

УДК 616-092

Влияние новых ингибиторов дипептидилпептидазы IV на депрессивноподобное поведение мышей

Капица И.Г.¹, Иванова Е.А.¹, Воронина Т.А.¹, Калинина А.П.¹, Золотов Н.Н.¹, Позднев В.Ф.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8

Значительная часть пациентов с депрессивными расстройствами имеет признаки нарушения утилизации глюкозы и инсулинорезистентности. Изучается вопрос возможности и перспективности применения инкретин-направленных средств для лечения депрессивных состояний. **Целью** работы было изучение влияния новых ингибиторов дипептидилпептидазы IV (ДПП-4) на депрессивноподобное поведение аутбредных мышей. **Методы.** В работе использовали тест «Подвешивание за хвост». Влияние соединений изучали при их однократном или субхроническом внутрибрюшинном введении аутбредным мышам. **Результаты.** Выявлена выраженная антидепрессивная активность у новых ингибиторов ДПП-4 в тесте «Подвешивание за хвост» у мышей, превосходящая соответствующую активность Ситаглиптина и Вилдаглиптина, что указывает на перспективность использования инкретин-направленных средств для лечения депрессивных состояний.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-4), депрессивноподобное поведение, ситаглиптин, вилдаглиптин, мыши.

Для цитирования: Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Калинина А.П., Золотов Н.Н., Позднев В.Ф. Влияние новых ингибиторов дипептидилпептидазы IV на депрессивноподобное поведение мышей. Патогенез. 2018; 16(3): 39–43

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.39-43

Для корреспонденции: Капица Инга Геннадиевна, e-mail: ingakap73@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.04.2018

Effects of new dipeptidyl peptidase IV inhibitors on depressive behavior of mice

Kapitsa I.G.¹, Ivanova E.A.¹, Voronina T.A.¹, Kalinina A.P.¹, Zolotov N.N.¹, Pozdnev V.F.²

¹ V.V. Zakusov Institute of Pharmacology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya Str. 10, Bldg. 8, Moscow 119121, Russian Federation

A large proportion of patients with anxiety-depressive disorders exhibit signs of impaired glucose utilization and insulin resistance. Consequently, incretin-based therapies for the treatment of depressive disorders have attracted considerable attention. **The goal** of this study was to evaluate the effect of new dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors on depressive behavior in outbred mice. **Methods.** The tail suspension test was used. The compounds were administered to outbred mice intraperitoneally either once or subchronically. **Results.** New DPP4 inhibitors exhibited pronounced antidepressant activity in the tail suspension test in outbred mice exceeding the activity of Sitagliptin and Vildagliptin. The results indicate that incretin-based therapies show promise for the treatment of anxiety-depressive disorders.

Key words: inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), depressive behavior.

For citation: Kapitsa I.G., Ivanova E.A., Voronina T.A., Kalinina A.P., Zolotov N.N., Pozdnev V.F. [Effects of new dipeptidyl peptidase IV inhibitors on depressive behavior of mice]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 39–43 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.39-43

For correspondence: Kapitsa Inga Gennadievna, e-mail: ingakap73@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 03.04.2018

Введение

По данным ВОЗ, в мире более 300 миллионов людей страдают от депрессивных расстройств разных нозологических форм. По доле потерянных для полноценной жизни лет именно депрессивные расстройства опережают все прочие психические заболевания, включая такие, как болезнь Альцгеймера, алкоголизм и шизофрения, и являются ведущей причиной инвалидности, оказывая влияние на трудоспособность и качество жизни пациента [1].

Эпидемиологические данные однозначно показали корреляцию между депрессивными расстройствами и метаболической дисфункцией, диабетом, ожирением [2, 3, 4]. Метаболическая дисфункция может привести к инсулинорезистентности (ИР — снижению чувствительности инсулинчувствительных тканей к инсулину) и, таким образом, уменьшить перенос инсулина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что ведет к уменьшению его уровня в мозге [3]. На протяжении многих лет головной мозг рассматривался как инсулиннезависимый орган, способный утилизировать глюкозу без участия инсулина, однако в течение последних лет эта точка зрения радикально пересмотрена [5]. Доказано, что клетки головного мозга экспрессируют рецепторы инсулина. Максимальная экспрессия рецепторов инсулина в мозге обнаружена в обонятельных луковицах, коре головного мозга, гипоталамусе, гиппокампе, миндалинах и мозжечке. Транспорт инсулина через ГЭБ затруднен при нейродегенерации, старении, голодании, ожирении, однако при некоторых формах сахарного диабета и в периоде неонатального развития скорость транспорта инсулина в головной мозг увеличивается [6]. В целом, содержание инсулина в разных отделах мозга превышает его концентрацию в плазме крови в 10—100 раз, и считается, что инсулин, действуя через рецепторы в тканях головного мозга, регулирует энергетический гомеостаз, пищевое поведение и когнитивные функции. В настоящее время инсулину принадлежит не только роль регулятора транспорта глюкозы и ее метаболизма, но и модулятора таких процессов, как электровозбудимость нейронов, пролиферация и дифференцировка прогениторных клеток, синаптическая пластичность, формирование памяти, секреция нейротрансмиттеров, апоптоз [5]. Инсулин в мозге повышает уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), оказывает трофическое воздействие на миндалину, гиппокамп и префронтальную кору — областей мозга, участвующих в регулировании эмоций и процессов познания [4]. Снижение уровня инсулина в мозге может привести к снижению внутриклеточного уровня глюкозы, то есть к уменьшению энергоснабжения, что, в свою очередь, может привести к снижению долговременного потенцирования, уменьшению нервной пластичности и, в конечном счете, дисрегуляции нервной функции, приводящей к дефициту как эмоциональных, так и когнитивных процессов [4, 5]. Значительная часть пациентов с депрессивными расстройствами имеют признаки нарушения утилизации глюкозы клетками и ИР [5]. Подавление экспрессии рецепторов инсулина в гиппокампе вызывает развитие признаков депрессивного поведения у экспериментальных животных, что ассоциировано с нарушением продукции BDNF в гиппокампе и миндалине мозга [7]. Агонисты глюкагоноподоб-

ного пептида (ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-4, ЕС 3.4.14.5, CD26) или другие сенситизаторы инсулина, такие, как пиоглитазон, могут предотвратить ИР, повышая трофические эффекты инсулина и уровень внутриклеточной глюкозы путем инсулинозависимого поглощения глюкозы на транспортерах Glut4 [8].

Эти положения легли в основу возможности использования антидиабетических средств для лечения депрессии. Особый интерес заключается в использовании инкретинов, сенситизаторов инсулина и инсулина [9]. ГПП-1 является инкретином, который тормозит опорожнение желудка, улучшает чувствительность тканей к инсулину и является основным стимулятором секреции инсулина поджелудочной железой. Повышение чувствительности к инсулину может способствовать улучшению когнитивных функций, настроения и снижению депрессивного поведения, что было показано в доклинических исследованиях при введении стабильных аналогов ГПП-1, и позволило рассматривать аналоги ГПП-1 в качестве потенциальных средств для терапии депрессий, в том числе резистентных к терапии форм [9]. ГПП-1 играет определенную роль в регуляции нейрональной пластичности и выживании нервных клеток; на культуре нейронов показана способность ГПП-1 защищать их от оксидативного стресса. У мышей с повышенной экспрессией ГПП-1 в гиппокампе отмечался увеличенный рост нейрита и повышенная способность к обучению [10]. Существенным недостатком ГПП-1 является его быстрое разрушение (в течение 2 минут) под действием фермента ДПП-4. ДПП-4 — мембранная пролинспецифическая сериновая пептидаза, расщепляющая в пептидах связи, образованные остатком пролина. В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о вовлеченности пептидаз, в частности ДПП-4, в регуляцию аффективных состояний. У больных с психическими расстройствами в крови изменяется активность пролинспецифических пептидаз. В экспериментах на грызунах установлено, что дефицит активности ДПП-4, вызванный мутацией гена фермента, приводит к снижению выраженности аффективного поведения и стрессчувствительности у крыс [11]. Показано, что ингибирование ДПП-4 приводит к увеличению в 4—5 раз концентрации циркулирующего в крови активного ГПП-1. Кроме того, ингибиторы ДПП-4, обладая глюкозозависимым механизмом действия, имеют высокую степень безопасности и хорошо переносятся пациентами [12].

Поиск препаратов, увеличивающих период полувыведения ГПП-1 или стимулирующих рецепторы ГПП-1 или способных к восстановлению эндогенного пула ГПП-1 за счет ингибирования активности ДПП-4, является актуальным.

Целью данной экспериментальной работы явилось изучение влияния ингибиторов ДПП-4 на депрессивноподобное поведение аутичных мышей.

Материалы и методы

Объект исследования. Исследования выполнены на самцах аутичных мышей SHK массой 24—26 г, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). Организация и проведение экспериментов осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 1 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежа-

шей лабораторной практики». Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вариетив)» от 29 августа 2014 г. №51.

В эксперименте использованы новые ингибиторы ДПП-4 (синтез: Позднев В.Ф., «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»): 2-S-аланина цианопирролидин (AlaPrdN) — вещество А в дозе 2 мг/кг и 5 мг/кг и магниевая соль сукцинил аланина 2-S-цианопирролидина (Mg(SucAlaPrdN)₂) — вещество М в дозе 4 мг/кг.

В качестве препаратов сравнения применялись два известных ингибитора ДПП-4: Ситаглиптин (Янсувия, MERCK SHARP & DOHME, Нидерланды) в дозе 5 мг/кг и Вилдаглиптин (Галвус, NOVARTIS PHARMA AG, Швейцария) в дозе 5 мг/кг, обладающие различным метаболизмом (в частности, Вилдаглиптин действует как субстрат-ингибитор, а Ситаглиптин — как конкурентный ингибитор) [13]. Ситаглиптин — нековалентный ингибитор ДПП-4, отсутствие у препарата ковалентной связи в активном центре фермента сказывается на быстрой скорости диссоциации с рецептором — менее 10 секунд, тогда как для Вилдаглиптина она составляет около 55 минут. Вилдаглиптин отличается высокой специфичностью связывания активного центра именно ДПП-4, но не родственных протеаз и замедленной скоростью диссоциации, которая основана на ковалентном связывании комплекса в активном центре ДПП-4 [12].

Все вещества вводили однократно и/или субхронически (в течение 4 дней) внутривентриально (в/в) в объеме 10 мл/кг на одно введение. Животные контрольной группы получали воду для инъекций в эквивалентном объеме. Препараты сравнения использовались в дозе, в которой для Ситаглиптина была продемонстрирована выраженная активность на стрептозотоциновой модели диабета у крыс [14].

Тест «Подвешивание за хвост» [15, 16]. Процедура: мышь подвешивается за хвост на подвесе так, чтобы рас-

стояние от носа животного до «пола» составляло 20—25 см. При этом не допускается взаимодействие животных со стенками или друг с другом. В течение 6 минут регистрируется продолжительность неподвижного зависания животного — стадии иммобильности, которая является мерой депрессивноподобного состояния, и время активного поведения мышей.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Так как распределение в группах отличалось от нормального, достоверность различий между группами рассчитывали, используя непараметрический анализ для независимых переменных (U-тест Манна—Уитни). Результаты в таблицах представлены как медиана и квартили 25% и 75% (Me (Q1; Q3)). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка поведения мышей в тесте «Подвешивание за хвост» выявила наличие антидепрессивной активности у нового ингибитора ДПП-4 — вещества А — даже при его однократном введении. Так, на фоне его однократного введения время иммобильности было на 30,9% меньше ($p < 0,05$) и, соответственно, продолжительность активного поведения на 25,1% дольше ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных, получавших воду для инъекций. Введение вещества М также уменьшало время иммобильности на 14,4% и увеличивало продолжительность активного поведения на 11,6% по сравнению с группой «Контроль», но эти различия были статистически незначимыми (табл. 1).

Согласно данным литературы, ингибитор ДПП-4 Ситаглиптин проявляет антидепрессивное действие в тесте «Принудительного плавания по Порсолту» и «Подвешивание за хвост» у мышей при его внутривентриальном введении в течение 7 дней в дозе 6 мг/кг, в отличие от Лираглутида —

Таблица 1

Антидепрессивный эффект ингибиторов ДПП-4 при их однократном введении аутбредным мышам SHK в тесте «Подвешивание за хвост»

Группа, доза, способ введения	Время иммобильности, с	Время активного поведения, с
Контроль, n = 8	161,8 (161,3; 175,3)	199,3 (185,0; 199,8)
Вещество М 4 мг/кг, в/б, n = 8	138,6 (131,6; 139,7)	222,4 (221,4; 229,4)
Вещество А 2 мг/кг, в/б, n = 8	111,8 (104,4; 115,2)*	249,2 (245,7; 256,0)*

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно группы «Контроль» по U-критерию Манна-Уитни

Таблица 2

Антидепрессивный эффект ингибиторов ДПП-4 при их субхроническом введении аутбредным мышам SHK в тесте «Подвешивание за хвост»

Группа, доза, способ введения	Время иммобильности, с	Время активного поведения, с
Контроль, n = 10	185,3 (164,1; 204,0)	175,65 (157,3; 197,0)
Вещество А 2 мг/кг, в/б, n = 9	141,3 (135,4; 180,8)*	219,7 (180,3; 225,6)*
Вещество А 5 мг/кг, в/б, n = 10	153,0 (112,0; 166,1)**	208,1 (195,1; 249,0)**
Вещество М 4 мг/кг, в/б, n = 9	148,9 (139,4; 155,0)*	212,3 (200,2; 222,2)*
Ситаглиптин 5 мг/кг, в/б, n = 9	170,1 (165,1; 202,2)	191,0 (158,6; 195,9)
Вилдаглиптин 5 мг/кг, в/б, n = 10	163,9 (108,9; 238,9)	197,4 (126,2; 251,8)

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ относительно группы «Контроль» по U-критерию Манна-Уитни

аналога ГПП-1 (100 и 200 мг/кг) [10]. В наших исследованиях на фоне 4-дневного введения мышам препаратов Ситаглиптин и Вилдаглиптин в дозе 5 мг/кг антидепрессивного эффекта в тесте «Подвешивание за хвост» не обнаружено. Показано, что Ситаглиптин незначительно уменьшает время иммобильности животных на 8,2%, а Вилдаглиптин — на 11,6% по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В группе животных, субхронически получавших вещество А в дозах 2 мг/кг и 5 мг/кг, время иммобильности значимо снижалось на 23,8% и 17,4% соответственно по сравнению с контрольной группой. На фоне введения вещества М в дозе 4 мг/кг его антидепрессивное действие выразилось в значимом уменьшении на 19,7% длительности периода неподвижности по сравнению со значениями показателя контрольной группы (табл. 2).

Известно, что показатель IC_{50} (концентрация, необходимая для ингибирования 50% активности ДПП-4) составляет у Ситаглиптина — 19 нмоль/л, Вилдаглиптина — 62 нмоль/л (чем ниже значение IC_{50} , тем выше способность к подавлению активности ДПП-4) [17]. Выраженная антидепрессивная активность новых ингибиторов ДПП-4 в сравнении с известными препаратами данной группы может быть связана с их повышенной ингибирующей фермент активностью. В проведенных в нашей лаборатории исследованиях показано, что вещество А значительно превосходит по параметру ингибирования ДПП-4 Ситаглиптин, для которого IC_{50} составляло $25,0 \pm 9,0$ нмоль/л, для вещества А — $2,0 \pm 0,3$ нмоль/л [18].

Заключение

Полученные в ходе исследования данные о влиянии новых ингибиторов ДПП-4 на депрессивноподобное поведение мышей в тесте «Подвешивание за хвост» свидетельствуют о наличии у них выраженной антидепрессивной активности. Так, ингибитор ДПП-4 2-S-аланина цианопирролидин (AlaPrdN) в дозе 2 мг/кг и 5 мг/кг оказывает антидепрессивное действие, как при однократном, так и при субхроническом введении, а магниевая соль сукцинил аланина 2-S-цианопирролидина ($Mg(SucAlaPrdN)_2$) в дозе 4 мг/кг — только при ее субхроническом введении. Отмеченная антидепрессивная активность новых ингибиторов ДПП-4 превосходит действие известных препаратов группы глиптинов Вилдаглиптина и Ситаглиптина, при применении их в дозе 5 мг/кг. Обнаруженная антидепрессивная активность новых ингибиторов ДПП-4 наряду с их способностью увеличивать активность ингибирования ДПП-4 [18, 19] и более выраженным противогликемическим действием по сравнению с известными препаратами данной группы, обладающими противогипоксическим, нейропротекторным и улучшающее когнитивные функции действием [19], позволяет сделать заключение о перспективности изучения и использования новых ингибиторов ДПП-4 и также о необходимости развития терапевтического направления коррекции метаболической дисфункции с помощью инкретин-направленных средств при депрессивных расстройствах.

Список литературы

1. WHO, Depression. Fact sheet. Информационный бюллетень № 369 http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/ Updated February 2017, accessed 22.03.2017

2. Vancampfort D., Correll C.U., Wampers M., Sienaert P., Mitchell A.J., De Herdt A., Probst M., Scheewe T.W., De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol. Med.* 2013; 1-12. DOI: 10.1017/S0033291713002778

3. Kan C., Silva N., Golden S.H., Rajala U., Timonen M., Stahl D., Ismail K. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2013; 36(2): 480-489. DOI:10.2337/dc12-1442

4. McNay E.C., Recknagel A.K. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn. Memory.* 2011; 96(3): 432-442. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.08.005

5. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Моргунов А.В., Пожиленкова Е.А., Окунева О.С., Морозова Г.А., Проккопенко С.В. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12(5): 104-118.

6. Yanagita T., Nemoto T., Satoh S., Yoshikawa N., Maruta T., Shiraishi S., Sugita C., Murakami M. Neuronal insulin receptor signaling: a potential target for the treatment of cognitive and mood disorders. *Mood Disorders Ed. Kocabasoglu N.* InTech; 2013: 263-287. DOI: 10.5772/54389

7. Grillo C.A., Piroli G.G., Kaigler K.F., Wilson S.P., Wilson M.A., Reagan L.P. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav. Brain Res.* 2011; 222(1): 230-235. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.03.052

8. Rosenblat J.D., McIntyre R.S., Alves G.S., Fountoulakis K.N., Carvalho A.F. Beyond monoamines: novel targets for treatment-resistant depression: a comprehensive review. *Current Neuropharmacology.* 2015; 13: 636-655.

9. Mansur, R.B.; Cha, D.S.; Woldeyohannes, H.O.; Soczynska, J.K.; Zugman, A.; Brietzke, E.; McIntyre, R.S. Diabetes Mellitus and Disturbances in Brain Connectivity: A Bidirectional Relationship? *Neuromol. Med.* 2014; 16: 658-668. DOI: 10.1007/s12017-014-8316-8

10. Kamble M., Gupta R., Rehan H.S., Gupta L.K. Neurobehavioral effects of iraglutide and sitagliptin experimental models. *European Journal of Pharmacology.* 2016; 774: 64-70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.003i

11. Frerker N., Raber K., Bode F., Skripuletz T., Nave H., Klemann C., Pabst R., Stephan M., Schade J., Brabant G., Wedekind D., Jacobs R., Jorns A., Forssmann U., Straub R.H., Johannes S., Hofmann T., Wagner L., Demuth H.U., von Horsten S. Phenotyping of Congenic Dipeptidyl Peptidase 4 (DP4) Deficient Dark Agouti (DA) Rats Suggests Involvement of DP4 in Neuro-, Endocrine, and Immune Functions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2009; 47: 275-287. DOI:10.1515/CCLM.2009.064

12. Виллхауэр Э. Вилдаглиптин: первый инновационный ингибитор ДПП-4. *Сахарный диабет.* 2010; 3: 118-120. DOI: 10.14341/2072-0351-5499

13. Бирюкова Е.В. Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью. *Сахарный диабет.* 2014; 1: 81-84. DOI: 10.14341/DМ2014181-84

14. Островская Р.У., Золотов Н.Н., Озерова И.В., Иванова Е.А., Капица И.Г., Тарабан К.В., Мичунская А.Б., Ворони娜 Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Ноопепт восстанавливает показатели инкретиновой системы при моделировании диабета у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2014; 157(3): 321-327.

15. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1985; 85(3): 367-370.

16. Can A., Dao D.T., Terrillion C.E., Piantadosi S.C., Bhat S., Gould T.D. The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* 2012; 59: e3769. DOI: 10.3791/3769

17. Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E. et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325(1): 175-182. DOI: 10.1124/jpet.107.135723

18. Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Позднев В.Ф., Ворони娜 Т.А. Активность дипептидилпептидазы IV при экссудативном

воспалении у грызунов. *Патогенез*. 2018; 16(1): 51-57. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.51-57

19. Золотов Н.Н., Поздnev В. Ф., Колясников К.Н., Капица И.Г., Воронина Т.А. Nα-ацильные производные аминокислот-2-цианопирролидина — ингибиторы пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы-IV, обладающие гипогликемическим, противогипоксическим, нейропротекторным и улучшающим когнитивные функции действием. Патент ЕАПВ №021236 В1, 03.10.2012. *Бюллетень Евразийского Патентного Ведомства*. 2015; 5: 321.

References

1. WHO, Depression, Fact sheet. Информационный бюллетень № 369 http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/ Updated February 2017, accessed 22.03.2017

2. Vancampfort D., Correll C.U., Wampers M., Sienaert P., Mitchell A.J., De Herdt A., Probst M., Scheewe T.W., De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol. Med.* 2013; 1-12. DOI: 10.1017/S0033291713002778

3. Kan C., Silva N., Golden S.H., Rajala U., Timonen M., Stahl D., Ismail K. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2013; 36(2): 480-489. DOI:10.2337/dc12-1442

4. McNay E.C., Recknagel A.K. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn. Memory*. 2011; 96(3): 432-442. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.08.005

5. Salmina A.B., Yauzina N.A., Kuvacheva N.V., Petrova M.M., Taranushenko T.Ye., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Morgun A.V., Pozhilenkova Ye.A., Okuneva O.S., Morozova G.A., Prokopenko S.V. Insulin and insulin resistance: new molecule markers and target molecule for the diagnosis and therapy of diseases of the central nervous system. *Byulleten Siberskoi mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2013; 12(5): 104-118. (in Russian)

6. Yanagita T., Nemoto T., Satoh S., Yoshikawa N., Maruta T., Shiraiishi S., Sugita C., Murakami M. Neuronal insulin receptor signaling: a potential target for the treatment of cognitive and mood disorders. *Mood Disorders Ed. Kocabasoglu N.*: InTech; 2013: 263-287. DOI: 10.5772/54389

7. Grillo C.A., Piroli G.G., Kaigler K.F., Wilson S.P., Wilson M.A., Reagan L.P. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav. Brain Res.* 2011; 222(1): 230-235. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.03.052

8. Rosenblat J.D., McIntyre R.S., Alves G.S., Fountoulakis K.N., Carvalho A.F. Beyond monoamines—novel targets for treatment-resistant depression: a comprehensive review. *Current Neuropsychopharmacology*. 2015; 13: 636-655.

9. Mansur, R.B.; Cha, D.S.; Woldeyohannes, H.O.; Soczynska, J.K.; Zugman, A.; Brietzke, E.; McIntyre, R.S. Diabetes Mellitus

and Disturbances in Brain Connectivity: A Bidirectional Relationship? *Neuromol. Med.* 2014; 16: 658-668. DOI: 10.1007/s12017-014-8316-8

10. Kamble M., Gupta R., Rehan H.S., Gupta L.K. Neurobehavioral effects of liraglutide and sitagliptin experimental models. *European Journal of Pharmacology*. 2016; 774: 64-70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.003i

11. Frerker N., Raber K., Bode F., Skripuletz T., Nave H., Kleemann C., Pabst R., Stephan M., Schade J., Brabant G., Wedekind D., Jacobs R., Jorns A., Forssmann U., Straub R.H., Johannes S., Hofmann T., Wagner L., Demuth H.U., von Horsten S. Phenotyping of Congenic Dipeptidyl Peptidase 4 (DP4) Deficient Dark Agouti (DA) Rats Suggests Involvement of DP4 in Neuro-, Endocrine, and Immune Functions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009; 47: 275-287. DOI:10.1515/CCLM.2009.064

12. Willhauer E. Vildagliptin: the first innovative DDP-4 inhibitor. *Saxarnii diabet [Diabetes Mellitus]*. 2010; 3: 118-120. DOI: 10.14341/2072-0351-5499 (in Russian)

13. Biryukova E.V. Clinical implementation of vildagliptin: data from recent studies comparing incretin-based medications. *Saxarnii diabet [Diabetes Mellitus]*. 2014; (1): 81-84. DOI: 10.14341/DM2014181-84 (in Russian)

14. Ostrovskaya R.U., Zolotov N.N., Ozerova I.V., Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Taraban K.V., Michunskaya A.M., Voronina T.A., Gudashcheva T.A., Seredenin S.B. [Noopept normalizes parameters of the incretin system in rats with experimental diabetes]. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2014; 157(3): 321-7. (in Russian)

15. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85(3): 367-370.

16. Can A., Dao D.T., Terrillion C.E., Piantadosi S.C., Bhat S., Gould T.D. The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* 2012; 59: e3769. DOI: 10.3791/3769

17. Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E. et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325(1): 175-182. DOI: 10.1124/jpet.107.135723

18. Ivanova E.A., Zolotov N.N., Pozdnev V.F., Voronina T.A. Alteration of dipeptidyl peptidase IV activity in rodents with exudative inflammation. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(1): 51-57. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.51-57 (in Russian)

19. Zolotov N.N., Pozdnev V.F., Kolyasnikova K.N., Kapitsa I.G., Voronina T.A. Na-acyl derivatives of aminoacyl-2-cyanopyrrolidine-inhibitors of prolylendopeptidase and dipeptidyl peptidase-IV, which have hypoglycemic, antihypoxic, neuroprotective and improve cognitive function. patent № 021236 B1, dated 03.10.2012. *Byulleten Evrazyskogo Patentnogo Vedomstva [Eurasian Patent Gazette]*. 2015; 5: 321 (in Russian)

Сведения об авторах

Капица Инга Геннадиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Иванова Елена Анатольевна — кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Калинина Анна Павловна — лаборант-исследователь лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Золотов Николай Николаевич — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Поздnev Владимир Федорович — доктор химических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»