

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© А. О. Шпаков, К. В. Деркач

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;
электронный адрес: alex_shpakov@list.ru*

Одной из ключевых причин развития сахарного диабета (СД) и его осложнений являются изменения функциональной активности гормональных сигнальных систем, регулируемых различными по природе гормонами, о чем свидетельствуют данные литературы и наши результаты по изучению моделей СД на животных и СД 1-го и 2-го типов человека. Важную роль в этиологии и патогенезе СД играют пептидергические системы мозга, регулируемые агонистами меланокортиковых рецепторов, нейропептидом Y, глюкагоноподобным пептидом-1, кисспептинами и соматостатином. Однако данные о взаимосвязи между функциональным состоянием этих систем и развитием СД и его осложнений немногочисленны и противоречивы. Изменения в пептидергических системах обычно являются следствием метаболических и функциональных нарушений, вызываемых СД, но в ряде случаев сами могут стать причиной развития СД, как это показано в отношении меланокортиковой сигнальной системы. Настоящий обзор посвящен функционированию пептидергических систем мозга при СД и возможной роли изменений их активности в развитии заболевания. Обсуждается гипотеза центрального генеза СД 2-го типа, основанная на данных о возникновении инсулиновой резистентности и нарушений углеводного и липидного обмена в ответ на изменение функциональной активности сигнальных систем мозга, регулируемых нейропептидами.

Ключевые слова: гипергликемия, глюкагоноподобный пептид, диабет, инсулиновая резистентность, меланокортиковый receptor, меланоцитстимулирующий гормон, мозг, нейропептид Y, серотонин, соматостатин.

Принятые сокращения: АПП — агут-подобный пептид, АЦ — аденилатцилаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГИП — глюкозависимый инсулиноподобный полипептид, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, МР — меланокортиковые рецепторы, α -МСГ — α -меланоцитстимулирующий гормон, НПУ — нейропептид Y, ПОМК — проопиомеланокортилин, СД — сахарный диабет, ФЛС — фосфолипаза C, PACAP-38 — pituitary adenyl cyclase-activating polypeptide-38.

Нами и другими авторами показано, что уже на начальных этапах развития сахарного диабета (СД) функциональная активность ряда гормональных сигнальных систем подвергается значительным изменениям, для которых характерна гормональная, рецепторная и тканевая специфичность (Wichelhaus et al., 1994; Dincer et al., 2001; Shpakov et al., 2006, 2012a, 2012b; Altan et al., 2007; Gireesh et al., 2008; Шпаков и др., 2009, 2010; Antony et al., 2010; Anu et al., 2010). При этом ключевая роль в этиологии и патогенезе СД и его осложнений обычно отводится изменениям, возникающим в сигнальных системах, регулируемых инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) и лептином — гормонами, функции которых в наибольшей степени нарушены при СД (Busiguina et al., 2000; Lee, White, 2004; Gelling et al., 2006; Wang et al., 2010; Shpakov et al., 2011). Однако в настоящее время накапливаются данные о том, что значительные изменения имеют место и в других сигнальных системах, в том числе в пептидергических системах, регулируемых глюкагоном, глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1), глюкозависимым инсулиноподобным полипептидом (ГИП), соматостатином, α -меланоцитстимулирующим

гормоном (α -МСГ), нейропептидом Y (НПУ), кисспептинами, питуитарным активирующим аденилатцилазу полипептидом-38 (pituitary adenyl cyclase-activating polypeptide-38, PACAP-38). Эти пептидные гормоны контролируют секрецию поджелудочной железой инсулина и его функционального антагониста глюкагона, регулируют гомеостаз глюкозы и энергетический обмен в организме. Свои эффекты они оказывают, специфически связываясь с рецепторами серпантинного типа, которые через посредство гетеротримерных G-белков сопряжены с ферментами-генераторами вторичных посредников — аденилатцилазой (АЦ), фосфолипазой C (ФЛС) и с другими эффекторными белками (см. таблицу).

В условиях СД и его осложнений изменения возникают как в периферических, так и в центральных пептидергических сигнальных системах. В периферических органах и тканях наиболее выраженные нарушения обнаружены в пептидергических системах, регулируемых глюкагоном, инкретинами (ГПП-1 и ГИП), соматостатином и PACAP-38, причем они могут быть как следствием, так и причиной развития СД. Так, СД 2-го типа может быть вызван гиперсекрецией глюкагона α -клетками под-

Нейропептиды, их сигнальные системы и влияние на секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железы

Пептидный лиганд	Рецепторы	G-белок	Эффекторные системы	Влияние на секрецию инсулина и глюкагона
Глюкагон ГПП-1	Рецептор глюкагона	G_s	Стимуляция АЦ	Стимуляция секреции инсулина
	Рецептор ГПП-1	G_s	То же	Стимуляция секреции инсулина и ингибирование секреции глюкагона
ГИП	Рецептор ГИП	G_s	» »	Стимуляция секреции инсулина и глюкагона
α -МСГ	M_3 - и M_4 -меланокортиковые рецепторы	G_s	» »	Ингибирование секреции инсулина
НПУ	Y_1 -рецептор НПУ	$G_{i/o}$	Ингибирование АЦ, стимуляция ФЛС, повышение $[Ca^{2+}]_i$	Стимуляция секреции инсулина и глюкагона
Соматостатин	Sst_2 -соматостатиновые рецепторы	G_i	Ингибирование АЦ	Ингибирование секреции инсулина и глюкагона
PACAP-38	PAC ₁ -рецепторы	G_s	Стимуляция АЦ	Стимуляция секреции инсулина и глюкагона
Кисспептин	GPR54	$G_{q/11}$	Стимуляция ФЛС	Стимуляция секреции инсулина

желудочной железы, что приводит к гиперфагии и пост-прандиальной гипергликемии (Bagger et al., 2011). Мыши, нокаутированные по гену, кодирующему рецептор PAC₁, с которым специфически связывается PACAP-38 и который широко представлен в β -клетках поджелудочной железы, имеют ослабленный инсулинотропный ответ на глюкозу и сниженную к ней толерантность, что в конечном итоге также приводит к СД 2-го типа (Jatmen et al., 2000). В свою очередь при СД 2-го типа ослабляются сигнальные пути, контролируемые инкретинами, которые в норме усиливают зависимую от глюкозы секрецию инсулина и нормализуют глюкозный гомеостаз. Причинами этого являются резистентность поджелудочной железы к действию ГИП, снижение концентрации ГПП-1 и повышение гидролитической активности дипептидилпептидазы-4, разрушающей инкретины (Winzell, Ahrén, 2007; Freeman, 2009). Показано также, что инкретины, в первую очередь ГПП-1, защищают вырабатывающие инсулин β -клетки от апоптоза и стимулируют их пролиферацию и неогенез (Campbell et al., 2009). Вследствие этого инкретины с повышенной устойчивостью к пептидазам и ингибиторы дипептидилпептидазы-4, обладающие инсулинотропным эффектом, могут быть применены для лечения СД 2-го типа. Нарушения в сигнальных путях, контролируемых соматостатином, ингибитором секреции инсулина, также вносят весомый вклад в развитие СД. Снижение активности периферической соматостатинергической системы вызывает гиперинсулинемию и инсулиновую резистентность при СД 2-го типа и может стать причиной развития осложнений этого заболевания (Ballian et al., 2006; Cervia et al., 2008).

В последние годы при изучении роли регулируемых пептидными гормонами сигнальных систем в этиологии и патогенезе СД и его осложнений все большее внимание уделяют центральным пептидергическим системам. При этом показано, что изменения в них могут быть следствием нейродегенеративных процессов, запускаемых в мозге вследствие метаболических нарушений, возникающих при СД, или, напротив, сами эти изменения являются пусковым механизмом для развития инсулиновой резистентности и метаболических нарушений, характерных для СД 2-го типа (Shpakov, 2012). Имеются данные об участии

центральных пептидергических систем в контроле сигнальных каскадов, регулируемых инсулином, ИФР-1, лептином и глюкагоном, как в норме, так и в условиях диабетической патологии (Thorens, 2011). Все это указывает на важную роль пептидергических систем мозга в развитии СД и его осложнений и свидетельствует о перспективности применения нейропептидов и других регуляторов пептидергических систем для лечения и профилактики СД. Следует, однако, отметить, что в настоящее время функциональное состояние пептидергических систем в диабетическом мозге и взаимосвязь между ними и другими сигнальными системами изучены недостаточно. В настоящем обзоре суммированы и проанализированы данные, которые касаются функционирования пептидергических систем в мозге пациентов с СД 1-го и 2-го типов и животных с экспериментальными моделями СД, их взаимодействия с другими сигнальными системами и роли в этиологии и патогенезе СД.

Меланокортиновая сигнальная система

Меланокортиновые рецепторы (МР) относятся к семейству рецепторов серпантинного типа, семь раз пронизывающих плазматическую мембрану, и подразделяются на пять типов. Они активируются меланокортинаами и адренокортикотропным гормоном, которые генерируются вследствие протеолитического расщепления их предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). В ЦНС экспрессируются МР 3-го и 4-го типов (M_3P и M_4P), причем если M_3P также экспрессируется в плаценте и желудке, то M_4P — только в мозге (Kishi et al., 2003). Наиболее высокий уровень экспрессии M_3P и M_4P выявлен в гипоталамусе, таламусе, стволе мозга и коре, что указывает на участие этих рецепторов в регуляции широкого спектра вегетативных и нейроэндокринных функций. Через посредство M_4P осуществляются контроль массы и пищевого поведения, регуляция энергетического и липидного обменов (Xu et al., 2011). M_3P относится к ауторецепторам, которые контролируют секрецию α -МСГ из ПОМК-содержащих нейронов. Показано, что основной мишенью действия агонистов M_3P и M_4P является аденилатциклаз-

ная сигнальная система, включающая в себя МР, которые через гетеротримерные G_s-белки сопряжены с АЦ. Связывание агонистов с M₃P и M₄P приводит к повышению уровня цАМФ, активации протеинкиназы А и запуску внутриклеточных каскадов (Cone et al., 1996; Shinyaama et al., 2003). Наряду с этим агонисты M₃P и M₄P стимулируют активность фосфатидилинозитол-3-киназы и сопряженных с ней митогенактивируемых протеинкиназ ERK1/2 (Vongs et al., 2004; Chai et al., 2007) и через G_q-белки активируют ФЛС, что ведет к повышению продукции фосфатидил-1,4,5-трифосфата и внутриклеточной концентрации кальция (Konda et al., 1994; Newman et al., 2006).

Установлено, что M₄P играют ключевую роль в регуляции уровня глюкозы и чувствительности мозга и периферических тканей к инсулину, вследствие чего снижение или блокирование их активности приводит к нарушению углеводного гомеостаза и развитию метаболического синдрома и СД 2-го типа (Fan et al., 2000; Obici et al., 2001; Nogueiras et al., 2007). Мыши с нокаутированным геном для M₄P имеют повышенный уровень инсулина и сниженную чувствительность тканей к гормону еще до манифестации гиперфагии и ожирения (Fan et al., 2000; Haskell-Luevano et al., 2009). Возникающие у них ожирение и метаболические расстройства сходны с таковыми у мышей с агути-синдромом. Этот синдром вызывается повышенной экспрессией агути-подобного пептида (АПП), эндогенного M₄P-антагониста, который в высоких концентрациях ингибирует нейрональные каскады, реализуемые через M₄P, что ведет к гиперинсулинемии, гипергликемии и гиперфагии (Fong et al., 1997; Huszar et al., 1997). Введение здоровым мышам высоких доз АПП и синтетических M₄P-антагонистов приводит к повышению аппетита и значительному повышению уровня инсулина на фоне развития резистентности к нему тканей-мишеней (Balthasar et al., 2005). В свою очередь агонисты M₄P, в том числе α-МСГ и меланотан II, снижают потребление пищи, нормализуют расходование энергии, восстанавливают уровень глюкозы и инсулина в плазме крови и повышают активность ЦНС (Fan et al., 2000; Obici et al., 2001; Balthasar et al., 2005; Nogueiras et al., 2007). У пациентов с СД 2-го типа отмечаются изменения в функционировании M₄P-зависимых сигнальных систем и мутации в гене, кодирующем M₄P (Farooqi et al., 2003). Эти мутации вызывают сильно выраженное ожирение, увеличение мышечной массы и линейного роста, гиперфагию, гиперинсулинемию, причем у гомозигот эти явления более выражены в сравнении с гетерозиготами.

Гипоталамическая меланокортиновая система контролирует липидный обмен и уровень избыточной массы быстрее и эффективнее, чем другие сигнальные системы мозга (Nogueiras et al., 2007). Важнейшую роль в регуляции этой системы играет лептин, поскольку снижение его уровня вследствие голода или нокаут генов, кодирующих лептин и его рецептор, приводит к снижению в гипоталамусе экспрессии мРНК, кодирующей ПОМК, предшественник α-МСГ, и одновременно с этим вызывает повышение уровня эндогенного АПП (Havel et al., 2000). Инъекции лептина, напротив, усиливают экспрессию гена для ПОМК и M₄P и снижают продукцию АПП (Gout et al., 2008).

Несмотря на отсутствие прямых доказательств того, что изменения в меланокортиновой системе гипоталамуса при ожирении и СД 2-го типа могут стать причиной

нейродегенеративных заболеваний, имеются данные о том, что снижение активности этой системы запускает нейродегенеративные процессы в диабетическом мозге (Giuliani et al., 2006; Nargund et al., 2006). Активация сопряженных с M₄P сигнальных путей, напротив, приводит к улучшению функций ЦНС и предотвращает когнитивный дефицит. В основе этого лежат нейропротекторное действие агонистов M₄P, их способность улучшать адаптивную пластичность, стимулировать регенерацию нейрональных и глиальных клеток, а также препятствовать их повреждению факторами, вызывающими апоптоз и воспалительные реакции (Tattro, 2006). Так, обработка песчанок с экспериментальным ишемическим инсультом с помощью M₄P-агониста Nle⁴,D-Phe⁷-МСГ снижает степень постишемического повреждения тканей и повышает эффективность восстановления поведенческих функций даже в том случае, когда лечение начинается через 9 ч после индукции ишемии (Giuliani et al., 2006). В присутствии M₄P-антагонистов наблюдается не только блокирование нейропротекторного эффекта Nle⁴,D-Phe⁷-МСГ, но и существенное ухудшение последствий ишемии. Показано также, что γ2-МСГ, селективный агонист M₃P, не оказывает существенного влияния на функциональное состояние мозга у ишемических песчанок. Эти данные свидетельствуют в пользу ключевой роли M₄P в реализации нейропротекторного действия, осуществляющегося через меланокортиновую систему мозга. Длительное (12 дней) лечение животных с помощью Nle⁴,D-Phe⁷-МСГ полностью предотвращает снижение пространственной памяти и способности к обучению, вызываемое ишемическим инсультом, в основе чего лежит сохранение функциональной активности клеток гиппокампа у ишемических песчанок в условиях активации M₄P. Поскольку высокие дозы агонистов M₄P в значительной степени повышают обучение и память, высказано предположение о том, что через этот тип МР осуществляется мощное нейротрофическое действие, включающее в себя стимуляцию роста аксонов и функциональное восстановление поврежденных нейрональных клеток (Giuliani et al., 2006). Регуляторные эффекты α-МСГ и селективных M₄P-агонистов на пластичность и выживаемость нейрональных клеток могут быть опосредованы другими сигнальными системами мозга, которые функционально взаимодействуют с меланокортиновой системой. Так, одним из механизмов регуляторного влияния M₄P-агонистов на активность гипоталамических нейронов является активация ими тормозных нейронов, регулируемых γ-аминомасляной кислотой (Cowley et al., 1999; Nargund et al., 2006). Таким образом, измененная в условиях СД меланокортиновая система и в первую очередь M₄P-сопряженные каскады ответственны за многие нейродегенеративные заболевания, ассоциированные с СД и метаболическим синдромом, которые раньше связывали с нарушениями в других нейромедиаторных системах.

Большое значение для выяснения роли меланокортиновой системы в этиологии и патогенезе СД 2-го типа и для моделирования этого заболевания имеют результаты исследований, проведенных с помощью синтетических пептидов, производных внеклеточных петель M₃P и M₄P. Необходимо отметить, что иммунизация экспериментальных животных пептидами, которые являются производными первичной структуры внеклеточных петель рецепторов серпантинного типа, или инъекции выработанных к ним антител могут приводить к снижению или полному блокированию функциональной активности со-

пряженных с этими рецепторами сигнальных систем, что ведет к развитию аутоиммунных заболеваний (Шпаков, 2011; Shpakov et al., 2011). Показано, что иммунизация крыс пептидом, соответствующим внеклеточному N-концевому участку M_4P , как и в случае блокирования этого рецептора M_4P -антагонистами и АПП, приводит к повышению аппетита и массы тела, а также к повышению уровня инсулина и триглицеридов в плазме крови животных (Hofbauer et al., 2008). Антитела к пептиду ведут себя как частичные агонисты и снижают стимулирующий эффект M_4P -агонистов на активность АЦ в культуре нейрональных клеток. Обработка крыс пептидом, производным третьей внеклеточной петли M_3P , вызывала повышение массы тела и артериального давления, снижение моторной активности и повышение уровня инсулина, глюкозы и лептина в плазме крови животных, что характерно для метаболического синдрома и СД 2-го типа (Peter et al., 2010). В экспериментах *in vitro* антитела к пептиду, производному третьей петли M_3P , действовали как неконкурентные антагонисты и снижали стимулирующий АЦ эффект α -МСГ. В то же время иммунизация крыс пептидом, соответствующим первой внеклеточной петле M_3P , не приводила к изменениям биохимических и физиологических параметров, а антитела к пептиду усиливали АЦ эффект α -МСГ (Peter et al., 2010). Эти данные указывают на то, что пептиды, производные внеклеточного N-концевого участка M_4P и третьей внеклеточной петли M_3P , а также антитела, выработанные на эти пептиды, влияют на активность меланокортиновой системы мозга и сопряженных с ней нейрональных систем. Действие пептидов и антител характеризуется рецепторной специфичностью и определяется тем, какие участки рецептора включены в структуру пептида. Полученные данные свидетельствуют о том, что пептиды, производные внеклеточных петель MP, могут рассматриваться как функциональные зонды для изучения роли меланокортиновой системы в развитии СД 2-го типа и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваний, и их применение может стать полезным для изучения СД центрального генеза.

Нейропептид Y

НПУ, включающий в себя 36 аминокислотных остатков, в значительных количествах присутствует в паравентрикулярном и аркуатном ядрах и других областях гипоталамуса и играет ключевую роль в контроле пищевого поведения, энергетического баланса, когнитивных функций, циркадных ритмов, болевых ощущений, а также в регуляции секреции гипофизарных гликопротеиновых гормонов. Действие НПУ осуществляется через посредство шести типов рецепторов, сопряженных с гетеротримерными $G_{i/o}$ -белками (Brothers, Wahlestedt, 2010). Активация рецепторов НПУ приводит к ингибиции АЦ и снижению уровня цАМФ, а также вызывает стимуляцию ФЛС и повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (Sheriff et al., 2010). Нарушения в регулируемых НПУ сигнальных путях, возникающие вследствие снижения или, напротив, повышения его концентрации в мозге, а также вследствие изменения числа функционально активных рецепторов НПУ, приводят к метаболическим расстройствам, которые сопровождаются гиперинсулинемией, гипергликемией и дислипидемией, характерных для СД 2-го типа. У крыс с СД 2-го типа уровень НПУ и

активность регулируемых им нейронов в аркуатном ядре гипоталамуса существенно повышенны, результатом чего являются гиперфагия и ожирение, снижение чувствительности тканей к инсулину, ведущее к гиперинсулинемии, а также изменение секреции гипофизарных гормонов (Makawa et al., 2006). Экспрессия мРНК, кодирующей НПУ, повышается в аркуатном ядре гипоталамуса у 11-недельных крыс линии Goto-Kakizaki, для которых характерны гиперфагия и резистентность к лептину. Интрацеребральные инъекции 1229U91, антагониста рецептора НПУ, крысам линии Goto-Kakizaki приводили к тому, что пищевое поведение у них восстанавливалось и почти не отличалось от такового у крыс линии Wistar. К сходному результату приводил и нокаут гена, кодирующего НПУ. Так, у диабетических мышей с функционально активным геном потребление пищи было вдвое выше, чем у диабетических мышей с нокаутированным геном. При этом у диабетических мышей, дефицитных по гену для НПУ, уровень экспрессии мРНК, кодирующей ПОМК, практически не менялся, в то время как у мышей с функционально активным геном для НПУ он снижался на 65 %. Основываясь на этих результатах было сделано предположение о том, что при СД 2-го типа НПУ вызывает усиление аппетита и снижение экспрессии мРНК для ПОМК (Sindelar et al., 2002).

Необходимо отметить, что зависимые от НПУ сигнальные пути в значительной степени нарушаются и при стрептозотоциновом СД 1-го типа. Так, у крыс с этой моделью СД активность гипоталамических нейронов, регулируемых НПУ, была существенно выше, что приводило к выраженной гиперфагии (Sindelar et al., 2002; Kuo et al., 2006). У крыс со стрептозотоциновым СД продолжительностью от 3 до 14 нед концентрация НПУ в паравентрикулярном и вентромедиальном ядрах и латеральной области гипоталамуса, которые ответственны за регуляцию аппетита, была повышена на 35–200 %. Содержание НПУ было повышено также в аркуатном ядре и медиальной преоптической области, которые вовлечены в регуляцию секреции гипофизарных гормонов. Значительное повышение концентрации НПУ в гипоталамусе отмечалось через 6 мес после обработки животных стрептозотоцином, причем 3-месячная инсулиновая терапия возвращала содержание НПУ к нормальному уровню (Sahu et al., 1990).

Как известно, сигнальная система, регулируемая НПУ, тесно связана с дофаминергической, меланокортиновой и лептиновой сигнальными системами мозга. У крыс со стрептозотоциновым СД 1-го типа повышение содержания НПУ в гипоталамусе приводило к снижению анерексического ответа к агонистам дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типов (Bina, Cincotta, 2000; Kuo, 2006). Лептин негативно влиял на высвобождение НПУ и активность контролируемых им гипоталамических сигнальных путей. Полное отсутствие лептина и его рецепторов в гипоталамусе приводило к гиперактивации НПУ-зависимых каскадов, что в конечном итоге вызывало сильно выраженную гиперфагию и накопление жира (Kalra, 2008). Сигнальные системы, регулируемые НПУ и α -МСГ, которые функционируют в аркуатном ядре гипоталамуса, где экспрессируются оба нейропептида, тесно взаимосвязаны между собой, но имеют противоположные функции. Гипоталамический НПУ вовлечен преимущественно в анаболические процессы и повышает прием пищи, в то время как α -МСГ, напротив, снижает аппетит. Вследствие этого в гипоталамусе возникает интегративная регу-

ляторная система, включающая в себя как гормональные (инсулин, лептин, α -МСГ и НПУ), так и метаболические (глюкоза) сигналы. Изменения в одних ее звеньях, возникающие в диабетическом мозге, вызывают изменения в других блоках этой системы, что приводит к нарушению энергетического гомеостаза всего организма (Fioramonti et al., 2007).

Глюкагоноподобный пептид-1

ГПП-1 длиной 30 аминокислотных остатков стимулирует секрецию инсулина и активирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, являясь одним из ключевых регуляторов уровня глюкозы. Недавно обнаруженная способность ГПП-1 восстанавливать чувствительность тканей к инсулину и снижать уровень гипергликемии при СД 2-го типа указывает на возможность его применения для лечения этого заболевания (Doyle, Egan, 2007). Предполагается, что влияние ГПП-1 на глюкозный метаболизм реализуется не только через периферические механизмы вследствие его непосредственного действия на β -клетки поджелудочной железы, но и через центральные механизмы, включающие в себя регуляцию этим гормоном нейромедиаторных систем мозга (Hayes, 2012). ГПП-1 в мозге функционирует как важнейший нейротрансмиттер и ростовой фактор, который обладает нейропротекторными свойствами, контролирует синаптическую пластичность и когнитивные функции (Hamilton, Holscher, 2009; Hamilton et al., 2011). Регуляторные эффекты ГПП-1 реализуются через рецепторы серпантинного типа, которые сопряжены с различными типами гетеротримерных G-белков. Связывание рецептора ГПП-1 с гормоном приводит к изменению активности АЦ и каскада митогенактивируемых протеинкиназ, модуляции Ca^{2+} -каналов и других эффекторных систем, определяющих активность нейронов, их рост и дифференцирование (Gilman et al., 2003).

Экзендин-4 и лираглютид, агонисты рецептора ГПП-1, а также ингибиторы деградации ГПП-1, повышающие его концентрацию в крови и мозге, существенно улучшают гликемический контроль и снижают резистентность тканей к инсулину у пациентов с СД 2-го типа (Lovshin, Drucker, 2009; Holst et al., 2011). Наиболее широкое применение получил лираглютид — аналог ГПП-1, модифицированный остатком пальмитиновой кислоты по боковой группе остатка Lys²⁶ и имеющий замену остатка Arg³⁴ на серин (Lovshin, Drucker, 2009). На экспериментальных моделях СД 2-го типа — мутантных *ob/ob* и *db/db* мышах и мышах, находящихся на обогащенной жирами диете, показано, что ежедневные в течение 4—10 нед инъекции экзендина-4 и лираглютида повышают скорость пролиферации нейрональных клеток на 100—150 % и стимулируют их дифференцирование, в то время как экзендин(9—36), антагонист рецептора ГПП-1, напротив, подавляет эти процессы (Hamilton et al., 2011). Обнаружено также, что экзендин-4, лираглютид и другие агонисты рецептора ГПП-1 существенно повышают долговременную потенциацию и снижают количество амилоидных бляшек у мышей с инсулиновой резистентностью, а также у пациентов, страдающих СД 2-го типа, метаболическим синдромом и болезнью Альцгеймера (McClean et al., 2010). Эти данные указывают на то, что ГПП-1 и его аналоги могут быть успешно применены для предотвращения нейродегенеративных изменений в моз-

ге, ассоциированных с СД и преддиабетическими состояниями. Следует отметить, что эти препараты легко проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому эффективны как при периферическом, так и при центральном их введении.

Для повышения биологической активности ГПП-1 разработаны его модифицированные аналоги, которые обладают повышенной устойчивостью к дипептидилпептидазе-4 и характеризуются большим периодом полураспада в сравнении с нативным гормоном. Наиболее эффективным среди них является ГПП-1 с заменой остатка Ala⁸ на 2-аминомасляную кислоту, который проявляет отчетливо выраженную инсулинопротропную активность и предотвращает многие центральные и периферические симптомы у пациентов с СД 2-го типа (Green, Flatt, 2007). Установлено, что в основе действия аналогов ГПП-1, стабильных к дипептидилпептидазе-4, как и в случае нативного гормона, лежит их способность активировать G_s-белки и сопряженный с ними фермент АЦ. В пользу этого свидетельствует тот факт, что инсулинопротропные и нейропротекторные эффекты этих аналогов положительно коррелируют с вызываемой ими стимуляцией цАМФ-зависимых сигнальных каскадов в мозге и периферических тканях.

Кисспептины

Семейство кисспептинов включает в себя два нейропептида — метастин и кисспептин-10, кодируемые геном *kiss-1*, которые через посредство локализованного на гипоталамических KISS-1-нейронах рецептора GPR54, сопряженного с G_{q/11}-белком и ФЛС, осуществляют контроль половой дифференцировки мозга, регулируют секрецию гипоталамического гонадолиберина и гипофизарных гонадотропных гормонов и вовлечены в контроль метаболических и ростовых процессов в репродуктивной системе (Popa et al., 2008). У пациентов с СД 1-го типа и у крыс со стрептозотоциновым СД 1-го типа наблюдаются значительное снижение уровня свободного тестостерона и снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси к гонадолиберину и тестостерону к действию лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина человека (Шпаков, 2010; Шпаков и др., 2010). В качестве одной из основных причин этого может быть снижение экспрессии кисспептинов в гипоталамусе и нарушения функционирования регулируемых кисспептина-ми сигнальных каскадов в диабетическом мозге. Так, в гипоталамусе самок крыс с 4-недельным СД 1-го типа снижена экспрессия гена, кодирующего кисспептины, и подавлено усиление экспрессии нейропептида в ответ на овариэктомию, которая у контрольных животных приводит к повышению экспрессии гена *kiss-1* в 2 раза и более (Castellano et al., 2009). У самцов крыс со стрептозотоциновым СД продолжительностью 7 дней заметного снижения экспрессии гена, кодирующего кисспептины, не отмечено, но полностью блокировано усиление его экспрессии в ответ на орхиоэктомию. Таким образом, нарушение функциональной активности регулируемой кисспептинами сигнальной системы мозга может играть ключевую роль в нарушении центральной регуляции репродуктивной системы при СД, что ведет к гипогонадотропным состояниям у мужчин, андрогенитальному синдрому у женщин и может стать причиной бесплодия (Castellano et al., 2006).

Соматостатин

Соматостатин вырабатывается гипоталамусом и β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и представлен короткой и длинной формами, включающими в себя 14 и 28 аминокислотных остатков соответственно (Moller et al., 2003). Он регулирует активность нейромедиаторных систем мозга и секрецию значительного числа гормонов и ростовых факторов в периферических тканях, контролирует пролиферацию и дифференцирование клеток в норме и при опухолевом росте, осуществляет контроль функций репродуктивной системы и энергетического баланса (De Martino et al., 2010). Регуляторные эффекты соматостатина реализуются через пять типов соматостатиновых рецепторов, сопряженных с различными типами G-белков. Через посредство G_i-белков соматостатин ингибирует активность АЦ, активирует K⁺-каналы, ингибирует Ca²⁺-каналы, стимулирует активность фосфотирозинфосфатаз, в то время как через G_{q,11,14}- и G₁₀-белки стимулирует активность ФЛС, что ведет к ускорению фосфоинозитидного обмена и повышению концентрации внутриклеточного кальция (Шпаков, 2012).

Поскольку в мозге и во многих периферических тканях соматостатин является одним из основных эндогенных ингибиторов АЦ, функциональное состояние соматостатинергической системы обычно оценивают по регуляции гормоном АЦ и цАМФ-зависимых внутриклеточных каскадов. Нами показано, что ингибирующие АЦ эффекты соматостатина-14 и стимулирующие его эффекты на ГТФ-связывание G-белков в мозге крыс со стрептозотоциновым СД 1-го типа и неонатальным СД 2-го типа ослабляются, в наибольшей степени при СД 1-го типа (Шпаков и др., 2007б; Shpakov et al., 2012а). Так, в мозге крыс с 30-суточным СД 1-го типа ингибирующий АЦ эффект соматостатина (10^{-6} М) на стимулированную форсколином (10^{-5} М) активность АЦ и стимулирующий эффект гормона на ГТФ-связывание G_i-белков снижались на 35 и 42 % в сравнении с таковыми в контроле (Шпаков и др., 2007б). Увеличение продолжительности СД 1-го типа до 6 мес приводило к еще большему ослаблению ингибирующего АЦ эффекта соматостатина — он снижался на 57 % (Шпаков и др., 2012). В то же время в мозге 6-месячных крыс с неонатальным СД 2-го типа регуляторные эффекты соматостатина снижались только на 20 % (Shpakov et al., 2012а). Одной из причин ослабления функций соматостатинергической системы мозга при СД 1-го типа считают снижение экспрессии соматостатиновых рецепторов в гипоталамусе диабетических животных (Olchovsky et al., 1990; Bruno et al., 1994; Kim et al., 2000; Park et al., 2005). Однако эти изменения требуют длительного времени и не могут объяснить обнаруженное нами снижение регуляторных эффектов соматостатина в условиях краткосрочной гипергликемии, вызванной большими дозами глюкозы или обработкой крыс высокими дозами стрептозотоцина. Так, показано, что нагрузка большими дозами глюкозы в течение 2 ч приводит к снижению ингибирующего АЦ эффекта соматостатина на 14 % и стимулирующего ГТФ-связывание эффекта гормона на 35 %, а острая гипергликемия, вызванная стрептозотоциновым СД продолжительностью 24 ч — к снижению этих эффектов на 18 и 29 % соответственно (Шпаков и др., 2007а, 2007б). На основании этого мы предположили, что еще одной причиной ослабления соматостатинергической системы при СД 1-го типа, по крайней мере на ранних его стадиях, является вызванное гипергликемией

снижение функциональной активности G_i-белков. В пользу этого свидетельствуют данные об ослаблении регуляторных эффектов соматостатина на активность АЦ в других тканях, а также нарушении при СД функциональной активности G_i-сопряженных каскадов, регулируемых другими гормонами (Wichelhaus et al., 1994; Dincer et al., 2001; Hashim et al., 2004; Шпаков и др., 2007в, 2009, 2010; Shpakov et al., 2012а, 2012б).

Заключение

Таким образом, при обоих типах СД, наряду с нарушениями в сигнальных системах мозга, регулируемых инсулином, ИФР-1 и лептином, в значительной степени меняются и нейромедиаторные системы, контролируемые нейропептидами, причем такие изменения могут быть как следствием, так и причиной СД и предиабетических состояний. Эти данные свидетельствуют о том, что механизмы возникновения и развития инсулинового дефицита и инсулиновой резистентности включают в себя широкий спектр взаимодействий между различными по архитектуре и структурно-функциональной организации гормональными сигнальными системами, важную роль среди которых играют пептидергические системы мозга. Включение центральных пептидергических систем в орбиту исследований этиологии и патогенеза СД открывает новые возможности для применения селективных регуляторов этих систем при лечении, мониторинге и профилактике СД и его осложнений со стороны ЦНС и периферических органов и тканей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 12-04-00351 и 12-04-00434) ФЦП № 8486 (заявка 2012-1.5-12-000-1002-001).

Список литературы

- Шпаков А. О. 2010. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 56 (5) : 23—29.
- Шпаков А. О. 2011. Пептиды, производные внеклеточных петель рецепторов: структура, механизмы действия, применение в физиологии и медицине. Рос. физiol. журн. им. И. М. Сеченова. 97 (5) : 441—458.
- Шпаков А. О. 2012. Соматостатиновые рецепторы и сопряженные с ними сигнальные каскады. Журн. эволюц. биохим. физiol. 48 (4) : 329—341.
- Шпаков А. О., Бондарева В. М., Чистякова О. В. 2010. Функциональное состояние аденилатциклазной сигнальной системы в репродуктивных тканях крыс с экспериментальным диабетом 1-го типа. Цитология. 52 (2) : 177—183.
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Бондарева В. М. 2009. Изменение гормональной чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы тестикулярной ткани крыс в условиях неонатального стрептозотоцинового диабета. Бюл. эксперим. биол. мед. 148 (9) : 282—286.
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Чистякова И. В., Мойсейюк И. В., Бондарева В. М. 2012. Изменение гормональной чувствительности аденилатциклазы в мозге крыс с длительным стрептозотоциновым диабетом. Докл. 00 : 000—000.
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Бондарева В. М., Перцева М. Н. 2007а. Функциональное сопряжение гормональных рецепторов с G-белками в аденилатциклазной системе мышечных тканей и мозга крыс в условиях краткосрочной гипергликемии. Бюл. эксперим. биол. мед. 144 (11) : 526—530.

- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Гурьянов И. А., Власов Г. П., Перцева М. Н. 2007б. Идентификация нарушений в гормоночувствительной АЦ-системе в тканях крыс с диабетом 1-го и 2-го типов с использованием функциональных зондов и синтетических наноразмерных пептидов. Техн. живых систем. 4 (5—6) : 96—108.
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2007в. Нарушение передачи ингибирующего аденилатциклазу гормонального сигнала в миокарде и мозге крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Цитология. 49 (6) : 442—450.
- Altan V. M., Arioglu E., Guner S., Ozcelikay A. T. 2007. The influence of diabetes on cardiac β -adrenoceptor subtypes. Heart Fail. Rev. 12 : 58—65.
- Antony S., Kumar T. P., Kuruvilla K. P., George N., Paulose C. S. 2010. Decreased GABA receptor binding in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin induced diabetic rats. Neurochem. Res. 35 : 1516—1521.
- Anu J., Peeyush Kumar T., Nandhu M. S., Paulose C. S. 2010. Enhanced NMDAR1, NMDA2B and mGlu5 receptors gene expression in the cerebellum of insulin induced hypoglycaemic and streptozotocin induced diabetic rats. Eur. J. Pharmacol. 630 : 61—68.
- Bagger J. I., Knop F. K., Holst J. J., Vilsboll T. 2011. Glucagon antagonism as a potential therapeutic target in type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 13 : 965—971.
- Ballian N., Brunicardi F. C., Wang X. P. 2006. Somatostatin and its receptors in the development of the endocrine pancreas. Pancreas. 33 : 1—12.
- Balthasar N., Dalgaard L. T., Lee C. E., Yu J., Funahashi H., Williams T., Ferreira M., Tang V., McGovern R. A., Kenny C. D. et al. 2005. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. Cell. 123 : 493—505.
- Bina K. G., Cincotta A. H. 2000. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in *ob/ob* mice. Neuroendocrinology. 71 : 68—78.
- Brothers S. P., Wahlestedt C. 2010. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. EMBO Mol. Med. 2 : 429—439.
- Bruno J., Xu Y., Song J., Berelowitz M. 1994. Pituitary and hypothalamic somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in the food-deprived and diabetic rat. Endocrinology. 135 : 1787—1792.
- Busiguina S., Fernandez A. M., Barrios V., Clark R., Tolbert D. L., Berciano J., Torres-Aleman I. 2000. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. Neuropathol. Dis. 7 : 657—665.
- Campbell R. K. 2003. Fate of the β -cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. J. Amer. Pharm. Assoc. 49 : 10—15.
- Castellano J. M., Navarro V. M., Fernández-Fernández R., Roa J., Vigo E., Pineda R., Dieguez C., Aguilar E., Pinilla L., Tena-Sempere M. 2006. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. Diabetes. 55 : 2602—2610.
- Castellano J. M., Navarro V. M., Roa J., Pineda R., Sánchez-Garrido M. A., García-Galiano D., Vigo E., Dieguez C., Aguilar E., Pinilla L., Tena-Sempere M. 2009. Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. Endocrinology. 150 : 784—794.
- Cervia D., Casini G., Bagnoli P. 2008. Physiology and pathology of somatostatin in the mammalian retina: a current view. Mol. Cell. Endocrinol. 286 : 112—122.
- Chai B., Li J. Y., Zhang W., Ammori J. B., Mulholland M. W. 2007. Melanocortin-3 receptor activates MAP kinase via PI3 kinase. Regul. Pept. 139 : 115—121.
- Cone R. D., Lu D., Koppula S., Vage D. I., Klungland H., Boston B., Chen W., Orth D. N., Pouton C., Kesterson R. A. 1996. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. Recent Prog. Horm. Res. 51 : 287—317.
- Cowley M. A., Pronchuk N., Fan W., Dinulescu D. M., Colmers W. F., Cone R. D. 1999. Integration of NPY, AGRP and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus. Neuron. 24 : 155—163.
- De Martino M. C., Hofland L. J., Lamberts S. W. 2010. Somatostatin and somatostatin receptors: from basic concepts to clinical applications. Prog. Brain Res. 182 : 255—280.
- Dincer U. D., Bidasee K. R., Guner S., Tay A., Ozcelikay A. T., Altan V. M. 2001. The effect of diabetes on expression of β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors in rat hearts. Diabetes. 50 : 455—461.
- Doyle M. E., Egan J. M. 2007. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. Pharmacol. Ther. 113 : 546—593.
- Fan W., Dinulescu D. M., Butler A. A., Zhou J., Marks D. L., Cone R. D. 2000. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels. Endocrinology. 141 : 3072—3079.
- Farooqi I. S., Keogh J. M., Yeo G. S., Lank E. J., Cheetham T., O’Rahilly S. 2003. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. New Engl. J. Med. 348 : 1085—1095.
- Fioramonti X., Contie S., Song Z., Routh V. H., Lorsignol A., Penicaud L. 2007. Characterization of glucosensing neuron subpopulations in the arcuate nucleus: integration in neuropeptide Y and pro-opio melanocortin networks? Diabetes. 56 : 1219—1227.
- Fong T. M., Mao C., MacNeil T., Kalyani R., Smith T., Weinberg D., Tota M. R., Van der Ploeg L. H. 1997. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC3 and MC4 receptors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 237 : 629—631.
- Freeman J. S. 2009. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Cleve. Clin. J. Med. 76 : 12—19.
- Gelling R. W., Morton G. J., Morrison C. D., Niswender K. D., Myers M. G., Rhodes C. J., Schwartz M. W. 2006. Insulin action in the brain contributes to glucose lowering during insulin treatment of diabetes. Cell Metab. 3 : 67—73.
- Gilman C. P., Perry T., Furukawa K., Grieg N. H., Egan J. M., Mattson M. P. 2003. Glucagon-like peptide 1 modulates calcium responses to glutamate and membrane depolarization in hippocampal neurons. J. Neurochem. 87 : 1137—1144.
- Gireesh G., Kaimal S. B., Kumar T. P., Paulose C. S. 2008. Decreased muscarinic M₁ receptor gene expression in the hypothalamus, brainstem, and pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. J. Neurosci. Res. 86 : 947—953.
- Giuliani D., Mioni C., Altavilla D., Leone S., Bazzani C., Minutoli L., Bitto A., Cainazzo M. M., Marini H., Zaffé D. et al. 2006. Both early and delayed treatment with melanocortin 4 receptor-stimulating melanocortins produces neuroprotection in cerebral ischemia. Endocrinology. 147 : 1126—1135.
- Gout J., Sarafian D., Tirard J., Blondet A., Vigier M., Rajas F., Mithieux G., Begeot M., Naville D. 2008. Leptin infusion and obesity in mouse cause alterations in the hypothalamic melanocortin system. Obesity (Silver Spring). 16 : 1763—1769.
- Green B. D., Flatt P. R. 2007. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. Clin. Endocrinol. Met. 21 : 497—516.
- Hamilton A., Holscher C. 2009. Receptors for the insulin-like peptide GLP-1 are expressed on neurons in the CNS. Neuroreport. 20 : 1161—1166.
- Hamilton A., Patterson S., Porter D., Gault V. A., Holscher C. 2011. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. J. Neurosci. Res. 89 : 481—489.
- Hashim S., Li Y., Nagakura A., Takeo S., Anand-Srivastava M. B. 2004. Modulation of G-protein expression and adenylyl cyclase signaling by high glucose in vascular smooth muscle. Cardiovasc. Res. 63 : 709—718.
- Haskell-Luevano C., Schaub J. W., Andreasen A., Haskell K. R., Moore M. C., Koerper L. M., Rouzaud F., Baker H. V., Millard W. J., Walter G. et al. 2009. Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. FASEB J. 23 : 642—655.
- Havel P. J., Hahn T. M., Sindelar D. K., Baskin D. G., Dallman M. F., Weigle D. S., Schwartz M. W. 2000. Effects of STZ-induced diabetes and insulin treatment on the hypothalamic melanocortin system and muscle uncoupling protein 3 expression in rats. Diabetes. 49 : 44—52.

- Hayes M. R. 2012. Neuronal and intracellular signaling pathways mediating GLP-1 energy balance and glycemic effects. *Physiol Behav.* (Feb. 17).
- Hofbauer K. G., Lecourt A. C., Peter J. C. 2008. Antibodies as pharmacologic tools for studies on the regulation of energy balance. *Nutrition.* 24 : 791—797.
- Holst J. J., Burcelin R., Nathanson E. 2001. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr. Med. Res. Opin.* 27 : 547—558.
- Huszar D., Lynch C. A., Fair-Huntress V., Dunmore J. H., Fang Q., Berkemeier L. R., Gu W., Kesterson R. A., Boston B. A., Cone R. D. et al. 1997. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 88 : 131—141.
- Jamen F., Persson K., Bertrand G., Rodriguez-Henche N., Puech R., Bockaert J., Ahrén B., Brabet P. 2000. PAC1 receptor-deficient mice display impaired insulinotropic response to glucose and reduced glucose tolerance. *J. Clin. Invest.* 105 : 1307—1315.
- Kalra S. P. 2008. Disruption in the leptin-NPY link underlies the pandemic of diabetes and metabolic syndrome: new therapeutic approaches. *Nutrition.* 24 : 820—826.
- Kim E., Sohn S., Lee M., Jung J., Kineman R. D., Park S. 2006. Differential responses of the growth hormone axis in two rat models of streptozotocin-induced insulinopenic diabetes. *J. Endocrinol.* 188 : 263—270.
- Kishi T., Aschkenasi C. J., Lee C. E., Mountjoy K. G., Saper C. B., Elmquist J. K. 2003. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 457 : 213—235.
- Konda Y., Gantz I., DelValle J., Shimoto Y., Miwa H., Yamada T. 1994. Interaction of dual intracellular signaling pathways activated by the melanocortin-3 receptor. *J. Biol. Chem.* 269 : 13 162—13 166.
- Kuo D. Y. 2006. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) and the attenuation of hyperphagia in streptozotocin diabetic rats treated with dopamine D₁/D₂ agonists. *Br. J. Pharmacol.* 148 : 640—647.
- Lee Y. H., White M. F. 2004. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch. Pharmacol. Res.* 27 : 361—370.
- Lovshin J. A., Drucker D. J. 2009. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews, Endocrinology.* 5 : 262—269.
- Maekawa F., Fujiwara K., Kohno D., Kuramochi M., Kurihara H., Yada T. 2006. Young adult-specific hyperphagia in diabetic Goto-kakizaki rats is associated with leptin resistance and elevation of neuropeptide Y mRNA in the arcuate nucleus. *J. Endocrinol.* 18 : 748—756.
- McClean P. L., Gault V. A., Harriott P., Holscher C. 2010. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 630 : 158—162.
- Moller L. N., Stidsen C. E., Hartmann B., Holst J. J. 2003. Somatostatin receptors. *Biochim. biophys. acta.* 1616 : 1—84.
- Nargund R. P., Strack A. M., Fong T. M. 2006. Melanocortin-4 receptor (MC₄R) agonists for the treatment of obesity. *J. Biol. Chem.* 49 : 4035—4043.
- Newman E. A., Chai B. X., Zhang W., Li J. Y., Ammori J. B., Mulholland M. W. 2006. Activation of the melanocortin-4 receptor mobilizes intracellular free calcium in immortalized hypothalamic neurons. *J. Surg. Res.* 32 : 201—207.
- Nogueiras R., Wiedmer P., Perez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Keogh J. M., Sutton G. M., Pfleiderer P. T., Castaneda T. R., Neeschen S., Hofmann S. M. 2007. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* 117 : 3475—3488.
- Obici S., Feng Z., Tan J., Liu L., Karkanias G., Rossetti L. 2001. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J. Clin. Invest.* 108 : 1079—1085.
- Olchovsky D., Bruno J. F., Wood T. L., Gelato M. C., Leidy J. W., Gilbert J. M., Berelowitz M. 1990. Altered pituitary growth hormone (GH) regulation in streptozotocin-diabetic rats: a combined defect of hypothalamic somatostatin and GH-releasing factor. *Endocrinology.* 126 : 53—61.
- Park S., Peng X. D., Frohman L. A., Kineman R. D. 2005. Expression analysis of hypothalamic and pituitary components of the growth hormone axis in fasted and streptozotocin-treated neuropeptide Y (NPY)-intact (NPY+/+) and NPY-knockout (NPY−/−) mice. *Neuroendocrinology.* 81 : 360—371.
- Peter J. C., Zipfel G., Lecourt A. C., Bekel A., Hofbauer K. G. 2010. Antibodies raised against different extracellular loops of the melanocortin-3 receptor affect energy balance and autonomic function in rats. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 30 : 444—453.
- Popa S. M., Clifton D. K., Steiner R. A. 2008. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu. Rev. Physiol.* 70 : 213—238.
- Sahu A., Sninsky C. A., Kalra P. S., Kalra S. P. 1990. Neuropeptide-Y concentration in microdissected hypothalamic regions and *in vitro* release from the medial basal hypothalamus-preoptic area of streptozotocin-diabetic rats with and without insulin substitution therapy. *Endocrinology.* 126 : 192—198.
- Sheriff S., Ali M., Yahya A., Haider K. H., Balasubramanian A., Amlal H. 2010. Neuropeptide Y Y5 receptor promotes cell growth through extracellular signal-regulated kinase signaling and cyclic AMP inhibition in a human breast cancer cell line. *Mol. Cancer Res.* 8 : 604—614.
- Shinyama H., Masuzaki H., Fang H., Flier J. S. 2003. Regulation of melanocortin-4 receptor signaling: agonist-mediated desensitization and internalization. *Endocrinology.* 144 : 1301—1314.
- Shpakov A. O. 2012. Alterations in hormonal signaling systems in diabetes mellitus: origin, causality and specificity. *Endocrinol. Metab. Syndrome.* 1 (2) : DOI: 2161-1017-1-e106.
- Shpakov A., Chistyakova O., Derkach K., Bondareva V. 2011. Hormonal signaling systems of the brain in diabetes mellitus. In: *Neurodegenerative diseases* (ed. by R. C. Chang). Rijeka, Croatia: Intech Open Access Publisher. 349—386.
- Shpakov A. O., Chistyakova O. V., Derkach K. V., Moiseyuk I. V., Bondareva V. M. 2012a. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes. *Central Eur. J. Biol.* 7 : 33—47.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Chistyakova O. V., Sukhov V. B., Shipilov V. N., Bondareva V. M. 2012b. The brain adenylyl cyclase signaling system in cognitive functions in rat with neonatal diabetes under the influence of intranasal serotonin. *J. Metab. Syndrome.* 1 (2) : <http://dx.doi.org/10.4172/jms.1000104>.
- Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Kolychev A. P., Bondareva V. M., Chistyakova O. V., Pertseva M. N. 2006. Functional defects in adenylyl cyclase signaling mechanisms of insulin and relaxin action in skeletal muscles of rat with streptozotocin type 1 diabetes. *Central Eur. J. Biol.* 1 : 530—544.
- Sindelar D. K., Mystkowski P., Marsh D. J., Palmiter R. D., Schwartz M. W. 2002. Attenuation of diabetic hyperphagia in neuropeptide Y-deficient mice. *Diabetes.* 51 : 778—783.
- Tatro J. B. 2006. Melanocortins defend their territory: multifaceted neuroprotection in cerebral ischemia. *Endocrinology.* 147 : 1122—1125.
- Thorens B. 2011. Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion. *Diabetes Obes. Metab.* 13 : 82—88.
- Vongs A., Lynn N. M., Rosenblum C. I. 2004. Activation of MAP kinase by MC4-R through PI3 kinase. *Regul. Pept.* 120 : 113—118.
- Wang M. Y., Chen L., Clark G. O., Lee Y., Stevens R. D., Ilkayeva O. R., Wenner B. R., Bain J. R., Charron M. J., Newgard C. B., Unger R. H. 2010. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 107 : 4813—4899.
- Wichelhaus A., Russ M., Petersen S., Eckel J. 1994. G protein expression and adenylate cyclase regulation in ventricular cardiomyocytes from STZ-diabetic rats. *Amer. J. Physiol.* 267 : 548—555.
- Winzell M. S., Ahrén B. 2007. G-protein-coupled receptors and islet function—implications for treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol. Ther.* 116 : 437—448.
- Xu Y., Elmquist J. K., Fukuda M. 2011. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1243 : 1—14.

THE BRAIN PEPTIDERGIC SIGNALING SYSTEMS IN DIABETES MELLITUS

A. O. Shpakov, K. V. Derkach

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg;
e-mail: alex_shpakov@list.ru

One of the key causes of diabetes mellitus (DM) and its complications are the changes in the functional activity of hormonal signaling systems regulated by different hormones, as shown in the literature data and our results on the study of animal models of DM and human DM of the types 1 and 2. The brain peptidergic systems regulated by melanocortin receptors agonists, neuropeptide Y, glucagon-like peptide-1, kisspeptins and somatostatin play an important role in the etiology and pathogenesis of DM. However, the data on the relationship between the functional state of these systems and the development of DM and its complications are few and contradictory. The changes in the peptidergic systems are usually the result of metabolic and functional deregulations caused by DM, but in some cases they can themselves become the cause of DM, as shown in the case of melanocortin signaling system. This review is devoted to the functioning of the brain peptidergic systems in DM and the possible role of the changes of their activity in the development of the disease. Here we discuss the hypothesis of central origin of type 2 DM, based on the generation of insulin resistance and disturbances of carbohydrate and lipid metabolism in response to the changes in the functional activity of the brain signaling systems regulated by neuropeptides.

Key words: hyperglycemia, glucagon-like peptide, diabetes mellitus, insulin resistance, melanocortin receptor, melanocyte-stimulating hormone, brain, neuropeptide Y, serotonin, somatostatin.