Alecy» и «García» [13]) и установки «Ротарод» (ООО «Нейроботикс», РФ) определяли выраженность неврологических нарушений. На 2-е сут поведенческие нарушения оценивали в тесте «Открытое поле», а сохранность памятного следа – в тестах «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) и «тесте экстраполяционного избавления» (ТЭИ) (экспериментальные установки произведены «НПК Открытая Наука», Москва, Россия) [14]. Обучение животных в тестах УРПИ и ТЭИ производилось до моделирования ишемии (рис. 1). На заключительном этапе эксперимента определяли относительный объем некроза (окраска срезов больших полушарий 1% раствором 2,3,5,-трифенилтетразолия хлорида) и увеличение объема пораженной гемисферы. Оперативные вмешательства осуществляли с использованием комбинированного наркоза (золетил 20 мг/кг + ксилазил 8 мг/кг). Эвтаназию осуществляли путем двукратной передозировки хлоралгидрата (800 мг/кг).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием ПО Prism 6 и критериев (Дана и Ньюмена-Кейлса). Значения  $p < 0,05$  расценивали как статистически значимые.

## Результаты и обсуждение

Через 24 и 48 ч после моделирования ишемии ГМ у животных в контроле наблюдался наиболее выраженный неврологический дефицит (рис. 2), при этом суммарный балл по шкалам «Combs & D'Alecy» и «García» был ниже, чем в подгруппе ложнооперированных (ЛО),

через 24 ч на 26% и 57%, а через 48 ч – на 62% и 55% соответственно. Лечебное введение цитиколина животным без гипогликемической терапии приводило к незначительной позитивной динамике (рис. 2). В группах, получавших гипогликемическую монотерапию (дипиарон и метформин) к 48 ч наблюдался значимо меньший уровень неврологического дефицита по сравнению с контролем (соответственно на 79% и 42% по шкале «Combs & D'Alecy», рис. 2, А). Комбинированное лечебно-профилактическое введение дипиарона и метформина оказывало более выраженное действие, чем каждый из препаратов в отдельности (по сравнению с контролем группой на 98% в баллах по шкале «Combs & D'Alecy»). Дополнительное введение цитиколина животным (после моделирования ишемии ГМ), получавшим гипогликемическую моно- и комбинированную терапию, не приводило к более выраженному снижению уровня неврологического дефицита (рис. 2).

Через 24 и 48 ч после моделирования ишемии ГМ у животных оценивали моторную функцию (силу и координацию движений конечностей) в тесте «Ротарод». В контрольной группе по сравнению с группой ЛО отмечалось выраженное снижение времени удержания на вращающемся стержне (на 68% и 67% через 24 и 48 ч соответственно) (рис. 3, А). У животных с ишемией ГМ и сахарным диабетом, получавших цитиколин после моделирования нарушения мозгового кровообращения время удержания на вращающемся стержне было несколько больше. В группах, получавших в качестве гипогликемической терапии дипиарон и комбинацию метформин+дипиарон среднее время удержания на вращающемся стержне статистически значимо превышало (более чем в 2 раза) таковое в контроле. Добавление к гипогликемической терапии цитиколина не влияло на физическую выносливость и координацию движений животных с ишемией ГМ, воспроизведённой на фоне экспериментального СД.

Таблица 1

Параметры углеводного обмена в группах после 28 сут лечения.

Группа	Уровень гликемии (ммоль/л натощак)	Площадь под кривой «гликемия-время» при глюкозной нагрузке, ммоль/л*мин
Интактные животные	4,6±0,2	662±13
СД+физ. р-р	9,6±0,3	2764±145
СД+Дипиарон	7,9±0,4	1832±139
СД+Метформин	7,5±0,6	1707±146
СД+Метформин+Дипиарон	7,1±0,5	1502±100

Через 48 ч после моделирования ишемии мозга в тестах УРПИ и ТЭИ оценивали сохранность памятного следа по способности воспроизведения навыков пассивного и активного избегания аверсивной среды, сформированных до моделирования нарушения мозгового кровообращения. У животных контрольной группы был отмечен значительно более короткий латентный период захода в темный отсек с электродным полом в тесте УРПИ, а также более продолжительное время для решения экстраполяционной задачи (подныривания) в тесте ТЭИ (рис. 3, Б), что свидетельствует о нарушении сохранности памятного следа у животных с ишемией ГМ и СД. В группах, получавших гипогликемическую монотерапию (дипиарон и метформин), показатели когнитивной функции – время захода в темный отсек было больше, а время подныривания (избавления от аверсивной среды) меньше, чем у животных негативного контроля. Введение цитиколина в дополнение к гипогликемической терапии значимо не влияло на оцениваемые показатели.

В тесте «Открытое поле» (рис. 4, А, Б) у контрольной группы животных с ишемией ГМ и СД наблюдалось зна-

чительно более низкая двигательная (число пересеченных секторов) и ориентировочно-исследовательская (суммарное количество заглядываний в отверстия установки и вставания на задние лапы) активность (рис. 4, Б<sub>ц</sub>) по сравнению с ложнооперированными животными (рис. 4, Б<sub>л</sub>). У животных, которые до и после ишемии ГМ получали дипиарон показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности были статистически значимо выше, чем в группе негативного контроля. Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность у животных, получавших метформин была выше, чем у контрольной группы, но ниже по сравнению с группой, получавшей дипиарон. Несколько более высокие показатели наблюдались в группе, получавшей дипиарон в комбинации с метформином: животные более полно обследовали пространство открытого поля, чаще выполняли стойки и заглядывали в норки (рис. 4, Б<sub>ш</sub>). В тесте «Открытое поле» у животных с ишемией ГМ на фоне СД, которым вводился только цитиколин число поведенческих актов было лишь незначительно выше, чем у животных группы негативного контроля. Добавление цитиколина

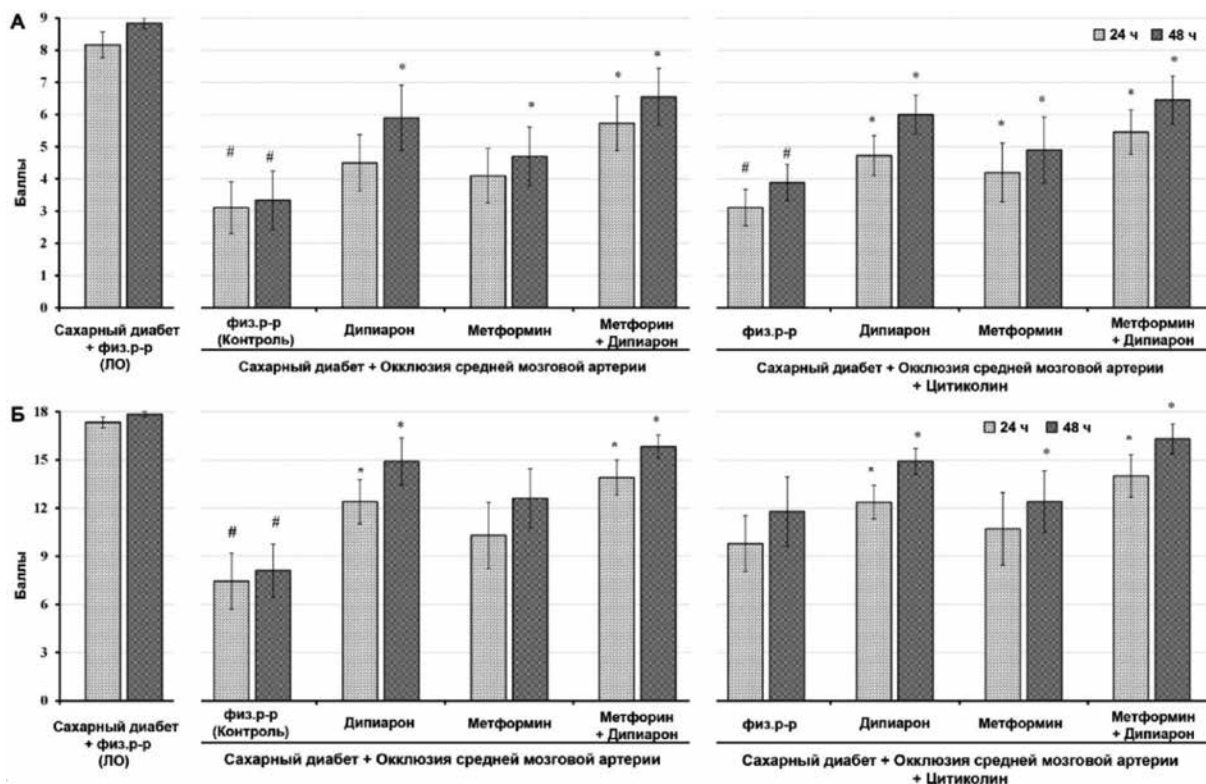


Рис. 2. Уровень неврологического дефицита у животных в баллах по шкалам «Combs & D'Alecy» (А) и «Garcia» (Б) через 24 и 48 часов после моделирования ОСМА у животных с экспериментальным СД.

**Обозначения:** # – различия статистически значимы по отношению к подгруппе ложнооперированных животных с СД (ЛО) при  $p < 0,05$ ; \* – различия статистически значимы достоверны по отношению к животным с СД и окклюзией средней мозговой артерией (контроль),  $p < 0,05$ .

к терапии дипиароном, метформином и их комбинацией не оказывало значимого влияния на показатели поведения в тесте «ОП».

Размер инфаркта у животных (контроль) с ишемией ГМ и СД без лечения составлял  $33 \pm 3,6\%$  от пораженной гемисферы, которая при этом, вследствие отека, была увеличена на 15% относительно интактной (рис. 5). У животных, получавших метформин относительный размер инфаркта и выраженность отека были несколько ниже ( $24 \pm 4,5\%$  и  $10 \pm 1,6\%$  соответственно. Данные статистически незначимы). У животных, получавших дипиарон и комбинацию дипиарон+метформин относительный размер инфаркта был сопоставим и составил  $19 \pm 4\%$  и  $17,5 \pm 4,4\%$  соответственно (изменения статистически незначимы). У животных без гипогликемической терапии, но с лечебным введением цитиколина относительный размер инфаркта и выраженность отека были незначительно ниже, чем в контроле ( $29 \pm 3,4\%$  и  $12 \pm 2,8\%$  соответственно). В группах с гипогликемической терапией добавление цитиколина после моделирования ишемии ГМ не оказывало влияния на размер инфаркта и выраженность отека.

Ишемия ГМ на фоне сахарного диабета отличается тяжелым течением с быстрой трансформацией зоны пенумбры в некротизированную ткань [1]. В основе этого лежит ряд патогенетических факторов диабета: длительная гипергликемия, образование конечных продуктов гликирования, развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления в сосудистой стенке, а также прокоагулянтное состояние системы свертывания [1, 15].

Выбор сахароснижающей терапии влияет не только на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациента с СД 2 типа, но и на тяжесть течения ишемии ГМ благодаря контролю гликемии и свойственным ряду препаратов плейотропным эффектам [16]. Установлено, что метформин проявляет не только выраженную гипогликемическую активность, но и снижает риск развития сосудистых осложнений СД 2 типа [16]. Это реализуется благодаря снижению периферической инсулинорезистентности, улучшению утилизации глюкозы, липидного профиля и эндотелиопротекторному действию. Однако в литературе нет однозначных данных о его непосредственном влиянии на проявления нарушения мозгового кровообращения

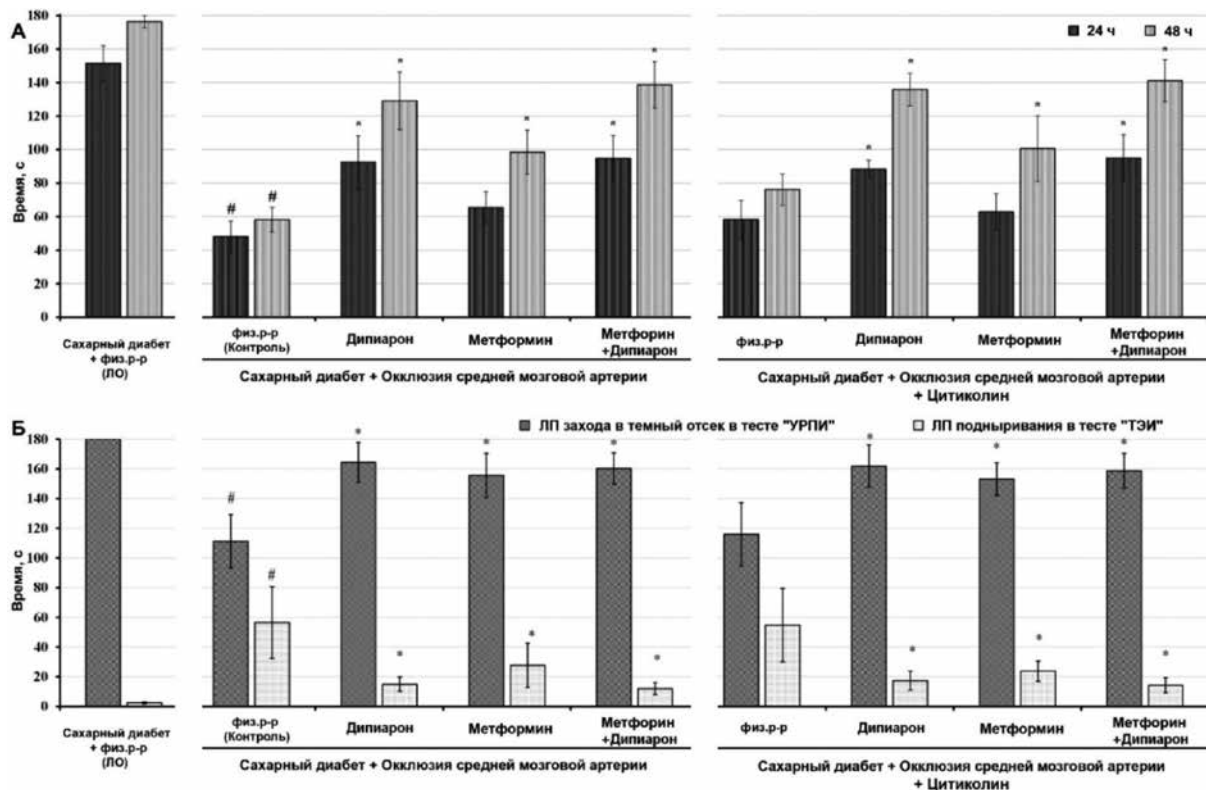
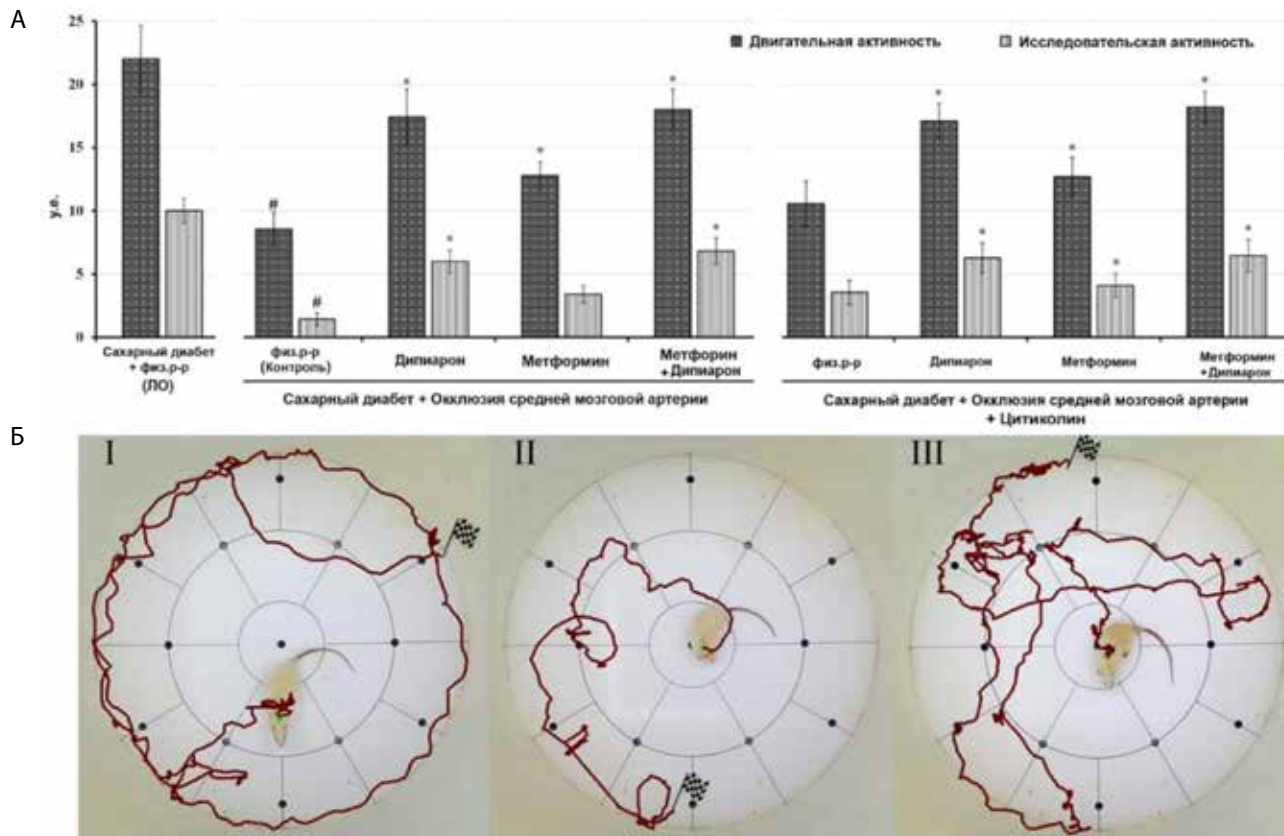
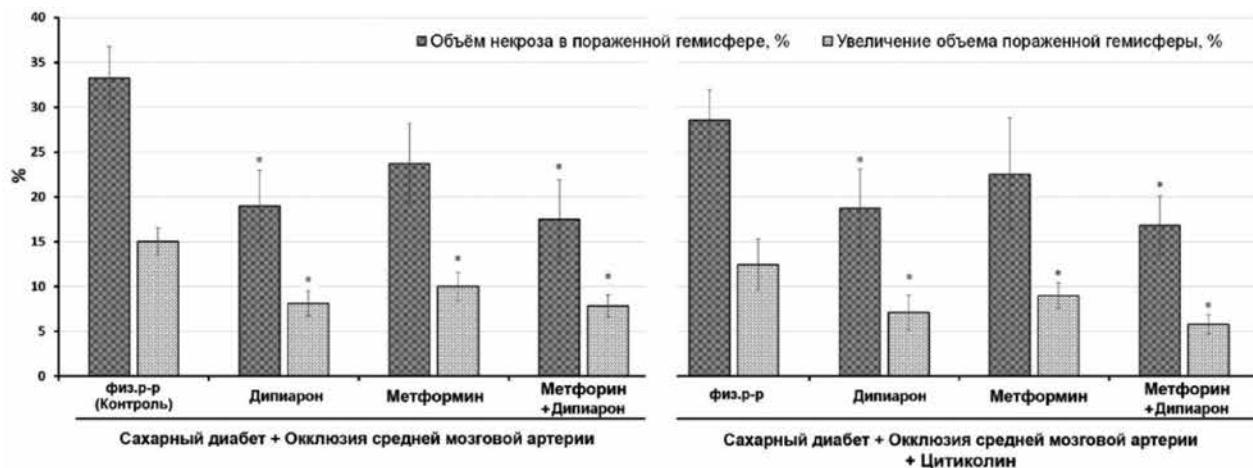


Рис. 3. Время удержания животных на вращающемся стержне в тесте «Ротарод», через 24 и 48 ч после моделирования ОСМА (А); время захода в темный отсек установки «УРПИ» и время подныривания в «ТЭИ» (Б) через 48 ч после моделирования ОСМА у животных с экспериментальным СД. Обозначения те же как на рис. 2.



**Рис. 4.** Двигательная и ориентировочно-исследовательская активность животных через 48 ч после моделирования ишемии ГМ на фоне СД в тесте «Открытое поле» (А); характерная траектория движений в установке для групп (Б): (I) СД+физ. р-р (ЛО), (II) СД+ОСМА+физ. р-р (Контроль), (III) СД+ОСМА+Метформин+Дипиарон. Обозначения те же, как на рис. 2.



**Рис. 5.** Относительный объем некроза и увеличение объема пораженной гемисферы, через 48 часов после моделирования ОСМА у животных с экспериментальным СД.

**Обозначения:** \* –  $p < 0,05$  различия статистически значимы по отношению к группе животных с СД и окклюзией средней мозговой артерией (контроль)

[17]. С другой стороны, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа уступают метформину по сахароснижающей активности, но при этом значимо снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений СД [3, 4].

В проведенном исследовании влияние метформина незначимо превосходило влияние агониста GPR119 (дипиарона) по гипогликемическому действию. Однако после моделирования ишемии ГМ на фоне СД в группе, получавшей метформин, по результатам большинства тестов наблюдался более выраженный психоневрологический дефицит, чем у животных, получавших дипиарон. Необходимо отметить, что показатели психоневрологического дефицита незначительно отличались в группах, получавших дипиарон и комбинацию дипиарон и метформин, превышая таковые в группе с монотерапией метформином, что может указывать на незначительный вклад метформина в нейропротекторный эффект комбинации.

Механизм действия дипиарона связан с двукратным повышением секреции ГПП-1 и увеличением секреции инсулина при поступлении глюкозы [6]. Также помимо снижения уровня гликемии у животных с СД, при введении дипиарона отмечалась нормализация параметров коагуляционного гемостаза [18] и функционального состояния эндотелия [8]. Известно, что плейотропные свойства ГПП-1 связаны с широкой распространенностью рецептора к ГПП-1 в разных тканях и его способность запускать внутриклеточные сигнальные каскады, поддерживающие функциональную активность клетки и ингибирующие апоптоз в условиях патологии [3, 19]. Плейотропные эффекты дипиарона могут быть связаны как со снижением гипергликемии, так и с эндотелио- и нейропротекторными свойствами ГПП-1, что может объяснять церебропротекторный потенциал агониста GPR119 в условиях ишемии ГМ.

Введение цитиколина животным с фокальной ишемией без гипогликемической терапии не приводило к существенному снижению последствий нарушений мозгового кровообращения за короткий курс лечения. Причиной тому, вероятно, являются нарушения, формировавшиеся на фоне продолжительной (4 нед) гипергликемии (эндотелиальная дисфункция, нарушения в системе гемостаза, повышение образования продуктов ПОЛ и др.), которые способны значительно снижать возможности нейропротекторной терапии.

Таким образом, введение метформина значительно снижает уровень гликемии при экспериментальном СД, но не оказывает выраженного церебропротекторного эффекта при последующем моделировании нарушений мозгового кровообращения. Введение дипиарона,

повышающего секрецию инкретинов, помимо гипогликемического действия приводит к статистически значимому снижению психоневрологического дефицита у животных с ишемией ГМ на фоне СД. При комбинированном введении дипиарона с метформином увеличивается терапевтический потенциал обоих препаратов с гипогликемическим и церебропротекторным действием. Добавление нейропротектора цитиколина к дипиарону, метформину и их комбинации после моделирования ишемии ГМ на фоне сахарного диабета не приводит к значимому снижению психоневрологических нарушений.

### Литература

1. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шанина Т.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 27-31.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1S): 1-121.
3. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(1): 66-75.
4. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 84.
5. Тюренков И.Н., Озеров А.А., Куркин Д.В., Логвинова Е.О., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. и др. Структура и биологическая активность эндогенных и синтетических агонистов рецептора GPR119. *Успехи химии*. 2018; 87(2): 151-166.
6. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V., Chafeev M.A., Smirnov A.V. et al. ZB-16, a novel GPR119 agonist, relieves the severity of streptozotocin-nicotinamide induced diabetes in rats. *Frontiers in Endocrinology*. 2017; 8: 1-8.
7. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Шафеев М.А. Сравнение гипогликемической активности нового агониста GPR119 и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(1): 38-43.
8. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Шафеев М.А. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиоопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017; 80(1): 18-23.
9. Masiello P., Broca C., Gross R., Roye M., Manteghetti M., Hillaire-Buys D. et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998; 47: 224-9.
10. Парфенов В.А. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009; (3-4): 69-74.
11. Ismail T.A., Soliman M.M., Nassan M.A. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015; 9(5): 1921-30.
12. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты – нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(9): 8-12.
13. Дайнеко А.С., Шмонин А.А., Шумеева А.В. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокаль-



- ной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13(1): 68-78.
14. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. В кн.: Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: ИИА «Ремедиум»; 2000: 153-61.
  15. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В., Мкртумян А.М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013; (1): 63-70.
  16. Eriksson L., Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction – beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 117(1): 15-25.
  17. Jia J., Cheng J., Ni J., Zhen X. Neuropharmacological Actions of Metformin in Stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(3): 389-94.
  18. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., Чафеев М.А., Тюренокв И.Н. Влияние нового агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 на коагуляционный гемостаз крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; (1): 48-51.
  19. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016; 19(1): 16-23.
- the severity of streptozotocin–nicotinamide induced diabetes in rats. *Frontiers in Endocrinology*. 2017; 8: 1-8.
7. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Comparing hypoglycemic activity of novel GPR119 agonist and DPP-4 inhibitor sitagliptin. *Problemy Endokrinologii*. 2016; 62(1): 38-43. (in Russian)
  8. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V., Shafeev M.A. Hypolipidemic, antioxidant, and endothelial protective effect of compound ZB-16 (novel GPR119 receptor agonist) in rats with experimental type 2 diabetes. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017; 80(1): 18-23. (in Russian)
  9. Masiello P., Broca C., Gross R., Roye M., Manteghetti M., Hillaire-Buys D. et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998; 47: 224-9.
  10. Parfenov V.A. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2009; (3-4): 69-74. (in Russian)
  11. Ismail T.A., Soliman M.M., Nassan M.A. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015; 9(5): 1921-30.
  12. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Studying the neuroprotective effect of the novel glutamic acid derivative neiroglutam on focal cerebral ischemia in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014; 77(9): 8-12. (in Russian)
  13. Daineko A.S., Shmonin A.A., Shumeeva A.V. Methods for assessing neurological deficits in rats after a 30-minute focal cerebral ischemia in the early and late stages of the postischemic period. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13(1): 68-78. (in Russian)
  14. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Guidance on studying nootropic activity of pharmacological substances. In: Habriev R.U., eds. *Guideline for experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances*. Moscow; Remedium; 2000: 153-61. (in Russian)
  15. Какорин С.В., Тулякова Е.В., Воронкова К.В., Мкртумян А.М. Cerebrovascular accidents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2013; (1): 63-70. (in Russian)
  16. Eriksson L., Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction – beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 117(1): 15-25.
  17. Jia J., Cheng J., Ni J., Zhen X. Neuropharmacological Actions of Metformin in Stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(3): 389-94.
  18. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., Чафеев М.А., Тюренокв И.Н. The influence of novel GPR119 receptor agonist ZB-16 on hemostasis in diabetic rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; (1): 48-51. (in Russian)
  19. Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Sakharnyy diabet*. 2016; 19(1): 16-23. (in Russian)

## References

1. Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V., Meshkova K.S., Shanina T.V. Stroke patients with diabetes as a multidisciplinary problem. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 27-31. (in Russian)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017; 20(1S): 1-121. (in Russian)
3. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Cardiovascular effects of incretin-based therapies and their therapeutic potential. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2017; 72(1): 66-75. (in Russian)
4. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E., Uchino H. et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 84.
5. Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Kurkin D.V., Logvinova E.O., Bakulin D.A., Volotova E.V. et al. Structure and biological activity of endogenous and synthetic agonists of GPR119. *Uspekhi khimii*. 2018; 87(2): 151-66.
6. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V., Chafeev M.A., Smirnov A.V. et al. ZB-16, a novel GPR119 agonist, relieves

## Сведения об авторах:

**Бакулин Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, e-mail: mbfdoc@gmail.com;

**Куркин Денис Владимирович**, доктор фарм. наук, доцент каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, e-mail: strannik986@mail.ru;

**Волотова Елена Владимировна**, доктор мед. наук, доцент каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ;

**Логвинова Екатерина Олеговна**, соискатель каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ ВолгГМУ;

**Авдиенко Ксения Андреевна**, студент-исследователь;

**Тюренокв Иван Николаевич**, чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.