Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме

© А.О. Шпаков¹, К.В. Деркач¹, Е.В. Суркова², А.И. Беспалов^{2*}

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

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В последние годы широко изучается возможность применения интраназально вводимого инсулина для лечения болезни Альцгеймера и других когнитивных расстройств. В то же время практически не исследуется возможность его применения в рамках терапии сахарного диабета, что во многом связано с недостаточной изученностью молекулярных механизмов его действия на гормональный и метаболический статусы организма. В обзоре обсуждаются данные литературы и результаты собственных исследований о роли инсулина в центральной регуляции энергетического гомеостаза, а также об опыте применения интраназально вводимого инсулина для коррекции нарушений пищевого поведения и метаболических и гормональных дисфункций, развивающихся в условиях экспериментального сахарного диабета и метаболического синдрома. В исследованиях с участием здоровых добровольцев были показаны различные эффекты интраназально вводимого инсулина, в том числе влияние на когнитивные функции, пищевое поведение и снижение массы тела, а также обнаружена гендерная специфичность его действия. В ходе многочисленных исследований интраназально вводимого инсулина на животных моделях сахарного диабета были показаны не только стабилизация углеводного гомеостаза, но и положительное действие в виде восстановления функциональной активности инсулиновых сигнальных путей в гипоталамусе и других отделах мозга. Нами представлены и проанализированы данные о системных эффектах интраназально вводимого инсулина у грызунов с экспериментальными моделями сахарного диабета, а также у здоровых индивидуумов.

Ключевые слова: инсулин, интраназальное введение, сахарный диабет, метаболический синдром, мозг, инсулинорезистентность, энергетический обмен, тиреоидная система.

Perspectives of application of intranasally administered insulin for correction of metabolic and hormonal disorders in diabetes mellitus and metabolic syndrome

© Alexander O. Shpakov¹, Kira V. Derkach¹, Elena V. Surkova², Aleksey I. Bespalov^{2*}

¹I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent years, the possibility of using intranasally administered insulin to treat Alzheimer's disease and other cognitive disorders has been widely studied. At the same time, the possibility of its use in the treatment of diabetes mellitus is practically not investigated, which is due to the insufficient study of the molecular mechanisms of its action on the hormonal and metabolic status of the organism. The review discusses literature data and the results of our own research on the role of insulin in the central regulation of energy homeostasis, as well as on the experience of using intranasally administered insulin to correct eating disorders and metabolic and hormonal dysfunctions developing under conditions of experimental diabetes mellitus and metabolic syndrome. In studies involving healthy volunteers, various effects of intranasally administered insulin were shown, including effects on cognitive function, eating behavior and weight loss, and the gender specificity of its action was found. In the course of numerous studies of intranasally administered insulin in animal models of diabetes mellitus, not only stabilization of carbohydrate homeostasis was shown, but also a positive effect in the form of restoration of the functional activity of insulin signaling pathways in the hypothalamus and other parts of the brain. We have presented and analyzed data on the systemic effects of intranasally administered insulin in rodents with experimental models of diabetes mellitus, as well as in healthy individuals.

Keywords: Insulin, intranasal administration, diabetes mellitus, metabolic syndrome, brain, insulin resistance, energy metabolism, thyroid system.

Введение

Известно, что инсулин в центральной нервной системе (ЦНС) способен регулировать такие процессы, как рост, дифференцировка и выживаемость нейронов, аксоногенез, обладает свойствами нейротектора и нейротрансмиттера [1, 2]. Молекулярной основой этого является присутствие в ЦНС инсулиновых рецепторов (ИРец) [3], специфически связываясь с которыми инсулин осуществляет свои регуляторные эффекты на периферический метаболизм,

аппетит, функции репродуктивной и тиреоидной систем, термогенез, углеводный и липидный обмен, а также контролирует активность нейротрансмиттерных систем мозга, синтез фосфолипидов и холестерина и функциональную активность митохондрий в нейронах головного мозга [4].

В настоящее время убедительно доказано, что интраназально вводимый инсулин (ИВИ) является эффективным при восстановлении не только когнитивных, но также метаболических и гормональных на-

рушений при экспериментальном сахарном диабете (СД) и метаболическом синдроме (МС), для которых характерен дефицит инсулина в мозге [5]. Он также может оказывать выраженное положительное влияние на метаболические и гормональные показатели у здоровых людей [6]. В то же время возможности и перспективы применения ИВИ у пациентов с различными формами СД и МС для коррекции метаболических и гормональных нарушений до сих пор остаются мало изученными.

Применение ИВИ для восстановления пищевого поведения, энергетического гомеостаза и гормонального статуса

Обнаружение высокого уровня экспрессии ИРец и их ответа на инсулин в гипоталамусе [3] и других отделах головного мозга, отвечающих за регуляцию аппетита [7], позволило высказать предположение, что инсулин способен регулировать энергетический гомеостаз вследствие как его способности стимулировать поглощение глюкозы на периферии, так и его влияния на пищевое поведение [8]. Подтверждением этому послужили данные о том, что сигнальное действие инсулина на гипоталамические нейроны необходимо для ингибирования глюконеогенеза в печени и приводит к плавному снижению уровня глюкозы в крови [9]. При введении в IV желудочек специфичных антител к инсулину с целью воспрепятствовать связыванию последнего с ИРец или фармакологических ингибиторов компонентов инсулинового сигнального каскада, таких как соединение PD098-059, ингибитор митогенактивируемых протеинкиназ, или соединения LY294002, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы, отмечали ослабление или полное блокирование ингибирующего влияния инсулина на глюконеогенез в печени, что приводило к развитию гипергликемии.

В связи с развитием доказательной базы о ключевом регулирующем влиянии инсулина на метаболизм через центральные, преимущественно гипоталамические механизмы, в 2004 г. было проведено исследование длительного применения ИВИ на здоровых добровольцах [10]. Было обследовано 40 лиц мужского и женского полов (24 и 16 человек соответственно). Суточная доза инсулина составила 160 Ед с разделением на четыре введения, каждое по 40 Ед. Выбор дозы осуществлялся исходя из результатов более ранних исследований, демонстрирующих двукратное увеличение концентрации инсулина в спинномозговой жидкости в течение 120 мин после интраназального введения в дозе 40 Ед [11]. У мужчин после 8 нед применения ИВИ снижалась масса тела, преимущественно за счет жировой ткани, уменьшалась окружность талии, снижался аппетит, а также понижалась концентрация продуцируемого жировой тканью гормона лептина в плазме крови (в среднем на 27%). Интересно, что у женщин эти эффекты не выявлялись.

Напротив, отмечалось небольшое увеличение массы тела, в основном вследствие накопления внеклеточной жидкости. Через 18 нед после прекращения терапии ИВИ различия между группами, получавшими ранее инсулин и плацебо, исчезали. Сходные результаты действия ИВИ были получены и в исследованиях на животных [12]. Следует отметить, что имеются данные других исследователей об отсутствии статистически значимого снижения массы тела и жировой ткани при лечении ИВИ пациентов с ожирением [13].

Несмотря на отмеченный анорексигенный эффект ИВИ у здоровых мужчин, его механизм до сих пор не выяснен. В 2012 г. было высказано предположение о том, что анорексигенное действие ИВИ является отражением повышения энергетического обмена в структурах мозга, регулирующих пищевое поведение [14]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 15 здоровым мужчинам в возрасте 22–28 лет натошак были интраназально введены инсулин в дозе 40 Ед или плацебо. Энергетический обмен в структурах мозга оценивали с помощью ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии. Через 100 мин после введения инсулина или плацебо, испытуемым было предложено позавтракать, взяв любую пищу в любом количестве из предложенного ассортимента. ИВИ усиливал энергетический обмен в ЦНС, что выражалось в повышении содержания АТФ и креатинфосфата в нейронах. Повышение энергетического обмена отрицательно коррелировало с последующим потреблением калорий при свободном выборе пищи. Показатели глюкозы в плазме крови были одинаковыми в обеих группах, концентрации С-пептида, проинсулина и инсулина также не различались. Исходя из полученных данных, было сделано заключение о том, что мозг синхронизирует пищевое поведение в зависимости от текущего энергетического статуса, который непосредственно связан с уровнем инсулина в структурах мозга.

Как отмечалось выше, когнитивные функции играют важную роль в регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза [15, 16]. Пищевые стимулы активно воздействуют на области мозга, ответственные за систему вознаграждения, такие как орбитофронтальная кора, гипоталамус, средний мозг, префронтальные области [17]. Кроме того, механизмы регуляции энергетического гомеостаза в ЦНС могут модифицироваться различными гормональными стимулами, в том числе инсулином, которые реализуют свои эффекты через модуляцию высших нервных функций. Так, регулируя возбудимость нейронов гипоталамуса и гиппокампа, инсулин мозга влияет не только на процессы обучения и памяти [18], но и на активность дофаминовой системы среднего мозга, ответственной за пищевое поведение [19]. В 2010 г. было обнаружено, что ИВИ ослабляет активность нейронов в ответ на представление изображений пищи, причем модулирующее влияние осуществляется вследствие

изменения траектории проводящих путей ЦНС [20]. Таким образом, инсулин не только действует как метаболический регулятор гомеостаза, но и модулирует поведенческие аспекты пищевого поведения.

Природа выявленных гендерных различий действия ИВИ на метаболические показатели, о которых упоминалось выше [10], до конца не установлена. Первоначально эти различия связывали с различиями в содержании эстрогенов. Так, на животных моделях показано, что эстрогены влияют на чувствительность ЦНС к инсулину. У самок крыс со сниженным содержанием эстрогенов после овариэктомии уменьшалось потребление пищи в ответ на ИВИ, тогда как при действии ИВИ на самцов крыс, обработанных эстрадиолом, анорексигенный эффект инсулина исчезал [21]. Для проверки «эстрогеновой» гипотезы в отношении людей проводили сравнительное изучение действия ИВИ на женщин репродуктивного возраста и находящихся в постменопаузе [22]. В противовес результатам на животных, применение ИВИ существенно не влияло ни на общее потребление пищи, ни на выбор конкретного продукта у женщин в обеих группах. При сравнении между молодыми женщинами и женщинами в постменопаузе статистически значимых различий в эффектах ИВИ на пищевое поведение обнаружено не было. Необходимо отметить, что в обеих группах ИВИ улучшал показатели рабочей памяти, что доказывает независимость эффекта ИВИ на когнитивные функции от возраста и концентрации эстрогенов. Тем не менее в дальнейшем было показано, что ИВИ после приема пищи, но не натощак, усиливал чувство насыщения, что приводило к откладыванию проспективного приема пищи. Важно отметить, что снижение потребления предложенной пищи было обнаружено только для гедонически значимых, но не для менее привлекательных продуктов, что позволяет предположить влияние ИВИ именно на поведенческие аспекты пищевого поведения [23].

Принимая во внимание результаты исследования центральных эффектов инсулина на углеводный обмен у животных [24], закономерно поставить вопрос об изучении данных эффектов у людей. В ходе исследования действия ИВИ на углеводный обмен у мужчин было показано, что при интраназальном введении 160 Ед инсулина в ходе гиперинсулинемического-эугликемического клэмп у здоровых добровольцев повышалась чувствительность к инсулину, в то время как у пациентов с ожирением этот эффект не был выявлен [25]. В более позднем исследовании у здоровых испытуемых через 180 мин после однократного интраназального введения 40 Ед инсулина эндогенная продукция глюкозы подавлялась в среднем на 36%, несмотря на отсутствие изменений концентрации инсулина в крови [26]. Результаты этих исследований соотносятся с данными о механизмах центральной регуляции инсулином глюконеогенеза в печени, полученными на животных [9, 27, 28].

При исследовании совместного интраназального введения инсулина и дезоксихолевой кислоты как мощного усилителя адсорбции ИВИ было выявлено выраженное гипогликемическое действие инсулина. Это связывают как с подавлением глюконеогенеза в печени, так и с поступлением некоторой части инсулина в периферический кровоток уже через 10 мин после его интраназального введения с возвращением концентрации инсулина в крови к базальному уровню через 50 мин. У пациентов с СД 2-го типа продолжительность гипогликемического эффекта ИВИ при введении совместно с дезоксихолевой кислотой составила 4 ч, в то время как у здоровых добровольцев продолжительность этого эффекта сокращалась до 1 ч [29]. При этом наблюдался двухфазный рост концентрации инсулина при приеме пищи, который напоминал физиологический ответ, характеризующийся ранним и поздним высвобождением инсулина. При повторном применении ИВИ через 1 ч отмечали увеличение его гипогликемического действия, что может свидетельствовать о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину в условиях применения ИВИ [29].

Перспективы применения интраназального введения инсулина для восстановления метаболических и гормональных показателей при сахарном диабете и метаболическом синдроме

Результаты исследований с применением ИВИ для лечения грызунов с экспериментальными моделями СД 1-го и 2-го типов свидетельствуют о его эффективности в отношении не только коррекции ассоциированных с СД когнитивных дисфункций, но и для нормализации метаболического и гормонального статусов, а также функционального состояния эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

При лечении ИВИ крыс с неонатальной моделью СД 2-го типа, а также с СД-го 2 типа, вызванным низкими дозами стрептозотоцина и высокожировой диетой, в суточной дозе 0,48 Ед/животное, было выявлено улучшение гликемического контроля, что указывает на повышение чувствительности периферических тканей к действию циркулирующего в крови инсулина [30–33]. В пользу этого свидетельствует нормализация чувствительности к инсулину, что иллюстрируется статистически значимым снижением индекса инсулинорезистентности (ИР), а также восстановлением нарушенной толерантности к глюкозе у крыс с СД 2-го типа в тесте с глюкозной нагрузкой. У леченых ИВИ животных отмечали улучшение липидного обмена, что выражалось в снижении содержания атерогенных форм холестерина в крови и индекса атерогенности, а также в нормализации концентрации триглицеридов в крови.

При лечении больных диабетом крыс ИВИ в тканях мозга (в первую очередь, в гипоталамусе) восстанавливалась функциональная активность не только

инсулиновой сигнальной системы, но и гормоночувствительной аденилатциклазной сигнальной системы, активность которой сильно нарушается при СД 2-го типа. Отмечали нормализацию регуляции аденилатциклазной сигнальной системы мозга серотонином и агонистами 1В-серотониновых рецепторов, дофамином и агонистами D2-дофаминовых рецепторов, а также пептидными гормонами соматостатином, релаксином и меланокортинами, которые вовлечены в контроль функций ЦНС, эндокринной и нейроэндокринной систем, энергетического обмена и пищевого поведения, продукции инсулина и периферической инсулиновой чувствительности [31, 33]. Вследствие этого системный восстанавливающий эффект ИВИ на гормональную регуляцию в ЦНС позволяет предупредить широкий спектр функциональных нарушений и осложнений, которые развиваются в условиях диабетической патологии, что и было подтверждено при изучении влияния ИВИ на гормональный статус сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также на метаболические и гормональные показатели у крыс с СД 2-го типа.

В последние годы в лаборатории молекулярной эндокринологии ИЭФБ РАН (заведующий лабораторией д.б.н. А.О. Шпаков) было показано, что при длительном лечении крыс с СД 2-го типа с помощью ИВИ улучшается гормональная регуляция в миокарде и тканях репродуктивной системы [32, 34–36]. В миокарде это выражалось в нормализации соотношения стимулирующих аденилатциклазу β-адренергических каскадов. При СД 2-го типа это соотношение было смещено в сторону стимуляции β3-адренорецепторов, как результат ослабления стимулирующих аденилатциклазу эффектов агонистов β2-адренорецепторов и усиления эффектов агонистов β3-адренорецепторов. Лечение ИВИ ослабляло эффекты агонистов β3-адренорецепторов и восстанавливало эффекты агонистов β2-адренорецепторов, нормализуя соотношение активности β2- и β3-путей в миокарде больных диабетом животных. В тканях яичников и семенников крыс при СД 2-го типа ослаблялась чувствительность аденилатциклазной системы к регуляторному действию гонадотропинов, и лечение животных ИВИ приводило к частичному восстановлению стимулирующих аденилатциклазу эффектов гонадотропинов в этих тканях. Одним из механизмов восстанавливающего эффекта ИВИ на гормональную регуляцию миокарда и репродуктивных тканей является его способность улучшать протекание окислительно-восстановительных процессов в периферических тканях, на что указывает нормализация функциональной активности системы антиоксидантной защиты в периферических тканях под действием ИВИ [37].

Лечение ИВИ также является эффективным при коррекции метаболических и гормональных нарушений в условиях МС и ожирения. При этом у экспери-

ментальных животных повышается чувствительность к инсулину, нормализуется углеводный и липидный обмен, восстанавливается гормональная регуляция в ЦНС и на периферии [5, 38, 39]. В мозге и периферических тканях ИВИ восстанавливает как активность аденилатциклазной сигнальной системы, регулируемой моноаминами и пептидными гормонами, так и активность NO-синтазной системы, ответственной за микро- и макроциркуляцию крови. Терапевтический эффект ИВИ при обработке им крыс с экспериментальной моделью МС усиливался при его комбинировании с метформином, препаратом первой линии выбора при лечении СД 2-го типа [39]. Это может указывать на синергичность действия инсулина и метформина на уровне гипоталамических структур, которые, согласно последним данным, являются мишенями не только для инсулина [40], но и для метформина [41].

Показано, что длительная обработка крыс со стрептозотоциновой моделью СД средней степени тяжести, имеющей черты сходства с СД 1-го типа человека, с помощью ИВИ приводила к улучшению не только когнитивных функций, но и функционального состояния эндокринной системы [42, 43]. При длительном лечении ИВИ крыс с различным по продолжительности стрептозотоциновым СД в суточных дозах от 0,3 до 1,5 Ед/животное отмечали восстановление гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, что выражалось в нормализации выработки тиреотропного гормона и повышении концентрации тиреоидных гормонов в крови, которые были в значительной степени снижены в условиях диабетической патологии [43]. Эти данные позволили впервые установить прямую взаимосвязь между функциональным состоянием инсулиновой системы мозга и тиреоидной осью, в том числе ее гипоталамическим звеном — тиролиберин-продуцирующими нейронами. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о способности ИВИ нормализовать тиреоидный статус в условиях гипотиреоидных состояний.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что компенсация недостатка инсулина в ЦНС как при его дефиците на периферии (СД 1-го типа), так и вследствие нарушенного транспорта через гематоэнцефалический барьер (СД 2-го типа и МС), приводит к восстановлению инсулиновых сигнальных путей в гипоталамусе и других отделах мозга. Следствием этого являются восстановление в мозге интегративной сети сигнальных систем и нормализация центральной регуляции периферических функций. Несмотря на столь обнадеживающие результаты, ИВИ до сих пор не используется для системного лечения пациентов с СД.

Заключение

За последние годы представления о роли инсулина в организме претерпели значительные изменения.

Многочисленные исследования пролили свет на ранее неизвестные функции инсулина в ЦНС, а также на то, какую роль их нарушения могут играть в этиологии и патогенезе метаболических и эндокринных расстройств. На этом фоне ИВИ, которое нормализует функционирование инсулиновой системы мозга, представляется эффективным и безопасным методом коррекции подобных расстройств. Тем не менее перспективы системного применения ИВИ у пациентов с различными формами СД и МС до сих пор малоисследованы, и возможности использования ИВИ в клинике требуют дальнейшего изучения. Успехи в этом направлении позволят разработать эффективные стратегии применения ИВИ для коррекции метаболических расстройств.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках исполнения государственного задания ФАНО России №АААА-А18-118012290427-7.

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: А.О. Шпаков — разработка концептуальных основ обзора и участие в подготовке всех его разделов; К.В. Деркач — участие в написании раздела по применению ИВИ для коррекции метаболических расстройств и оформление обзора; Е.В. Суркова — участие в написании раздела по роли инсулина мозга в центральной регуляции энергетического гомеостаза и оформление обзора; А.И. Беспалов — анализ литературы и участие в написании раздела по роли инсулина мозга в центральной регуляции энергетического гомеостаза. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Шпаков А.О., Деркач К.В. *Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа*. — СПб.: Издательство Политехнического университета; 2015. [Shpakov AO, Derkach KV. *Gormonal'nye sistemy mozga i sakharnyy diabet 2-go tipa*. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo Politekhicheskogo universiteta; 2015. (In Russ.)].
2. Gizurason S, Bechgaard E. Intranasal administration of insulin to humans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;12(2):71-84. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90083-p](https://doi.org/10.1016/0168-8227(91)90083-p)
3. Hirai S, Ikenaga T, Matsuzawa T. Nasal Absorption of Insulin in Dogs. *Diabetes*. 1978;27(3):296-299. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.27.3.296>
4. Frauman A, Buchanan R, Jerumus G, Louis W. Intranasal insulin (INI) treatment of type I diabetes: clinical and immunologic effects using two different absorption enhancing adjuvants. *Diabetes Res Clin Pract*. 1988;5(Suppl 1):S162.
5. Деркач К.В., Иванцов А.О., Чистякова О.В., и др. Лечение крыс с метаболическим синдромом интраназальным инсулином восстанавливает метаболические показатели и чувствительность к инсулину // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2017. — Т. 163. — №2. — С. 144-149. [Derkach KV, Ivantsov AO, Chistyakova OV, et al. Intranasal Insulin Restores Metabolic Parameters and Insulin Sensitivity in Rats with Metabolic Syndrome. *Biull Eksp Biol Med*. 2017;163(2):144-149. (In Russ.)].
6. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012;69(1):29-38. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>
7. Baskin D. Insulin In The Brain. *Annu Rev Physiol*. 1987;49(1):335-347. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.49.030187.002003>
8. Porte Jr D, Seeley RJ, Woods SC, et al. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia*. 1998;41(8):863-881. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051002>
9. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nature Med*. 2002;8(12):1376-1382. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1202-798>
10. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, et al. Intranasal Insulin Reduces Body Fat in Men but not in Women. *Diabetes*. 2004;53(11):3024-3029. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.3024>
11. Born J, Lange T, Kern W, et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*. 2002;5(6):514-516. doi: <https://doi.org/10.1038/nn0602-849>
12. Clegg DJ, Riedy CA, Smith KAB, et al. Differential Sensitivity to Central Leptin and Insulin in Male and Female Rats. *Diabetes*. 2003;52(3):682-687. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.682>
13. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, et al. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):275-282. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803722>
14. Jauch-Chara K, Friedrich A, Rezmer M, et al. Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*. 2012;61(9):2261-2268. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0025>
15. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664-679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>
16. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
17. Appelhans BM. Neurobehavioral inhibition of reward-driven feeding: implications for dieting and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):640-647. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.638>
18. Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol*. 2001;169(2):205-231. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1690205>
19. Figlewicz DP, Szot P, Chavez M, et al. Intraventricular insulin increases dopamine transporter mRNA in rat VTA/substantia nigra. *Brain Res*. 1994;644(2):331-334. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91698-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91698-5)
20. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):748-755. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1677>
21. Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal Hormones Determine Sensitivity to Central Leptin and Insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):978-987. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339>
22. Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M. Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E468-472. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0744>
23. Hallschmid M, Higgs S, Thienel M, et al. Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes*. 2012;61(4):782-789. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1390>

24. Koch L, Wunderlich FT, Seibler J, et al. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2132-2147. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI31073>
25. Heni M, Wagner R, Kullmann S, et al. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes*. 2014;63(12):4083-4088. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0477>
26. Dash S, Xiao C, Morgantini C, et al. Intranasal insulin suppresses endogenous glucose production in humans compared with placebo in the presence of similar venous insulin concentrations. *Diabetes*. 2015;64(3):766-774. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0685>
27. Chen M, Woods SC, Porte D. Effect of Cerebral Intraventricular Insulin on Pancreatic Insulin Secretion in the Dog. *Diabetes*. 1975;24(10):910-914. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.24.10.910>
28. Filippi BM, Yang CS, Tang C, Lam TK. Insulin activates Erk1/2 signaling in the dorsal vagal complex to inhibit glucose production. *Cell Metab*. 2012;16(4):500-510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.09.005>
29. Chaiken RL, Moses AC, Silver RD, et al. The Prolonged Hypoglycemic Effect Of An Insulin-Adjuvant Nasal Spray In Diabetes Is Secondary To Prolonged Suppression Of Hepatic Glucose Output. *Clin Res*. 1985;33(2):A426.
30. Шпаков А.О., Мойсеюк И.В., Чистякова О.В., и др. Лечение интраназальным инсулином и серотонином восстанавливает чувствительность аденилатциклазы к гормонам в мозге крыс с длительным неонатальным диабетом. // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова* — 2013. — №1. — С. 21-27. [Shpakov AO, Moiseyuk IV, Chistyakova OV, et al. Treatment with intranasal insulin and serotonin restores the sensitivity of adenylyl cyclase to hormone in the brain of rats with long-term neonatal diabetes mellitus. *Biulleten' FTSSKE im. V.A. Almazova*. 2013;(1):21-27. (In Russ.)].
31. Shpakov A, Chistyakova O, Derkach K, et al. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes. *Open Life Sci*. 2012;7(1). doi: <https://doi.org/10.2478/s11535-011-0089-6>
32. Шпаков А.О., Деркач К.В., Чистякова О.В., и др. Влияние интраназального инсулина и серотонина на функциональную активность аденилатциклазной системы в миокарде, яичниках и матке крыс с пролонгированной неонатальной моделью сахарного диабета // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2013. — Т. 49. — №2. — С. 118-127. [Shpakov AO, Derkach KV, Chistyakova OV, et al. Effect of intranasal insulin and serotonin on functional activity of the adenylyl cyclase system in myocardium, ovary, and uterus of rats with prolonged neonatal model of diabetes mellitus. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2013;49(2):118-127. (In Russ.)]
33. Сухов И.Б., Деркач К.В., Чистякова О.В., и др. Функциональное состояние гипоталамических сигнальных систем у крыс с сахарным диабетом 2-го типа, леченных интраназальным инсулином. // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2016. — Т. 52. — №3. — С. 184-194. [Sukhov IB, Derkach KV, Chistyakova OV, et al. Functional state of hypothalamic signaling systems in rats with type 2 diabetes mellitus treated with intranasal insulin. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2016;52(3):184-194. (In Russ.)]
34. Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Шарова Т.С., и др. Ослабление ингибирующего влияния гормонов на аденилатциклазную систему в миокарде и мозге крыс с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и действие на него интраназального инсулина. // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2014. — Т. 50. — №5. — С. 349-357. [Kuznetsova LA, Plesneva SA, Sharova TS, et al. Attenuation of inhibitory influence of hormones on adenylyl cyclase systems in the myocardium and brain of obese and type 2 diabetic rats as affected by the intranasal insulin treatment. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2014;50(5):349-357. (In Russ.)]
35. Кузнецова Л.А., Шарова Т.С., Перцева М.Н., Шпаков А.О. Бета-адренергическая регуляция аденилатциклазной системы в миокарде и мозге крыс с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и влияние на нее длительной обработки с помощью интраназально вводимого инсулина // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2015. — Т. 51. — №3. — С. 170-180. [Kuznetsova LA, Sharova TS, Pertseva MN, Shpakov AO. Beta-adrenergic regulation of adenylyl cyclase signaling system in the myocardium and brain of rats with obesity and type 2 diabetes mellitus as affected by long-term intranasal insulin administration. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2015;51(3):170-180. (In Russ.)]
36. Шпаков А.О., Чистякова О.В., Деркач К.В., и др. Активность рецепторных гуанилатциклаз у крыс с неонатальным стрептозототиновым диабетом и влияние на нее интраназального введения инсулина и серотонина // *Цитология*. — 2011. — Т. 53. — №7. — С. 591-599. [Shpakov AO, Chistyakova OV, Derkach KV, et al. Activity of receptor guanylyl cyclases in rats with neonatal streptozotocin diabetes and effect of intranasal administration of insulin and serotonin. *Cell and Tissue Biology*. 2011;53(7):591-599. (In Russ.)]
37. Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шипилов В.Н., и др. Влияние интраназального введения инсулина и серотонина на когнитивные процессы у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2010. — Т. 8. — №1. — С. М75. [Chistyakova OV, Sukhov IB, Shipilov VN, et al. Vliyaniye intranazal'nogo vvedeniya insulina i serotoninina na kognitivnye protsessy u kryis s eksperimental'nym sakharnym diabetom 2-go tipa. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2010;8(1):M75. (In Russ.)]
38. Кузнецова Л.А., Деркач К.В., Шарова Т.С., и др. Активность НО-синтаз в мозге, миокарде и скелетных мышцах крыс с ожирением и влияние на нее длительного лечения интраназальным инсулином. // *Трансляционная медицина*. — 2015. — №1. — С. 39-45. [Kuznetsova LA, Derkach KV, Sharova TS, et al. The activity of no-synthases in the brain, myocardium and skeletal muscles of obese rats and the influence of long-term treatment with intranasal insulin. *Translational medicine*. 2015;(1):39-45. (In Russ.)]
39. Деркач К.В., Игнат'ева П.А., Шпаков А.О. Гормональная регуляция аденилатциклазы в миокарде самцов крыс с метаболическим синдромом и влияние на нее лечения метформином и интраназально вводимым инсулином // *Трансляционная медицина*. — 2016. — Т. 3. — №1. — С. 73-81. [Derkach KV, Ignat'eva PA, Shpakov AO. Hormonal regulation of adenylyl cyclase in the myocardium of male rats with metabolic syndrome and the influence of treatment with metformin and intranasally administered insulin. *Translational medicine*. 2016;3(1):73-81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-73-81>
40. Шпаков А.О. Функциональная активность инсулиновой сигнальной системы мозга в норме и при сахарном диабете 2-го типа // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2015. — Т. 101. — №10. — С. 1103-1127. [Shpakov AO. Functional activity of the brain insulin signaling system in norm and in type 2 diabetes mellitus. *Russian journal of physiology*. 2015;101(10):1103-1127. (In Russ.)]
41. Шпаков А.О., Деркач К.В. Молекулярные механизмы влияния метформина на функциональную активность нейронов мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2017. — Т. 103. — №5. — С. 504-517. [Shpakov AO, Derkach KV. The Melanocortin Signal System of the Hypothalamus and Its Functional State in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Russian journal of physiology*. 2017;103(5):504-517. (In Russ.)].
42. Сухов И.Б., Шипилов В.Н., Чистякова О.В., и др. Длительное интраназальное введение инсулина улучшает пространственную память у крыс-самцов с пролонгированным сахарным диабетом 1-го типа и у здоровых крыс // *Доклады Академии наук*. — 2013. — Т. 453. — №5. — С. 577. [Sukhov IB, Shipilov VN,

- Chistyakova OV, et al. Long-term intranasal insulin administration improves spatial memory in male rats with prolonged type 1 diabetes mellitus and in healthy rats. *Dokl Akad Nauk*. 2013;453(5):577. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.7868/S0869565213350272>
43. Derkach KV, Bogush IV, Berstein LM, Shpakov AO. The Influence of Intranasal Insulin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Normal and Diabetic Rats. *Horm Metab Res*. 2015;47(12):916-924. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547236>

Рукопись получена: 23.10.2018

Одобрена к публикации: 08.11.2018

Опубликована online: 10.01.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпаков Александр Олегович, д.б.н. [Alexander O. Shpakov, PhD]; SPIN-код: 6335-8311; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>; e-mail: alex_shpakov@list.ru

Деркач Кира Викторовна, к.б.н. [Kira V. Derkach, Ph.D.]; SPIN-код: 6925-1558; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6555-9540>; e-mail: derkach_kira@list.ru

Суркова Елена Викторовна, д.м.н. [Elena V. Surkova, MD, PhD]; SPIN-код: 7944-3869; ORCID: <https://orcid.org/00000-0002-3973-7638>; e-mail: elenasurkova@mail.ru

***Беспалов Алексей Игоревич**, [Alexey I. Bepalov, MD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. [address: 11, Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; SPIN-код: 9466-2528; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-5690>; e-mail: fingerless@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шпаков А.О., Деркач К.В., Суркова Е.В., Беспалов А.И. Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №5. – С. 389-395. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9960>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shpakov AO, Derkach KV, Surkova EV, Bepalov AI. Perspectives of application of intranasally administered insulin for correction of metabolic and hormonal disorders in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):389-395. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9960>