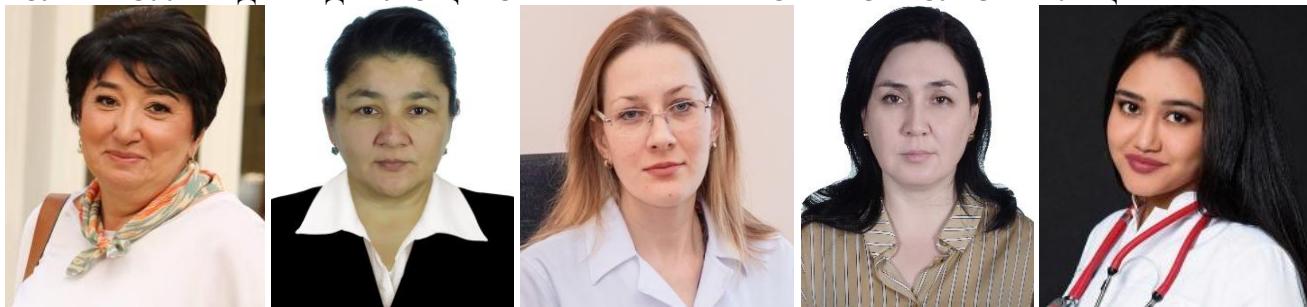


РОЛЬ ИНСУЛИН-ДЕГРАДИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Хайдарова Феруза Алимовна², Ойхужаева Камилла Фаруховна¹, Алиева Анна Валерьевна¹,
Бегматова Хафиза Аширметовна¹, Душамова Мехрибон Шавкатовна¹

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад.
Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ ПАТОГЕНЕЗИДА ИНСУЛИН-ДЕГРАДАЦИЯЛОВЧИ ФЕРМЕНТНИНГ АҲАМИЯТИ

Хайдарова Феруза Алимовна², Ойхужаева Камилла Фаруховна¹, Алиева Анна Валерьевна¹,
Бегматова Хафиза Аширметовна¹, Душамова Мехрибон Шавкатовна¹

1 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт
маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE ROLE OF INSULIN-DEGRADING ENZYME IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Khaidarova Feruza Alimovna², Oykhuzhaeva Kamilla Farukhovna¹, Aliyeva Anna Valerievna¹,
Begmatova Khafiza Ashimetovna¹, Dushamova Mekhribon Shavkatovna¹

1 - Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician
Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: oykhuzhayeva@mail.ru

Резюме. Альцгеймер касаллиги (АК) – бу прогрессив нейродегенератив касаллик бўлиб, унинг асосий патогенетик белгиси миёда амилоид β ($A\beta$) пластинкалари ва нейрофибриляр тугунчаларнинг йиғилиши ҳисобланади [1]. Бу пластинкалар агрегатланган амилоид- β оқсилдан, тугунчалар эса гиперфосфорланган тау-оқсилдан ташкил топган бўлиб, нейронларнинг фаолиятига халақит беради ва нейродегенерацияни келтириб чиқаради [2]. Инсулин-деградирловчи фермент (ИДФ) $A\beta$ миқдорини тартибга солишда муҳим роль ўйнайди, уни парчалаш ва амилоид пластинкалари ҳосил бўлишини олдини олиш билан шуғулланади. ИДФ фаолиятининг бузилиши ҳам АК, ҳам 2-тур диабети (СД2) ривожланиши билан боғлиқ бўлиб, уни терапевтик таъсир йўналиши сифатида қараши мумкин. ИДФ – бу цинк сақловчи металлпептидаза бўлиб, у кенг турдаги субстратлар, жумладан, инсулин ва $A\beta$ ни парчалай олади. Нормал ҳолатда ИДФ амилоидоген пептидларни самарали равишда йўқ қилади, аммо унинг фаолияти ёшига боғлиқ ўзгаришлар, оксидловчи стресс ва метаболит ҳолатлар таъсирида пасайиши мумкин. ИДФ танқислиги миёда $A\beta$ миқдорининг ортишига сабаб бўлиб, унинг агрегатланиши ва нейродегенератив жараёнларнинг кучайишига олиб келади. Марказий нерв тизимида $A\beta$ ортиши ҳам Альцгеймер касаллиги, ҳам диабетик энцефалопатия билан боғлиқ когнитив қобилиятлар бузилишига хос белгидир. Инсулинни тартибга солувчи фермент (ИДФ) амилоид- β пластинкаларини парчалаши қобилиятига эга бўлгани учун ушбу ферментдан неврологик касалликларнинг олдини олиши ва даволашда фойдаланишига бўлган қизиқиши сақланиб қолмоқда. Ушбу шарҳда биз ИДФдан фойдаланишининг когнитив қобилиятни яхшилашга таъсири борасидаги доклиник ва асосланган тадқиқотларни умумлаштирдик.

Калим сўзлар: Альцгеймер касаллиги, қандли диабет, амилоид β , инсулин-деградирловчи фермент, когнитив бузилишлар, нейродегенерация.

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder, with the main pathogenic factor being the accumulation of amyloid β ($A\beta$) plaques and neurofibrillary tangles in the brain [1]. These plaques, composed of aggregated amyloid-beta protein, and tangles, formed by hyperphosphorylated tau protein, disrupt neuronal function and contribute to neurodegeneration [2]. Insulin-degrading enzyme (IDE) plays a key role in regulating $A\beta$ levels by degrading it and preventing the formation of amyloid plaques. Impaired IDE activity has been linked to both AD and type 2 diabetes (T2D), making it a promising target for therapeutic interventions. IDE is a zinc-containing metalloproteinase capable of degrading a wide range of substrates, including insulin and $A\beta$. Under normal conditions, IDE effectively prevents the accumulation of amyloidogenic peptides; however, its activity may decline due to aging, oxidative stress, and metabolic disorders. IDE deficiency leads to increased $A\beta$ levels in the brain, contributing to its aggregation and the progression of

neurodegenerative processes. Excess $A\beta$ in the central nervous system is a common feature of Alzheimer's disease (AD) and diabetes-related cognitive impairment. Since IDE has the ability to degrade amyloid β plaques, there is significant interest in utilizing this enzyme for the prevention and treatment of both neurological disorders. In this review, we summarize preclinical and clinical studies on the potential use of IDE for improving cognitive impairments.

Keywords: Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, amyloid β , insulin-degrading enzyme, cognitive impairment, neurodegeneration.

История изучения инсулин-деградирующего фермента (ИДФ). Инсулин-деградирующий фермент (ИДФ) был впервые обнаружен Мирским и Брок-Каном в 1949 году. Позднее он был охарактеризован как нейтральная цинксодержащая металлопротеаза с молекулярной массой 110 кДа [3]. Ген, кодирующий ИДФ, расположен на хромосоме 10q23-q25 у человека, тогда как у мышей его гомолог кодируется геном на хромосоме 19 (рис. 1) [4].

Структурные исследования показали, что ИДФ состоит из двух доменов – N- и C-концевого, каждый массой примерно 55 кДа. В N-концевом домене присутствуют около 200 аминокислотных остатков, среди которых встречаются инвертированные мотивы цинковой металлопротеиназы, такие как НХХЕН [5].

ИДФ широко экспрессируется в различных тканях организма, включая мозг, сердце, печень, поджелудочную железу, почки, яички и скелетные мышцы [6]. Его субклеточная локализация весьма разнообразна: он обнаружен в цитоплазме [7], плазматической мембране [7], митохондриях [8], пероксисомах [9], эндосомах [6] и внутриклеточных везикулах [10]. Однако

основное его количество локализуется именно в цитоплазме, тогда как в митохондриях, пероксисомах и эндосомах он присутствует в небольших количествах.

Кроме того, ИДФ секретируется клетками в экзосомах, после чего поступает во внеклеточное пространство, где взаимодействует с инсулином и другими субстратами. Высокие концентрации ИДФ были обнаружены в спинномозговой жидкости, плазме крови, раневой жидкости [11] и эритроцитах [12]. Интересно, что фермент был идентифицирован даже у *Escherichia coli*, что свидетельствует о его эволюционной консервативности [13] (табл. 1).

Таким образом, в настоящее время выявлено наличие как минимум трех субстратов ИДФ, воздействие на которые приводит к уменьшению накопления β -амилоида и снижению риска болезни Альцгеймера, предотвращению гиперинсулинемии, а также к поддержанию метаболического баланса в целом.

Эпидемиология. Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном росте распространенности как болезни Альцгеймера (БА), так и сахарного диабета 2 типа (СД2) на глобальном уровне.

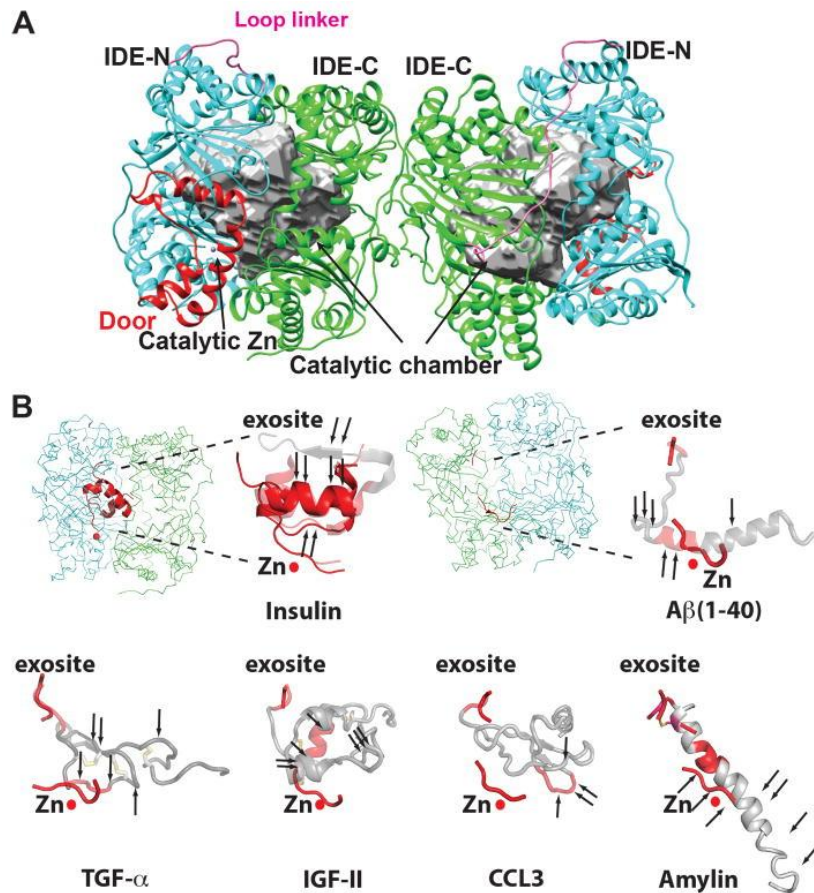


Рис. 1. Ген, кодирующий ИДФ

Таблица 1. Ключевые субстраты инсулин-деградирующего фермента (ИДФ) и их физиологическое значение

Субстрат ИДФ	Результат деградации	Функциональное значение
Амилоид β (А β)	Расщепление на короткие пептиды	Предотвращение накопления А β , снижение риска болезни Альцгеймера
Инсулин	Фрагменты α - и β -цепей, промежуточные пептиды	Регуляция уровня инсулина, предотвращение гиперинсулинемии
Другие субстраты (IGF, глюкагон и др.)	Частичный протеолиз	Поддержание метаболического баланса

Болезнь Альцгеймера. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году в мире насчитывалось более 55 миллионов человек, страдающих деменцией, из них 60-70% составляет болезнь Альцгеймера. Прогнозируется, что к 2030 году число пациентов с деменцией достигнет 82 миллионов, а к 2050 году — 152 миллионов, что представляет собой трехкратное увеличение по сравнению с 2015 годом [14]

Согласно данным ВОЗ, с 1990 по 2022 годы количество людей, живущих с диабетом, возросло с 200 миллионов до 830 миллионов человек [15]. При этом более 95% случаев диабета приходится на СД2. В 2022 году распространенность диабета среди взрослого населения увеличилась с 7% до 14% [15].

Оба заболевания представляют серьезную угрозу для глобального здравоохранения, требуя разработки эффективных стратегий профилактики, ранней диагностики и лечения.

Взаимосвязь между Болезнью Альцгеймера и Сахарным диабетом. Агрегация амилоида- β в центральной нервной системе. Ключевым фактором развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (БА) и сахарном диабете является накопление амилоида- β (А β) в тканях головного мозга. В связи с этим предлагается классифицировать БА как «диабет 3 типа» [16]. Инсулиндеградирующий фермент (ИДФ), который участвует в метаболизме инсулина, а также А β , является объектом изучения для дальнейшего применения его в диагностике и лечении Болезни Альцгеймера.

Дисфункция сигнальных путей, связанных с инсулином. При сахарном диабете отмечают нарушение инсулинзависимых сигнальных путей, что приводит к развитию инсулинорезистентности [17]. Аналогичные процессы происходят в центральной нервной системе (ЦНС) при прогрессировании БА [18]. научные данные подтверждают, что нарушение инсулиновой сигнализации, как в периферических тканях при диабете, так и в нейронах головного мозга при БА, играет решающую роль в современном развитии когнитивных нарушений.

Влияние инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Кроме того, пациенты с диабетом, получающие длительную инсулинотерапию, имеют повышенный риск когнитивных нарушений. Это может быть связано с хроническими колебаниями уровня инсулина и глюкозы в крови или с длительно сохраняющейся гиперинсулинемией [19]. Исследования также показали, что избыточный уровень инсулина легко нарушает повреждение нейронов, разрушая синаптическую пластичность в гиппокампе, обеспечивая нейровоспаление и нейродегенерацию. Более того, гиперинсулинемия может индуцировать накопление амилоида- β и тау-белка в нейронах, что дополнительно усугубляет когнитивные нарушения [20].

ринсулинемия может индуцировать накопление амилоида- β и тау-белка в нейронах, что дополнительно усугубляет когнитивные нарушения [20].

Клинические испытания. Исследования показывают, что у пациентов с диабетом 2 типа и когнитивными нарушениями уровень ИДФ в спинномозговой жидкости снижен на 40% по сравнению с контрольной группой. Это коррелирует с повышенной концентрацией А β и уровнями гиперфосфорилированного тау-белка. Одно из клинических исследований показало значительное снижение активности ИДФ в сыворотке у пожилых пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями (МСИ) по сравнению с возрастными здоровыми контрольными группами. В другом исследовании было выявлено снижение уровня ИДФ в мозге пациентов с БА. Современные исследования направлены на изучение терапевтического потенциала усиления активности ИДФ или модуляции его экспрессии для лечения как БА, так и СД2. Например, генипозид продемонстрировал способность улучшать когнитивные нарушения, связанные с диабетом, за счет повышения уровня ИДФ и снижения амилоида- β в экспериментальных моделях.

В работе Liu et al. (2022) было установлено, что у пациентов с ранней стадией БА наблюдается снижение активности ИДФ в гиппокампе на 35%, что сопровождается увеличением отложения амилоидных бляшек и снижением когнитивных функций по тесту MMSE (Mini-Mental State Examination).

Исследование Sun et al. (2016) продемонстрировало, что у пациентов с диабетом и умеренными когнитивными нарушениями (МСИ) уровень ИДФ в сыворотке крови был значительно ниже, тогда как показатель инсулинорезистентности НОМА-IR оказался существенно выше по сравнению с когнитивно сохраненными пациентами. Кроме того, выявлена положительная корреляция между уровнем ИДФ и результатами теста Монреальской когнитивной оценки (MoCA), что указывает на связь между когнитивными нарушениями при диабете, уровнем ИДФ и инсулинорезистентностью. Однако большинство клинических исследований основывалось на анализе крови без углубленного изучения механизмов заболевания, поскольку их исследование ограничивалось техническими сложностями и этическими аспектами. В связи с этим потенциальные фармакологические стратегии, направленные на предотвращение когнитивных нарушений путем модуляции ИДФ, исследовались в экспериментах на животных моделях.

Терапевтические стратегии. С учетом центральной роли ИДФ в патогенезе как сахарного диабета 2 типа, так и болезни Альцгеймера, он рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для

обоих заболеваний. Повышение активности или экспрессии ИДФ может потенциально улучшать инсулиновую чувствительность и метаболизм глюкозы при сахарном диабете 2 типа, а также способствовать разрушению амилоид-бета и снижению амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера.

Одним из подходов к восстановлению инсулиновой сигнализации в головном мозге является интраназальное введение инсулина [1]. Фармакологическое восстановление инсулиновых сигнальных путей в головном мозге представляется перспективной стратегией для замедления развития и прогрессирования болезни Альцгеймера [1]. Также препараты, активирующие GLP-1, рассматриваются как потенциальные средства для лечения и профилактики когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера.

Таргетная терапия, направленная на инсулиндеградирующий фермент, может одновременно воздействовать на метаболические и нейродегенеративные аспекты этих широко распространенных заболеваний. Ранее предполагалось, что подавление активности ИДФ или снижение его синтеза могло бы способствовать контролю уровня глюкозы в крови за счет уменьшения разрушения инсулина. Однако более поздние исследования показали, что активность ИДФ необходима для поддержания нормальной инсулиновой чувствительности у человека [2].

Возможной терапевтической стратегией как для болезни Альцгеймера, так и для сахарного диабета 2 типа может быть прием цинка, учитывая его роль в функционировании инсулиндеградирующего фермента и метаболизме амилоид-бета [2]. Однако производные тиазолидиндиона и другие лекарственные препараты, применяемые при лечении болезни Альцгеймера и сахарного диабета 2 типа, обладают серьезными побочными эффектами [2]. Поскольку единственными общими звеньями между этими заболеваниями являются дефицит ИДФ и нарушение метаболизма цинка [2], предполагается, что предпочтительной терапией для пациентов с болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом 2 типа может быть поступление цинка для стимуляции и активации синтеза ИДФ [2].

Необходимы дальнейшие исследования для полного понимания терапевтического потенциала воздействия на инсулиндеградирующий фермент, а также для поиска безопасных и эффективных стратегий его модуляции [2].

Заключение. Накопленные данные свидетельствуют о том, что резистентность к инсулину или его дефицит, а также недостаток ИДФ могут негативно влиять на структурную и функциональную целостность головного мозга. Эти изменения могут способствовать развитию патологии болезни Альцгеймера (БА). Однако важно отметить, что большинство исследований по этой теме проводилось на животных моделях или клеточных культурах. Углубленное изучение взаимосвязи между сахарным диабетом, инсулинорезистентностью в ЦНС и БА имеет большое значение, особенно для разработки новых стратегий профилактики и терапии БА в будущем. И болезнь Альцгеймера (БА), и диабетические когнитивные нарушения сопровождаются накоплением β -амилоида ($A\beta$) в головном мозге, что послужило основанием для гипотезы о БА как о «диабете 3 типа». Кроме того, активность инсу-

линдеградирующего фермента изменяется как при диабете, так и при БА, что позволяет предположить его ключевую роль в развитии этих заболеваний. Поскольку ИДФ участвует в деградации как инсулина, так и $A\beta$, он может оказывать защитное влияние на когнитивные функции при диабете и БА различными путями. Однако большинство исследований до настоящего времени в основном сосредоточено на периферической активности ИДФ и ее связи с диабетом, тогда как его роль в когнитивных нарушениях изучена недостаточно и требует дальнейшего исследования. Также остается открытым вопрос о механизмах регуляции ИДФ в центральной нервной системе и периферических тканях, таких как печень, в условиях диабета, а также его влияния на уровни инсулина и глюкозы в крови.

Литература:

1. Benedict, C., & Grillo, C. A. (2018). Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review [Review of Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review]. *Frontiers in Neuroscience*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00215>
2. Song, M. K., Bischoff, D. S., Song, A. M., Uyemura, K., & Yamaguchi, D. T. (2016). Metabolic relationship between diabetes and Alzheimer's Disease affected by Cyclo(His-Pro) plus zinc treatment [Review of Metabolic relationship between diabetes and Alzheimer's Disease affected by Cyclo(His-Pro) plus zinc treatment]. *BBA Clinical*, 7, 41. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.09.003>
3. И.В. Курочкин, С. Гото Бета-амилоидный пептид болезни Альцгеймера специфически взаимодействует с ферментом, разрушающим инсулин, и разрушается им.
4. М. С. Азам, М. Вахидуззаман, М. Рейад-Ульф-Фердоус, М. Н. Ислам, М. Рой Ингибирование фермента, разрушающего инсулин, для контроля сахарного диабета и его применение при некоторых других хронических заболеваниях: критический обзор
5. В. Хуан, К. М. Рэмси, Б. Марчева, Дж. БассЦиркадные ритмы, сон и метаболизм *J. Clin. Invest*, 121 (2011), стр. 2133–2141, [10.1172/JCI46043](https://doi.org/10.1172/JCI46043)
6. Farris, W., Mansourian, S., Leissring, M.A., Eckman, E.A., Bertram, L., Eckman, C.B., Tanzi, R.E., Selkoe, D.J., 2004. Partial loss-of-function mutations in insulin-degrading enzyme that induce diabetes also impair degradation of amyloid β protein. *Am. J. Pathol.* 164, 1425–1434. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63229-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63229-4)
7. Bulloj, A., Leal, M.C., Xu, H., Castano, E.M., Morelli, L., 2010. Insulin-degrading enzyme sorting in exosomes: a secretory pathway for a key brain amyloid- β degrading protease. *J. Alzheimers Dis.* 19, 79–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1206>
8. Leissring, M.A., Farris, W., Wu, X., Christodoulou, D.C., Haigis, M.C., Guarente, L., Selkoe, D.J., 2004. Alternative translation initiation generates a novel isoform of insulin-degrading enzyme targeted to mitochondria. *Biochem J.* 383, 439–446. <https://doi.org/10.1042/BJ20041081>

9. Morita, M., Kurochkin, I.V., Motojima, K., Goto, S., Takano, T., Okamura, S., Sato, R., Yokota, S., Imanaka, T., 2000. Insulin-degrading enzyme exists inside of rat liver peroxisomes and degrades oxidized proteins. *Cell Struct. Funct.* 25, 309–315. <https://doi.org/10.1247/csf.25.309>.

10. Son, S.M., Cha, M.Y., Choi, H., Kang, S., Choi, H., Lee, M.S., Park, S.A., Mook-Jung, I., 2016. Insulin-degrading enzyme secretion from astrocytes is mediated by an autophagy-based unconventional secretory pathway in Alzheimer disease. *Autophagy* 12, 784–800. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1159375>.

11. Shearer, J.D., Coulter, C.F., Engeland, W.C., Roth, R.A., Caldwell, M.D., 1997. Insulin is degraded extracellularly in wounds by insulin-degrading enzyme (EC 3.4.24.56). *Am. J. Physiol.* 273, E657–E664. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.4.E657>.

12. Standl, E., Kolb, H.J., 1984. Insulin degrading enzyme activity and insulin binding of erythrocytes in normal subjects and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 27, 17–22. <https://doi.org/10.1007/BF00253495>

13. Duckworth, W.C., Bennett, R.G., Hamel, F.G., 1998. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr. Rev.* 19, 608–624. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0349>.

14. [<https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/dementia>].

15. [<https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/diabetes>]

16. Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D.A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., Papaliagkas, V., 2022. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J. Mol. Sci.* 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>.

17. Biessels, G.J., Reagan, L.P., 2015. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 660–671. <https://doi.org/10.1038/nrn4019>.

18. Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., Haring, H.U., 2016. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol. Rev.* 96, 1169–1209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>.

19. Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A., Hofman, A., Breteler, M.M., 1999. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53, 1937–1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>.

20. Arnold, S.E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S.L., Koenig, A.M., Wang, H.Y., Ahima, R.S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoekel, L.E., Holtzman, D.M.,

Nathan, D.M., 2018. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 168–181. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.185>

РОЛЬ ИНСУЛИН-ДЕГРАДИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*Хайдарова Ф.А., Ойхужаева К.Ф., Алиева А.В.,
Бегматова Х.А., Душамова М.Ш.*

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основным патогенетическим фактором которого является накопление амилоида β ($A\beta$) в мозге бляшек и нейрофибриллярных клубков в головном мозге [1]. Эти бляшки, состоящие из агрегированного амилоид-бета белка, и клубки, образованные гиперфосфорилированным таубелком, нарушают работу нейронов и способствуют нейродегенерации [2]. Инсулин-деградирующий фермент (ИДФ) играет ключевую роль в регуляции уровня $A\beta$, обеспечивая его деградацию и предотвращая формирование амилоидных бляшек. Нарушение активности ИДФ связано как с развитием БА, так и с диабетом 2 типа (СД2), что делает его перспективной мишенью для терапевтических вмешательств. ИДФ – это цинксодержащая металлопептидаза, способная расщеплять широкий спектр субстратов, включая инсулин и $A\beta$. В норме ИДФ эффективно предотвращает накопление амилоидогенных пептидов, но его активность может снижаться под влиянием возрастных изменений, окислительного стресса и метаболических нарушений. Дефицит ИДФ приводит к увеличению уровня $A\beta$ в головном мозге, что способствует его агрегации и прогрессированию нейродегенеративных процессов. Избыток $A\beta$ в центральной нервной системе является общей чертой болезни Альцгеймера (БА) и когнитивных нарушений, связанных с диабетической энцефалопатией. Поскольку фермент, расщепляющий инсулин (ИДФ), имеет способность разрушать бляшки амилоида- β , существует значительный интерес к использованию этого фермента для профилактики и лечения обоих неврологических расстройств. В этом обзоре мы обобщили доклинические и клинические исследования потенциального применения ИДФ для улучшения когнитивных нарушений.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, амилоид β , инсулиндеградирующий фермент, когнитивные нарушения, нейродегенерация.