

С. В. Иванов*, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ МИМЕТИКА ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ГК-2 НА МОДЕЛИ ДИАБЕТА У КРЫС ВИСТАР

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.
* e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

В статье приводятся результаты исследования антидиабетической активности миметика фактора роста нервов, соединения ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)), вводимого перорально на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета 2 типа у крыс Вистар. Антигипергликемическая активность ГК-2 определена для доз от 1 до 10 мг/кг с максимально выраженным эффектом в дозах 2,5 и 5 мг/кг. В указанном диапазоне доз ГК-2 ослабляет полидипсию и полифагию, положительно влияет на динамику массы тела диабетических животных. Зависимость эффектов ГК-2 от дозы описывается куполообразной кривой, характерной для эффектов регуляторных пептидов. Выявленная в данной работе десятикратная широта купола зависимости доза — эффект в сочетании с высокой безопасностью позволяет прогнозировать удовлетворительную терапевтическую широту действия этого соединения в качестве потенциального антидиабетического препарата для перорального введения.

Ключевые слова: сахарный диабет; ГК-2; NGF; дозозависимость; стрептозотоцин.

Фактор роста нервов (*nerve growth factor*, NGF) является одним из представителей группы нейротрофинов, который экспрессируется не только в нейронах, но и в клетках различных периферических органов, включая β -клетки поджелудочной железы. NGF стимулирует секрецию инсулина [1], повышает выживаемость β -клеток в условиях воздействия различных токсинов *in vitro* и *in vivo* [2], положительно влияет на выживаемость трансплантированных островков поджелудочной железы [3]. Выявлено уменьшение концентрации NGF в плазме крови у людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2) [4]. Восполнение дефицита NGF при СД2 могло бы быть эффективным подходом к его фармакотерапии. Однако фармакокинетические ограничения полноразмерных молекул нейротрофинов (низкая биологическая устойчивость, неспособность в условиях системного введения проникать через биологические барьеры) и наличие побочных эффектов (гипералгезия, потеря веса) затрудняют их использование с целью заместительной терапии [5].

В качестве одного из способов преодоления недостатков нативных нейротрофинов рассматривается применение препаратов генной терапии, обеспечивающих доставку в органы-мишени генов, ответственных за синтез нейротрофических факторов. Описаны результаты исследования лентивирусного вектора, несущего ген нейротрофического фактора мозга, который при введении в энторинальную кору мозга повышал его уровень в гиппокампе, ослаблял выраженность дегенеративных изменений в этой структуре мозга и восстанавливал обучаемость и память на моделях болезни Альцгеймера у мышей и крыс [6]. Имеются сведения о создании рекомбинантных аденоассоциированных вирусных челночных векторов, экспрессирующих ген NGF. Так, в опытах на крысах показано, что введение в энторинальную кору вектора gAAV, несущего NGF, восстанавливает состояние холинергических

нейронов, поврежденных травмой коры головного мозга [7]. Попытка клинического изучения одного из аденоассоциированных вирусных челночных векторов, экспрессирующих ген NGF, соединения AAV2-NGF, вводимого в мозг, в рамках I и II фаз клинического исследования на пациентах с болезнью Альцгеймера не подтвердила его эффективность в отношении клинических проявлений заболевания [8].

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в течение ряда лет разрабатывается оригинальная стратегия, заключающаяся в конструировании миметиков отдельных петель нейротрофинов на основе наиболее экспонированных центральных дипептидных фрагментов β -поворотных участков этих петель при сохранении димерного строения нейротрофинов [9]. На основе последовательности Asp⁹³-Glu⁹⁴-Lys⁹⁵-Gln⁹⁶ β -изгиба 4-й петли NGF, которая может играть основную роль во взаимодействии NGF с рецептором, сконструирован дипептидный миметик, обозначенный шифром ГК-2 [Патент РФ № 2410392, 2010; Патент US 9.683.014 B2, 2017; Патент CN 102365294 B, 2016]. Показана способность ГК-2 воспроизводить эффекты NGF в условиях системного введения при отсутствии побочных эффектов, характерных для полноразмерной молекулы [10]. ГК-2 обладает выраженным нейротропным действием в экспериментах *in vitro* [11, 12] и *in vivo* [13, 14]. В опытах на культурах клеток HT-22 методом вестерн-блот анализа установлено, что подобно полноразмерной молекуле NGF ГК-2 активирует TrkA-рецепторы и преимущественно фосфорилирует PI3K/Akt киназы [12].

На протяжении последних лет нами разрабатываются представления о том, что сходство нейрохимических характеристик панкреатических β -клеток и нейронов, а также механизмов их повреждений может обусловить и сходство механизмов их защиты [15, 16]. Учитывая тот факт, что в опытах на нейронах ГК-2 имитирует эффекты полноразмерной молекулы и что

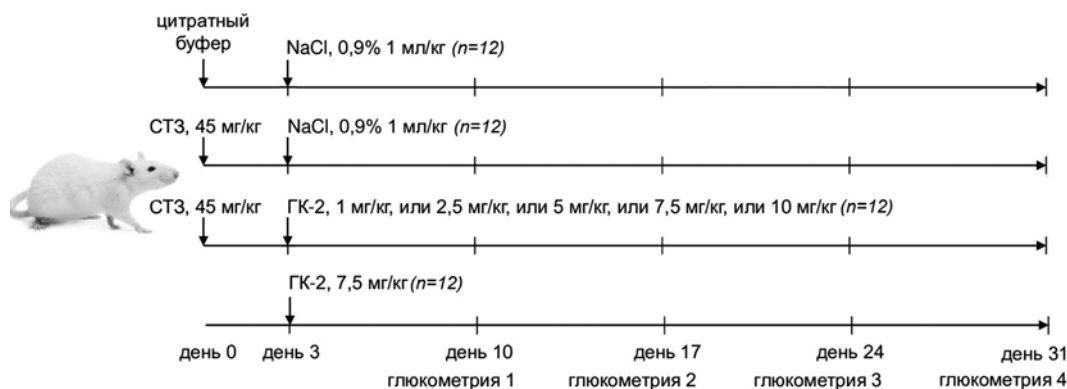


Рис. 1. Дизайн эксперимента.

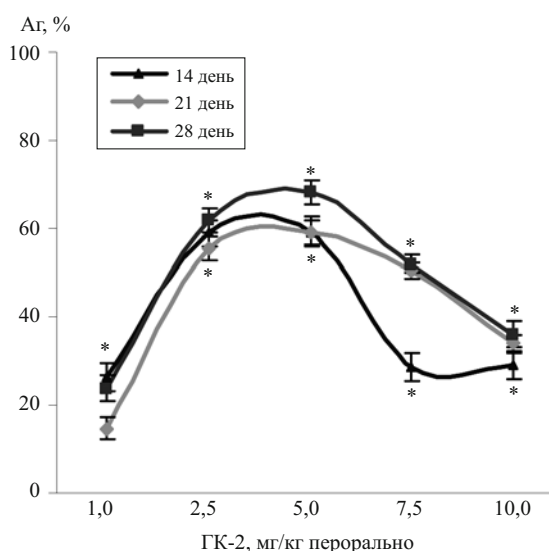


Рис. 2. Зависимость показателя A_g от дозы ГК-2 на разных сроках эксперимента. * $p < 0,01$ между опытными группами и активным контролем.

дефицит NGF играет важную роль в патогенезе СД₂, ГК-2 изучался на стрептозотоциновой (СТЗ) модели СД₂ у крыс [17, 18]. Очевидно, что хронический характер течения СД₂ диктует необходимость длительной пероральной фармакотерапии. Целью настоящего исследования, выполненного в развитие названных работ, явилось изучение диапазона эффективных доз миметика NGF ГК-2 в условиях длительного введения крысам на СТЗ-модели СД₂.

Экспериментальная фармакологическая часть

Животные. Эксперименты выполнены на взрослых крысах-самцах линии Wistar, с исходной массой тела 250 – 270 г, полученных из питомника “Столбовая”. Животные имели свободный доступ к корму (за исключением 16 ч, предшествующих введению СТЗ) и к питьевой воде. Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218 – 14 от 29 августа 2014 г. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”.

Вещества. В качестве диабетогенного токсина применяли стрептозотцин (Sigma, США). Дипептид

ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) синтезирован в отделе химии “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” согласно описанной ранее методике [19]. ГК-2 растворяли в физиологическом растворе (ФР).

Дизайн эксперимента. СД 2 типа моделировали путем однократного внутрибрюшинного (в/б) введения раствора СТЗ в дозе 45 мг/кг, свежеприготовленного на холодном цитратном буфере (рН 4,5). Выбор данной дозы в качестве моделирующей СД₂ связан с выявленным ранее фактом снижения уровня инсулина в крови на 48 % и сохранения 30 % жизнеспособных β-клеток в поджелудочной железе [20]. В эксперимент включали только животных, у которых уровень глюкозы в крови через 72 ч после введения СТЗ составлял не менее 15 ммоль/л.

Для изучения дозозависимости эффекта ГК-2 было выполнено 3 серии экспериментов, в каждой из которых крыс делили на группы пассивного контроля, активного контроля и опытных, получавших ГК-2 перорально в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг. Кроме того, ГК-2 вводили группе здоровых животных (рис. 1).

Определение содержания глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, проводилось с помощью прибора OneTouch Ultra (США). Потребление корма и воды измеряли ежедневно, определение массы тела — каждые 3 дня.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Biostat. Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро — Уилка. Статистическую значимость различий между группами оценивали тестом ANOVA с последующим тестом Бонферрони. Рассчитывали среднее арифметическое значение M и стандартную ошибку среднего арифметического SEM . Различие средних показателей считалось достоверным при $p < 0,05$.

Для сравнительной характеристики динамики и выраженности эффекта ГК-2 в разных сериях экспериментов рассчитан показатель относительной антигипергликемической активности (A_g) по формуле:

$$A_g = \frac{[\text{г л к (акт. контр.)} - \text{г л к (ГК-2)}]}{[\text{г л к (акт. контр.)} - \text{г л к (пасс. контр.)}] \cdot 100 \%,$$

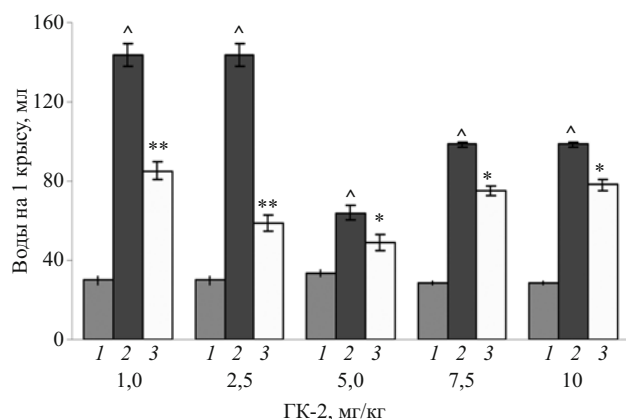


Рис. 3. Влияние ГК-2 на динамику потребления воды на 21 день терапии: 1 – пассивный контроль; 2 – активный контроль; 3 – ГК-2 в дозе; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ между опытной группой и активным контролем; ^ $p < 0,001$ между активным и пассивным контролем.

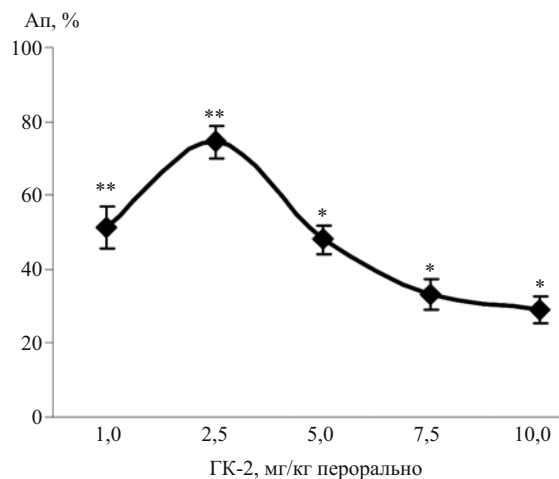


Рис. 4. Зависимость эффекта ГК-2 от дозы в отношении полидипсии; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ между опытными группами и активным контролем.

где глк (акт. контр.) — уровень гликемии в группе СТЗ и ФР; глк (ГК-2) — уровень гликемии в группах СТЗ и ГК-2; глк (пасс. контр.) — уровень гликемии у животных, которым вводился ФР.

По такой же формуле рассчитывался показатель $A_{п}$ для сравнения выраженности эффекта ГК-2 в отношении полидипсии.

Результаты и их обсуждение

Как следует из данных, представленных в таблицах 1 – 3, если у животных группы пассивного контроля уровень гликемии в течение всего периода наблюдения составлял 5 – 6 ммоль/л, то у крыс группы активного контроля на 7 день эксперимента он достигал более 20 ммоль/л. При введении пороговой дозы 1 мг/кг отмечалась тенденция к снижению гликемии, однако статистически достоверное различие установлено на 14 день терапии ($p < 0,05$). Что касается доз 2,5 и 5 мг/кг, уже к концу первой недели введения ГК-2 отмечено снижение гликемии, в дальнейшем этот эффект нарастает.

Из расчёта показателя относительной антигипергликемической активности $A_{г}$ следует, что ГК-2 начинает проявлять антидиабетическую активность уже в дозе 1 мг/кг; этот эффект достигал максимума в дозах 2,5 и 5 мг/кг. В дозах 7,5 и 10 мг/кг активность вещества снижается. Сравнение показателя $A_{г}$ для всех изученных доз показало, что зависимость антигипергликемической активности ГК-2 от дозы описывается куполообразной кривой (рис. 2).

Установлено, что ГК-2 в дозе 7,5 мг/кг перорально не вызывает гипогликемию у здоровых животных: уровень гликемии на протяжении всего эксперимента составлял $5,0 \pm 0,8$ ммоль/л.

Наличие антидиабетической активности ГК-2 подтверждается снижением полидипсии – важнейшего симптома СД. В то время как у животных активного контроля отмечалась выраженная жажда, диабетические животные, получавшие терапию ГК-2, потребляли значительно меньше воды, чем группа активного контроля (рис. 3).

Зависимость активности ГК-2 в отношении устранения полидипсии от дозы так же, как и в отношении влияния на уровень глюкозы в крови, описывается куполообразной кривой (рис. 4).

Эффективность ГК-2 отмечена и в отношении полифагии. Если животные группы активного контроля к концу эксперимента потребляли корма на 68,2 % больше здоровых, то у диабетических крыс, получавших ГК-2 в дозе 1 мг/кг перорально, эта разница составляет 17 %; 2,5 мг/кг перорально — 5,3 % (различия с показателями активного контроля достоверны, $p < 0,01$).

Нормализующий эффект ГК-2 во влиянии на динамику массы тела максимально выражен в дозе 5 мг/кг (рис. 5). В то время как здоровые крысы за период эксперимента прибавили в массе (+ 16,2 % от исходного показателя), СТЗ вызывал ее значительное снижение (– 10,3 %). Терапия ГК-2 в данной дозе ослабляла вы-

Т а б л и ц а 1

Влияние ГК-2 на базальный уровень глюкозы крыс серии 1

№	Группа	Базальный уровень глюкозы (ммоль/л; $M \pm m$) по дням				
		день 1	день 7	день 14	день 21	день 28
1	Пассивный контроль	5,1 ± 0,1	5,9 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,1
2	Активный контроль	30,6 ± 1,5^	30,1 ± 1,2^	29,2 ± 1,3^	31,7 ± 0,5^	32,9 ± 0,2^
3	ГК-2, 1 мг/кг	20,2 ± 2,5	31,5 ± 0,8	22,9 ± 3,2*	27,8 ± 2,9	26,3 ± 2,9
4	ГК-2, 2,5 мг/кг	19,5 ± 2,1	22,2 ± 3,3*	15,2 ± 4,0**	16,9 ± 4,0**	15,8 ± 3,6**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между опытной группой и активным контролем; ^ $p < 0,01$ между активным и пассивным контролем.

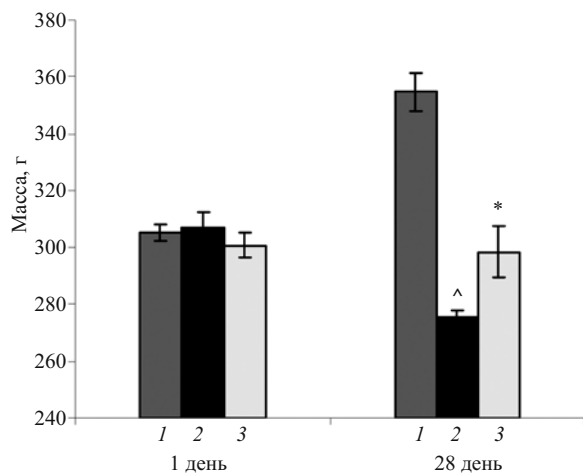


Рис. 5. Влияние ГК-2 на динамику массы тела крыс: 1 – пассивный контроль; 2 – активный контроль; 3 – ГК-2 5 мг/кг перорально; * $p < 0,01$ между опытной группой и активным контролем; ^ $p < 0,001$ между активным и пассивным контролем.

званную СТЗ потерю массы ($-0,7\%$) (различия достоверны, $p < 0,05$).

В проведенных экспериментах на модели СТЗ-индуцированного СД2 крыс установлена стабильная гипогликемическая активность низкомолекулярного NGF-миметика ГК-2, вводимого перорально, в широком диапазоне доз: от 1 до 10 мг/кг. Зависимость данного эффекта от дозы описывается куполообразной кривой. Куполообразная зависимость доза — эффект выявлена и по другому ведущему проявлению диабета — полидипсии. Ранее куполообразная зависимость выраженности эффекта ГК-2 от дозы была выявлена при изучении его активности на модели болезни Паркинсона [21]. В наших предыдущих исследованиях она была неоднократно описана для дипептидов на основе пироглутаминовой кислоты и ацилпролина [22].

Куполообразная зависимость доза — эффект является типичной характеристикой действия регуляторных пептидов, выполняющих различные функции [23].

Обнаруженная нами для ГК-2 дозовая зависимость демонстрирует разницу между минимальной и максимальной эффективной дозой, равную 10, и высоту купола, превышающую контроль не более чем на 60–70%. Эти характеристики купола позволяют считать, что в наших экспериментах речь идет о так называемой “*hormetic dose – response*”. К куполообразной зависимости доза — эффект, наблюдаемой в условиях СТЗ-модели диабета, применим также термин “*chemical hormesis*” [24] — куполообразная зависимость доза — эффект в биологическом ответе на токсические воздействия, к числу которых можно отнести и диабетогенный токсин СТЗ. Родоначальник понятия “*hormesis*”, E. Calabrese, первоначально описал феномен исчезновения эффекта при увеличении дозы применительно к действию антидепрессантов и анксиолитиков [25], а затем развил эту концепцию при изучении механизмов нейропротекции [26]. Специальное внимание автор уделил анализу роли этого феномена в реализации терапевтических эффектов средств при болезни Альцгеймера [27]. Учитывая современные представления о сходстве основных механизмов развития болезни Альцгеймера и СД2 [28], особый интерес представляет наличие куполообразной зависимости эффекта от дозы для показателей связывания инсулина с рецепторами [29], а также для антидиабетических препаратов из серии ингибиторов дипептидилпептидазы-IV [30]. На примере соединения *ligustilide*, который сочетает нейропротекторную и антидиабетическую активность [31], показана роль PI3K-пути как одного из факторов, определяющих куполообразную зависимость эффекта от дозы [32]. Для соединения

Таблица 2

Влияние ГК-2 на базальный уровень глюкозы крыс серии 2

№	Группа	Базальный уровень глюкозы (ммоль/л; $M \pm m$) по дням				
		день 1	день 7	день 14	день 21	день 28
1	Пассивный контроль	6,0 ± 0,3	5,9 ± 0,2	6,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2	6,4 ± 0,2
2	Активный контроль	21,0 ± 1,5^	30,0 ± 1,2^	23,6 ± 1,9^	23,4 ± 2,1^	24,5 ± 1,9^
3	ГК-2, 5 мг/кг	21,9 ± 2,4	25,2 ± 2,4*	13,5 ± 1,5*	13,2 ± 2,1*	12,2 ± 1,4*

* $p < 0,01$ между опытной группой и активным контролем; ^ $p < 0,01$ между активным и пассивным контролем.

Таблица 3

Влияние ГК-2 на базальный уровень глюкозы крыс серии 3

№	Группа	Базальный уровень глюкозы (ммоль/л; $M \pm m$) по дням				
		день 1	день 7	день 14	день 21	день 28
1	Пассивный контроль	5,1 ± 0,1	6,3 ± 0,3	5,8 ± 0,2	6,1 ± 0,4	5,5 ± 0,2
2	Активный контроль	21,6 ± 0,9^	23,1 ± 0,7^	24,1 ± 1,1^	26,8 ± 2,0^	27,0 ± 1,3^
3	ГК-2, 7,5 мг/кг	20,9 ± 0,8	23,9 ± 0,2	18,8 ± 2,1*	16,4 ± 1,7**	15,8 ± 0,2**
4	ГК-2, 10 мг/кг	17,7 ± 0,9	21,0 ± 1,8	18,7 ± 1,7*	19,8 ± 2,2*	19,2 ± 1,9*

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ между опытной группой и активным контролем; ^ $p < 0,01$ между активным и пассивным контролем.

ГК-2 ранее было показано участие PI3K-пути в реализации его нейропротекторного действия [12]. Вопрос о возможной роли этого пути в реализации антидиабетического эффекта различных доз ГК-2 требует дальнейшего изучения.

В целом выполненное нами исследование свидетельствует о наличии куполообразной зависимости эффекта от дозы при пероральном применении низкомолекулярного миметика NGF на СТЗ-модели СД2. Наряду с достаточно широким диапазоном эффективных доз для ГК-2 характерна его высокая безопасность. Так, в опытах на беспородных мышах показано, что при внутривенном введении самцам LD₅₀ составляет 714 мг/кг [33]. Поскольку выполненное ранее сравнение фармакокинетических параметров коротких пептидов свидетельствует о 5–10-кратном увеличении эффективной дозы при переходе от внутрибрюшинного (и внутривенного) введения к пероральному [34], ГК-2 может быть охарактеризован как препарат с малой токсичностью. Выявленная в данной работе десятикратная ширина купола зависимости доза — эффект соединения ГК-2 в сочетании с высокой безопасностью этого соединения позволяют прогнозировать его достаточную терапевтическую широту в качестве потенциального перорально активного антидиабетического препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Houtz, Ph. Borden, A. Ceasrine, et al., *Dev. Cell.*, **39**(3), 329–345 (2016).
2. S. Gezginci-Oktayoglu, A. Karatug, S. Bolkent, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **28**(8), 654–662 (2012).
3. T. Hata, N. Sakata, G. Yoshimatsu, *Transplantation*, **99**(6), 1132–1143 (2015).
4. B. S. Diniz, A. L. Teixeira, R. Machado-Viera, et al., *Am. J. Ger. Psych.*, **21**(5), 493–496 (2013).
5. M. H. Tuszynski, L. Thal, M. Pay, et al., *Nat. Med.*, **11**(5), 551–555 (2005).
6. A. H. Nagahara, D. A. Merrill, G. Coppola, et al., *Nat. Med.*, **15**(3), 331–337 (2009).
7. J. J. Ramirez, J. L. Caldwell, M. Majure, et al., *J. Neurosci.*, **23**(7), 2797–2803 (2003).
8. M. S. Rafii, M. H. Tuszynski, R. G. Thomas, et al., *Neurol.*, **75**(7), 834–841 (2018).
9. Т. А. Гудашева, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Докл. Акад. наук*, **434** (4), 549–552 (2010).
10. Т. А. Гудашева, Р. Ю. Поварнина, Т. А. Антипова, et al., *Neurosci. Med.*, **5**, 101–108 (2014).
11. Т. А. Антипова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин, *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **150**(11), 607–609 (2011).
12. Т. А. Гудашева, Р. Ю. Поварнина, Т. А. Антипова, et al., *J. Biomed. Sci.*, **8**(22), 106–110 (2015).
13. Р. Ю. Поварнина, О. Н. Воронцова, Т. А. Гудашева, et al., *Acta Naturae*, **5**(3), 84–91 (2013).
14. С. Б. Середенин, Д. Н. Силачев, Т. А. Гудашева и др., *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **151**(5), 518–521 (2011).
15. Р. У. Островская, С. С. Ягубова, *Психиатрия*, **61**(1), 35–43 (2014).
16. Р. У. Островская, С. В. Иванов, И. В. Озерова, *Эксп. клин. фарм.*, **80**(9), 20–28 (2017).
17. П. Ю. Поварнина, И. В. Озерова, Р. У. Островская и др., *Докл. Акад. наук*, **449**(3), 364–366 (2013).
18. И. В. Озерова, П. Ю. Поварнина, Р. У. Островская и др., *Эксп. клин. фарм.*, **76**(5), 10–13 (2013).
19. Н. М. Сазонова, А. В. Тарасюк, Д. В. Курилов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **49**(7), 10–19 (2015); *Pharm. Chem J.*, **49**(7), 439–448 (2015).
20. Р. У. Островская, Н. Н. Золотов, И. В. Озерова и др., *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **157**(3), 321–327 (2014).
21. П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева, О. Н. Воронцова и др., *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **151**(6), 634–637 (2011).
22. Р. У. Островская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова и др., *Эксп. клин. фарм.*, **64**(2), 11–14 (2001).
23. A. J. Kastin and, W. Pan, *Crit. Rev. Toxicol.*, **38**(7), 629–631 (2008).
24. H. Y. Huang, J. J. Liu, R. R. Xi, et al., *Mol. Biol. Rep.*, **36**(8), 2119–2129 (2009).
25. E. J. Calabrese, *Crit. Rev. Toxicol.*, **38**(6), 489–542 (2008).
26. E. J. Calabrese and V. Calabrese, *J. Giordano, Brain Circ.*, **3**, 1–13 (2017).
27. E. J. Calabrese, *Crit. Rev. Toxicol.*, **38**(5), 419–451 (2008).
28. S. M. de la Monte, M. Tong, L. A. Daiello, et al., *J. Alzheimers Dis.*, **68**(2), 657–668 (2019).
29. T. Gutmann, K. H. Kim, M. Grzybek, et al., *J. Cell. Biol.*, **217**(5), 1643–1649 (2018).
30. S. M. Sheehan, H. J. Mest, B. M. Watson, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**(6), 1765–1768 (2007).
31. S. Guo, G. Wang, Zh. Yang, *J. Recept. Signal. Transduct. Res.*, **41**(1), 85–92 (2021).
32. H. Qi, Y. Han, J. Rong, *Neuropharm.*, **62**(4), 1659–1670 (2012).
33. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, *Журн. неврол. и псих.*, **115**(6), 63–70 (2015).
34. В. П. Жердев, С. С. Бойко, Р. В. Шевченко и др., *Фармакокин. и фармакодинамика*, **1**, 3–10 (2017).

Поступила 30.03.21

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF NERVE GROWTH FACTOR MIMETIC GK-2 ON THE MODEL OF DIABETES IN WISTAR RATS

S. V. Ivanov^{1*}, R. U. Ostrovskaya¹, T. A. Gudasheva¹, and S. B. Seredenin¹

¹ V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

The article presents the results of experiments with the new nerve growth factor (NGF) mimetic compound GK-2 (bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine)hexamethylenediamide) administered orally to Wistar rats on the model of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus. The antihyperglycemic activity of GK-2 was determined in a dose range from 1 to 10 mg/kg, and the most pronounced effect was observed at doses of 2.5 mg/kg and 5 mg/kg. GK-2 was also found to reduce the severity of polydipsia and polyphagia, to produce positive effect on the dynamics of body weight in diabetic animals. The dose dependence of GK-2 effects is described by a dome-shaped curve typical of regulatory peptides with various chemical structures. A tenfold greater width of the dose-activity curve of the drug observed in this work, combined with its high safety, allows a satisfactory therapeutic index of GK-2 action as a potential anti-diabetic drug for oral administration to be expected.

Keywords: diabetes mellitus; GK-2; NGF; dose-activity relationship; streptozotocin.