# ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ГАЛАНИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© И.В. Доброхотов\*, О.М. Веселова, Р.О. Любимов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва

Растущая распространенность сахарного диабета требует оптимизации имеющихся и поиска новых подходов к лечению данного заболевания. Помимо инсулинорезистентности, вызванной дефектами в молекулярных механизмах реализации действия инсулина, необходимо изучать особенности работы других регуляторов, играющих заметную роль в процессе усвоения клетками глюкозы. Галанин, нейропептид из 29 (30 у человека) аминокислот, участвует в большом количестве различных жизненно важных функций, в том числе регуляции энергетического обмена в клетке. Галанин действует посредством взаимодействия с тремя рецепторами, связанными с G-белком, GAL1, GAL2 и GAL3, и передачи сигналов через несколько путей трансдукции, включая ингибирование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/РКА (GAL1, GAL3) и стимуляцию фосфолипазы С (GAL2). Агонисты и антагонисты подтипов рецепторов галанина GalR1-3 могут использоваться в качестве предполагаемых терапевтических мишеней для лечения различных заболеваний человека. Накапливается все больше данных, доказывающих важную роль пептидного регулятора галанина в этиологии нарушения поглощения глюкозы инсулинозависимыми тканями. В обзоре рассматриваются такие эффекты галанина, как ингибирование синтеза инсулина, активация экспрессии и транслокации к плазматической клеточной мембране переносчика глюкозы GLUT4, увеличение уровня PPAR-g и уменьшение гиперконтрактивности двенадцатиперстной кишки. Приведенные данные подтверждают важность исследований, направленных на поиск эффективного антидиабетического препарата среди синтезированных аналогов галанина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: галанин; диабет; GLUT4; РРАR-g; гиперконтрактивность двенадцатиперстной кишки; синтез инсулина

## POTENTIAL ROLE OF GALANINE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Igor V. Dobrokhotov\*, Oksana M. Veselova, Roman O. Lyubimov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

The growing incidence of diabetes mellitus requires the optimizing of existing approaches and searching for new ones to treat this disease. It is necessary to study the features of other regulators that play a significant role in the process of glucose uptake by cells, along with the insulin resistance caused by defects in the molecular mechanisms of insulin action. Galanine, a neuropeptide of 29 (30 in humans) amino acids, is involved in a large number of different vital functions, including regulating energy metabolism in the cell. Galanine interacts with three G protein-coupled receptors, GAL1, GAL2, and GAL3, and transmitting signals through several transduction pathways, including cAMP/PKA inhibition (GAL1, GAL3) and phospholipase C (GAL2) stimulation. Agonists and antagonists of galanine receptor subtype GalR1-3 can be used as intended therapeutic targets to treat various human diseases. We accumulated more data that prove the importance of the galanine peptide regulator in the etiology of impaired glucose uptake by insulin-dependent tissues. The review considers such effects of galanine, as inhibition of insulin synthesis, activation of expression and translocation to the plasma cell membrane of the glucose transporter GLUT4, increase of PPAR-g level, and decrease in duodenal hyper-contractility. These data confirm the importance of research to find an effective antidiabetic drug among the synthesized analogs of galanine.

KEYWORDS: galanine; diabetes; GLUT4; PPAR-g; duodenal hyper-contractility; insulin synthesis

Угрожающий рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) стал серьезной проблемой для здравоохранения. Ожидается, что к 2030 г. количество диагностированных случаев СД2 в мире увеличится с 366 млн в 2011 г. до 552 млн заболевших [1]. Поэтому требуется более широкий охват как в поиске причин развития диабета, так и в выборе стратегий лечения. Хорошо известно, что развитию СД2 предшествуют увеличение уровня глюкозы в крови и гиперинсулинемия, при этом резистентность к инсулину является основой общепринятого понимания этиологии заболевания [2]. Тем не менее, помимо инсулинорезистентности, возможно

участие других механизмов и факторов риска развития СД2, которые все еще трудно идентифицировать. Одним из претендентов на роль важного регулятора метаболизма глюкозы и вспомогательного средства в терапии СД2 является пептидный регулятор галанин.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГАЛАНИНЕ И ЕГО РЕЦЕПТОРАХ

Ген галанина человека расположен в хромосоме 11q13, включает шесть экзонов, которые кодируют матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) белка предшественника из 124 аминокислотных остатков [3].



Посттрансляционная модификация приводит к формированию полного пептида из 30 аминокислотных остатков у человека (29 остатков у других видов животных). N-концевая часть галанина высококонсервативна, поскольку первые 14 аминокислот пептида гомологичны почти на 90% у животных различных видов и человека. Сохранение N-концевой последовательности свидетельствует о важности этой части пептида для связывания с рецепторами и биологической активности. Поэтому большинство попыток разработать препараты, селективные к рецептору галанина, используют фрагмент галанина (1-13) в качестве основной последовательности [4].

Нейропептид галанин был открыт в 80-х годах прошлого века, в Каролинском Институте (Стокгольм) группой под руководством Виктора Мутта [5]. В качестве нейтротрансмиттера галанин участвует в передаче нервного импульса как в центральном (ЦНС), так и периферическом (ПНС) отделах нервной системы. В ЦНС галанинсодержащие нейроны обнаруживаются прежде всего в гипофизе, гипоталамусе и стволе мозга [6, 7]. В ПНС, например, мРНК галанина можно обнаружить в ГАМК-нейронах спинного мозга [8] или в холинергических мотонейронах [9]. Нейропептиды способны действовать и как гормоны, высвобождаясь в центральный кровоток из гипофиза, куда поступают по нейросекреторным путям, идущим от гипоталамуса.

В обзоре Lang R. [4] представлены активаторы галанина, которые можно разделить на три группы. К наиболее сильным индукторам экспрессии относятся протеинкиназа С (РКС), протеинкиназа А и колхицин. Ко второй группе относят гормоны: эстроген, вазоактивный кишечный пептид, прогестерон, дексаметазон и фактор роста нервов. В третью группу собраны условия, на фоне которых наблюдается изменение экспрессии галанина, это хронический стресс, аксотомия, ишемическое повреждение головного мозга, физические упражнения, электросудорожная стимуляция. Столь большое количество факторов, изменяющих экспрессию галанина, обуславливает связь этого нейропептида с реализацией функций разнообразных регуляторных систем. В нашем обзоре мы фокусируем внимание на связи галанина с различными механизмами регуляции обмена глюкозы в организме.

Семейство рецепторов к галанину включает GalR1, GalR2 и GalR3 [10]. К настоящему времени считается, что рецепторы GalR1 и GalR3 связаны с ингибиторными белками Gi/о, а рецептор GalR2, помимо Gi/о, связан с белками G12/13 и Gq/11 [4]. Установлено, что различные типы галаниновых рецепторов могут формировать гетеродимеры как между собой GalR1–GalR2 [11], так и с другими рецепторами. Например, обнаружено взаимодействие галаниновых рецепторов с a2-адренорецепторами или рецепторами к ангиотензину II, что имеет важное функциональное значение в центральной регуляции сердечно-сосудистой системы на уровне ядра одиночного пути [12].

## ПОДАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНА

Галанинсодержащие нервные волокна обнаружены в поджелудочной железе различных видов животных, в том числе у крыс, мышей [13, 14] и человека [15].

Изменение уровня глюкозы в крови путем подавления высвобождения инсулина было одним из первых выявленных эффектов галанина. Центральное или местное введение галанина или его аналогов снижает секрецию инсулина и ведет к гипергликемии у многих видов животных [16, 17]. Однако у людей получены противоречивые результаты, поскольку галанин либо подавляет уровень инсулина [18], либо не оказывает на него влияния [19, 20]. Предполагается, что угнетающие эффекты галанина на секрецию инсулина обусловлены активацией ингибирующих белков Gi/o, связанных со всеми тремя разновидностями галаниновых рецепторов. Запускаемые этими белками сигнальные пути ингибируют продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируют регулируемые G-белком К+-каналы внутреннего выпрямления [21]. В островках поджелудочной железы обнаружена экспрессия пяти белков из семейства Gi/Go, а именно Gi1, Gi2, Gi3, Go1 и Go2, но только у мышей с дефицитом Go2 было обнаружено увеличение высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы [22]. В опытах на мышах показано, что Go2 опосредует ингибирование галанином секреции инсулина путем регуляции как АТФ-зависимых К+-каналов, так и Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа [23].

#### ВЛИЯНИЕ НА ПОГЛОЩЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Галанин влияет на поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями через транспортер глюкозы 4 (GLUT4). Глюкозный транспортер GLUT4 осуществляет перенос глюкозы через клеточную мембрану под контролем инсулина в мышечной и жировой ткани [24]. GLUT4 играет важную роль в патофизиологии СД2. Нарушение его экспрессии или транслокации к клеточной плазматической мембране у пациентов с диабетом является одной из причин развития инсулинорезистентности [25, 26].

При интрацеребровентрикулярном введении М35, антагониста рецептора галанина, наблюдается снижение уровня экспрессии GLUT4 в кардиомиоцитах крыс с СД2 [27]. В противоположность этому, при интрацеребровентрикулярном введении агониста рецептора GalR1 M617 наблюдается снижение уровня глюкозы в крови натощак и увеличение экспрессии мРНК GLUT4 в кардиомиоцитах крыс с СД2 [28]. Фармакологическая активация рецепторов GalR2 при внутрибрюшинном введении агониста М1145 увеличивала экспрессию GLUT4 и его транслокацию в плазматическую мембрану в скелетных мышцах мышей с ожирением [29]. Помимо указанного влияния на GLUT4, в приведенных работах выявлено, что введение неспецифического антагониста М35 снижало уровень глюкозы в миоцитах и адипоцитах у здоровых и диабетических крыс. Введение агониста рецептора GalR1 M617 повышало чувствительность к инсулину у здоровых крыс и крыс с СД2. Острая инъекция галанина в паравентрикулярное ядро крыс уменьшала уровни циркулирующей глюкозы [30]. Уменьшение или увеличение концентрации глюкозы в скелетных мышцах и адипоцитах крыс с СД2 наблюдалось и при внутрицеребровентрикулярной инъекции специфических агониста и антагониста к GalR2 (М1145 и М871 соответственно). В работе было отмечено, что введение М1145 заметно увеличивало экспрессию GLUT4 в указанных тканях [31].

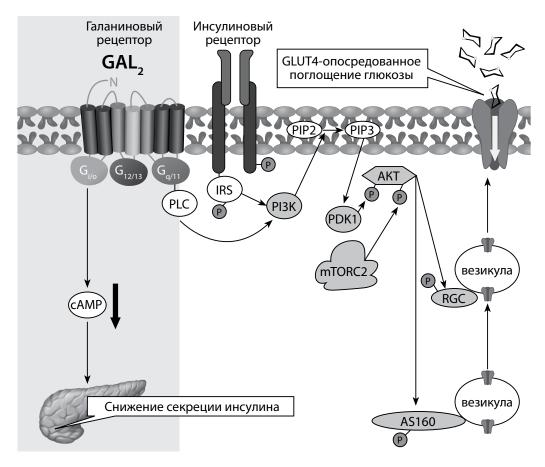


Рис. 1. Общие для галанина и инсулина механизмы запуска сигнального пути, опосредованного активацией фосфатидилинозитол-3-киназы, регулирующей транслокацию транспортера глюкозы 4 к клеточной мембране. Рецептор галанина второго типа (GAL2) преимущественно связан с Gq/11-типом G белка, участвующим в активации фосфолипазы C (PLC). Это приводит к изменению активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и фосфорилированию мембранного фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) и запуску АКТ (протеинкиназа B) сигнального пути, опосредованного активацией фосфоинозитид-зависимой киназой (PDK1). АКТ затем стимулирует малые GTPases, AS160 и комплекс RAL-GAP (RGC), которые участвуют в транслокации везикул с транспортером глюкозы (GLUT4), направленной к плазматической мембране.

Чувствительность к инсулину у мышей с СД2 повышалась при длительном пероральном введении галанина. Предполагается, что пероральное введение галанина улучшает гомеостаз глюкозы через энтеральную нервную систему (ЭНС) и может рассматриваться как терапевтический подход для лечения СД2 [32].

Эти наблюдения могут быть объяснены схожестью сигнальных путей двух пептидных регуляторов - галанина и инсулина (рис. 1). При связывании инсулина с рецептором активируются IRS-белки, взаимодействующие с регуляторной субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназы (РІЗК), что приводит к фосфорилированию мембранных фосфатидилинозитолфосфатов по 3-му положению до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2) и до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), регулирующих активность протеинкиназы В (PKB/Akt) и протеинкиназы С (РКС) [33-35]. РКВ, также как и РКС, играют важную роль в активации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) посредством активации белка, активирующего RabGTPase (AS160), который является одним из субстратов РКВ [36]. Известно, что активация белков Gg/11, связанных с рецептором GalR2, приводит к запуску PI3K сигнального пути через ферментативное действие фосфолипазы С (PLC) на фосфатидилинозитол (4,5)-бисфосфат (РІР2) [37]. В работе Fang и соавт. обнаружено, что интрацеребровентрикулярное введение М617, помимо увеличения экспрессии мРНК GLUT4, увеличивает уровни фосфорилированной Akt и фосфорилированного AS160 в скелетных мышцах. Исследователи пришли к выводу, что центральное введение M617 снижает резистентность к инсулину скелетных мышц путем усиления транслокации GLUT4 из внутриклеточных пулов в плазматическую мембрану посредством активации сигнального пути Akt / AS160 / GLUT4 [38].

В работе Ви и соавт. исследовались изменения метаболизма глюкозы в миоцитах крыс с СД2 при раздельном или совместном введении инсулина и галанина. Оказалось, что для группы с совместным введением галанина и инсулина регистрируются наибольшие значения поглощения миоцитами меченой глюкозы, повышение плотности GLUT4 и концентрации pAS160, по сравнению с другими двумя группами, где инсулин и галанин вводили раздельно друг от друга [39].

## АКТИВАЦИЯ PPAR-G

Рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR-a, PPAR-b/d и PPAR-g), являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, выступают в качестве лиганд-индуцируемых факторов транскрипции и играют решающую роль в метаболизме глюкозы и липидов [40]. PPAR-g участвует в контроле гомеостаза глюкозы, липидном обмене и служит важной терапевтической мишенью для СД2 [39]. Активация PPAR-g приводит к увеличению чувствительности к инсулину [42].

В исследовании Кіт и соавт. проводился поиск отклика различных сигнальных молекул на изменение уровня экспрессии рецепторов к галанину в жировой ткани. В качестве модели с увеличенной экспрессией рецепторов галанина использовались мыши линии C57BL/6J, которые 12 недель находились на диете с высоким содержанием жира. Было показано, что у мышей, находящихся на высокожировой диете, на фоне увеличения экспрессии как галанина, так и всех трех типов галаниновых рецепторов в эпидидимальной жировой ткани наблюдается на 40% увеличение уровня PPAR-g по сравнению с контролем [43].

#### **ГАЛАНИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

Данные ряда исследований показывают, что у людей на фоне СД2 и гипергликемии наблюдается повышение концентрация галанина в крови [44–46]. С одной стороны, указанные данные входят в противоречие с ранее описанными антидиабетическими свойствами галанина, с другой, напоминают ситуацию с инсулином, который может снижать уровень глюкозы в крови, но у людей и животных с СД2 часто присутствуют как гиперинсулинемия, так и гипергликемия. Для объяснения этого парадокса была предложена идея о развитии галанинорезистентности, в основе которой могут быть процессы, сходные с механизмами развития инсулинорезистентности [47].

#### РЕГУЛЯЦИЯ КОНТРАКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА

Последнее время получила развитие концепция, согласно которой модификация механической активности клеток гладких мышц кишечника, находящихся под влиянием нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС), может оказывать существенное влияние на гликемию. Было продемонстрировано, что повышение сокращения гладких мышц (гиперконтрактивность) двенадцатиперстной кишки: 1) связана с увеличением абсорбции глюкозы и 2) генерирует афферентный сигнал, стимулирующий ЦНС активировать механизмы снижения поступления глюкозы в мышцу [48, 49]. Разрабатываются новые терапевтические стратегии для лечения СД2, учитывающие взаимосвязь функций кишечника и головного мозга [48, 50]. Предпо-

лагается, что на ЭНС могут воздействовать биоактивные факторы, позволяющие контролировать утилизацию глюкозы в скелетных мышцах с помощью гипоталамической регуляции [51]. В исследовании, проведенном группой Abot и соавт., было обнаружено, что действие галанина на ЭНС нормализует взаимодействие по оси кишечникмозг у мышей с диабетом путем уменьшения гиперконтрактивности двенадцатиперстной кишки [32].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Галанин играет важную роль в регуляции поглощения глюкозы, действуя через различные механизмы. С одной стороны, снижение секреции инсулина под действием галанина ведет к гипергликемии, а общность сигнальных путей галанина и инсулина обуславливает сходные причины развития резистентности к обоим пептидам. С другой стороны, под действием галанина наблюдается увеличение поглощения глюкозы через увеличение экспрессии и транслокации GLUT 4. Кроме того, галанин увеличивает уровень PPAR-g, активация которого связана с повышением чувствительности к инсулину. И наконец, галанин уменьшает гиперконтрактивность двенадцатиперстной кишки, что способствует нормализации поглощения глюкозы. Разнонаправленность эффектов галанина и возможность синтеза специфических для одного из трех типов галаниновых рецепторов антагонистов или агонистов открывает большой потенциал для поиска новых подходов в терапии СД2.

## дополнительная информация

**Источники финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие автора. Доброхотов И.В. – концепция и дизайн обзора, редактирование, финальное утверждение рукописи; Веселова О.М. – сбор материалов по физиологическим аспектам действия галанина; Любимов Р.О. – обеспечивал анализ и сопоставление сигнальных путей галанина и инсулина. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311–321. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029
- 2. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(4):778–779. doi: https://doi.org/10.2337/db12-0073
- Evans H, Baumgartner M, Shine J, Herzog H. Genomic organization and localization of the gene encoding human preprogalanin. *Genomics*. 1993;18(3):473–477. doi: https://doi.org/10.1016/s0888-7543(11)80002-9
- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev.* 2015;67(1):118–175. doi: https://doi.org/10.1124/pr.112.006536
- Mutt V. Discovery of Galanin. In: Hökfelt T, Bartfai T, Jacobowitz D, Ottoson D. Galanin: A new multifunctional peptide in the neuro-endocrine system. Palgrave, London; 1991. P. 3–40. https://doi.org/10.1007/978-1-349-12664-4

- Jacobowitz DM, Kresse A, Skofitsch G. Galanin in the brain: chemoarchitectonics and brain cartography-a historical review. *Peptides*. 2004;25(3):433–464. doi: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.02.015
- Dataset: GeneAtlas U133A, gcrma. Available from: http://biogps.org/#goto=genereport&id=51083
- Carlton SM, Coggeshall RE. Stereological analysis of galanin and CGRP synapses in the dorsal horn of neuropathic primates. *Brain Res*. 1996;711(1-2):16–25. doi: https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01303-2
- Zhang X, Dagerlind A, Bao L, et al. Increased expression of galanin in the rat superior cervical ganglion after pre- and postganglionic nerve lesions. Exp Neurol. 1994;127(1):9–22. doi: https://doi.org/10.1006/expr.1994.1075
- Webling KE, Runesson J, Bartfai T, Langel U. Galanin receptors and ligands. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:146. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00146
- Fuxe K, Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, et al.
   On the existence and function of galanin receptor heteromers in the central nervous system. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:127. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00127

- Díaz-Cabiale Z, Parrado C, Fuxe K, et al. Receptor–receptor interactions in central cardiovascular regulation. Focus on neuropeptide/alpha(2)-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractussolitarius. J Neural Transm. 2007;114(1):115–125. doi: https://doi.org/10.1007/s00702-006-0559-6
- Lindskog S, Ahren B, Dunning BE, Sundler F. Galanin-immunoreactive nerves in the mouse and rat pancreas. *Cell Tissue Res*. 1991;264(2):363–368. doi: https://doi.org/10.1007/BF00313975
- Adeghate E, Ponery AS. Large reduction in the number of galanin-immunoreactive cells in pancreatic islets of diabetic rats. J Neuroendocrinol. 2001;13(8):706–710. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00682.x
- Shimosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, et al. Immunohistochemical demonstration of galaninlike immunoreactive nerves in the human pancreas. *Gastroenterology*. 1992;102(1):263–271. doi: https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91809-i
- Flynn SP, White HS. Regulation of glucose and insulin release following acute and repeated treatment with the synthetic galanin analog NAX-5055. *Neuropeptides*. 2015;50:35–42. doi: https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.01.001
- Manabe T, Okada Y, Sawai H, et al. Effect of galanin on plasma glucose, insulin and pancreatic glucagon in dogs. *J Int Med Res*. 2003;31(2):126–132. doi: https://doi.org/10.1177/147323000303100209
- Bauer FE, Zintel A, Kenny MJ, et al. Inhibitory effect of galanin on postprandial gastrointestinal motility and gut hormone release in humans. *Gastroenterology*. 1989;97(2):260–264. doi: https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90059-0
- Gilbey SG, Stephenson J, O'Halloran DJ, et al. High-dose porcine galanin infusion and effect on intravenous glucose tolerance in humans. *Diabetes*. 1989;38(9):1114–1116. doi: https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1114
- Ahren B. Effects of galanin and calcitonin gene-related peptide on insulin and glucagon secretion in man. Acta Endocrinol (Copenh). 1990;123:591–597.
- Smith KE, Walker MW, Artymyshyn R, et al. Cloned human and rat galanin GALR3 receptors. Pharmacology and activation of G-protein inwardly rectifying K+ channels. *J Biol Chem.* 1998;273(36):23321–23326. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.273.36.23321
- Wang Y, Park S, Bajpayee NS, et al. Augmented glucoseinduced insulin release in mice lacking G(o2), but not G(o1) or G(i) proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1693–1698. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.1018903108
- Tang G, Wang Y, Park S, et al. Go2 G protein mediates galanin inhibitory effects on insulin release from pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;14;109(7):2636–2641. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.1200100109
- Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(8):597–611. doi: https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.002
- Alam F, Islam MA, Khalil MI, Gan SH. Metabolic control of type 2 diabetes by targeting the glut4 glucose transporter: intervention approaches. *Curr Pharm Des.* 2016;22(20):3034–3049. doi: https://doi.org/10.2174/1381612822666160307145801
- Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(6):383–396. doi: https://doi.org/10.1038/nrm3351
- Fang P, Shi M, Guo L, et al. Effect of endogenous galanin on glucose transporter 4 expression in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. *Peptides*. 2014;62:159–163. doi: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.10.001
- Fang P, Shi M, Zhu Y, et al. Central injection of GalR1 agonist M617 facilitates GLUT4 expression in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. Exp Gerontol. 2015;65:85–89.
- Fang P, Zhang L, Yu M, et al. Activiatedgalanin receptor 2 attenuates insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Peptides*. 2018;99:92–98. doi: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.018
- Yun R, Dourmashkin JT, Hill J, et al. PVN galanin increases fat storage and promotes obesity by causing muscle to utilize carbohydrate more than fat. *Peptides*. 2005;26(11):2265–2273. doi: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.04.005
- 31. Fang P, He B, Yu M, et al. Central galanin receptor 2 mediates galanin action to promote systemic glucose metabolism of type 2 diabetic rats. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:241–247. doi: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.036

- Abot A, Lucas A, Bautzova T, et al. Galanin enhances systemic glucose metabolism through enteric Nitric Oxide Synthase-expressed neurons. *Mol Metab*. 2018;10:100–108. doi: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.020
- 33. Khan AH, Pessin JE. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia*. 2002;45(11):1475–1483. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-002-0974-7
- Denley A, Carroll JM, Brierley GV, et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-likegrowth factoractivated insulin receptors. *Jr Mol Cell Biol*. 2007;27(10):3569–3577. doi: https://doi.org/10.1128/MCB.01447-06
- Tonks KT, Ng Y, Miller S, et al. Impaired Akt phosphorylation in insulin-resistant human muscle is accompanied by selective and heterogeneous downstream defects. *Diabetologia*. 2013;56(4):875–885. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-012-2811-y
- Thong FS, Bilan PJ, Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulatingGLUT4 traffic. *Diabetes*. 2007;56(2): 414–423. doi: https://doi.org/10.2337/db06-0900
- Rashid AJ, O'Dowd BF, Verma V, George SR. Neuronal Gq/11-coupled dopamine receptors: an uncharted role for dopamine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(11):551–555. doi: https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.10.001
- 38. Fang P, Yu M, He B, et al. Central injection of GALR1 agonist M617 attenuates diabetic rat skeletal muscle insulin resistance through the Akt/AS160/GLUT4 pathway. *Mech Ageing Dev.* 2017;162:122–128. doi: https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.03.013
- Bu L, Yao Q, Liu Z, et al. Combined galanin with insulin improves insulin sensitivity of diabetic rat muscles. *J Endocrinol*. 2014;221(1):157–165. doi: https://doi.org/10.1530/JOE-13-0444
- Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem*. 2019;15:166:502–513. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;25;405(6785):421–424. doi: https://doi.org/10.1038/35013000
- 42. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptorgamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(4A):3J–9J. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00610-6
- Kim A, Park T. Diet-induced obesity regulates the galanin-mediated signaling cascade in the adipose tissue of mice. Mol Nutr Food Res. 2010;54(9):1361–1370. doi: https://doi.org/10.1002/mnfr.200900317
- 44. Celi F, Bini V, Papi F, et al. Circulating acylated and total ghrelin and galanin inchildren with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metaboliccontrol and pubertal development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):139–145. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02313.x
- 45. Alotibi MN, Alnoury AM, Alhozali AM. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity. *Saudi Med J.* 2019;40(1):19–25. doi: https://doi.org/10.15537/smj.2019.1.22825
- Acar S, Paketçi A, Küme T, et al. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Turk J Med Sci.* 2018;48(3):560–568. doi: https://doi.org/10.3906/sag-1710-68
- 47. Fang P, Shi M, Zhu Y, et al. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol*. 2016;73:72–77. doi: https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.007
- 48. Weber C. Neurogastroenterology: improving glucose tolerance via the gut-brain axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):4. doi: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.204
- Fournel A, Drougard A, Duparc T, et al. Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain. *Gut*. 2017;66(2):258–269. doi: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310230
- Fournel A, Marlin A, Abot A, et al. Glucosensing in the gastrointestinal tract: impact on glucose metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(9):G645–G658. doi: https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2016
- 51. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(12):951–960. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01023.x

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX [AUTHORS INFO]

\*Доброхотов Игорь Владимирович, к.м.н., н.с. [Igor V. Dobrokhotov, MD, PhD, research associate]; адрес: Россия, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15a [address: 15a, Tretya Cherepkovskayast., 121552 Moscow, Russian Federation]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8831-4781; eLibrary SPIN: 3465-7904; e-mail: hum.d@narod.ru

**Веселова Оксана Михайловна**, к.б.н., с.н.с. [Oksana M. Veselova, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9132-8866; eLibrary SPIN: 6366-4603; e-mail: hum.d@narod.ru **Любимов Роман Олегович**, лаборант-исследователь [Roman O. Lyubimov, research assistant]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5894-566X; eLibrary SPIN: 6542-2600; e-mail: lubimov@onet.ru

#### цитировать:

Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Потенциальная роль галанина в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 368–373. doi: https://doi.org/10.14341/DM10195

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Dobrokhotov IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Potential role of galanine in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):368–373. doi: https://doi.org/10.14341/DM10195