

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГУЛИРУЕМЫХ БИОГЕННЫМИ АМИНАМИ И АЦЕТИЛХОЛИНОМ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© А. О. Шпаков

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

Роль гормональных сигнальных систем в этиологии и патогенезе сахарного диабета (СД) и вызываемых им нейродегенеративных заболеваний в настоящее время изучена недостаточно. Принято считать, что основными причинами СД 1-го и 2-го типов и их осложнений со стороны ЦНС являются нарушения, возникающие в сигнальных системах, регулируемых инсулином, лептином и глутаматом. Однако в последние годы появились многочисленные свидетельства в пользу участия в развитии этих заболеваний сигнальных систем мозга, регулируемых биогенными аминами и агонистами холинергических рецепторов. Изменение экспрессии и функциональной активности сигнальных белков, компонентов этих систем, а также нарушение биосинтеза, транспорта и деградации регулирующих их сигнальных молекул вносят значительный вклад в патологические процессы, протекающие в мозге при СД, а в ряде случаев сами являются пусковым механизмом для развития этого заболевания. Важнейшими факторами, вызывающими нарушения функционирования дофаминергической, серотонинергической, адренергической и холинергической систем мозга в условиях СД, являются гипергликемия и инсулиновая резистентность, а также гипогликемия, возникающая вследствие неадекватной инсулиновой терапии. Настоящий обзор посвящен проблеме функционального состояния сигнальных систем мозга, регулируемых биогенными аминами и холинергическими агонистами, в условиях СД, а также взаимосвязи между изменениями в этих системах и развитием нейродегенеративных процессов в диабетическом мозге.

**Ключевые слова:** аденилатциклаза, ацетилхолиновый рецептор, биогенный амин, гипергликемия, диабет, дофамин, дофаминовый рецептор, мозг, серотонин, серотониновый рецептор.

**Принятые сокращения:** АР — адренергические рецепторы, АХ — ацетилхолин, АЦ — аденилатциклаза, ДА — дофамин, ДАР — дофаминовые рецепторы, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, МАХР — мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, СД — сахарный диабет, СД1 и СД2 — сахарный диабет 1-го и 2-го типов, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СР — серотониновые рецепторы, ФЛС — фосфолипаза С.

Сахарным диабетом (СД) в мире страдают более 280 млн человек, вследствие чего он представляет острую медицинскую и социальную проблему. Это заболевание характеризуется гипергликемией, возникающей вследствие недостаточности инсулина при СД 1-го типа (СД1) или снижения чувствительности к нему тканей при СД 2-го типа (СД2). СД вызывает осложнения со стороны нервной системы, такие как диабетическая энцефалопатия и болезнь Альцгеймера, что свидетельствует в пользу тесной взаимосвязи между нейродегенеративными изменениями в мозге, с одной стороны, и метаболическими нарушениями, возникающими при СД, — с другой (Viesels et al., 2001; De la Monte, 2009; Takeda et al., 2011).

Предполагается, что одной из первопричин развития нейродегенеративных заболеваний при СД являются изменения функциональной активности сигнальных систем мозга, регулируемых различными по химической природе молекулами — пептидами инсулинового суперсемейства, нейропептидами, аминокислотами и их производными, нуклеотидами, холинергическими агонистами. На протяжении длительного времени ведущую роль здесь отводили изменениям в сигнальных системах, регулируемых инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1

(ИФР-1) и лептином, чьи функции в наибольшей степени меняются при СД (Clodfelder-Miller et al., 2006; Gelling et al., 2006; Shpakov et al., 2006; Kojima et al., 2009; Chistyakova et al., 2011), а также нарушениям в глутаматергической системе мозга, играющей важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (Tomiyama et al., 2005; Anu et al., 2010). Однако в последние годы все больше внимания уделяют изменениям в сигнальных каскадах, регулируемых агонистами холинергических рецепторов и биогенными аминами — дофамином, серотонином и норадреналином (Sumiyoshi et al., 1997; Jackson, Paulose, 1999; Padayatti, Paulose, 1999; Gireesh et al., 2008, 2009; Antony et al., 2010; Anu et al., 2010; Kumar et al., 2010; Peeyush et al., 2010; Shpakov et al., 2011, 2012). При этом меняется функциональная активность как отдельных сигнальных систем, так и всей нейрональной сети, что в конечном итоге приводит к нарушению функционирования различных отделов мозга и контролируемых ими физиологических и биохимических процессов.

Возможна и обратная ситуация, когда нарушения в сигнальных системах мозга являются пусковым механизмом для развития нейродегенеративных процессов, что приводит к инсулиновой резистентности, характерной

для СД<sub>2</sub>, или острой инсулиновой недостаточности, характерной для СД<sub>1</sub>. Нейродегенеративные заболевания в этом случае можно классифицировать как преддиабетические состояния, которые при отсутствии адекватного лечения развиваются в СД (Cole et al., 2007; De la Monte, 2009; De la Monte et al., 2010). Проблеме функционального состояния дофаминергической, серотонинергической, адренергической и холинергической сигнальных систем мозга в условиях СД, а также роли изменений в этих системах в развитии СД и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваний посвящен настоящий обзор.

### Дофаминергическая сигнальная система

Дофамин (ДА), важнейший нейротрансмиттер в ЦНС, контролирует широкий спектр физиологических функций, включая двигательную активность, когнитивные процессы, эмоции, пищевое поведение, регулирует эндокринную систему, действует на периферические органы и ткани, осуществляя регуляцию сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Регуляторные эффекты ДА реализуются через пять типов дофаминовых рецепторов (ДАР), которые функционально сопряжены с ферментом аденилатциклазой (АЦ), причем через ДАР 1-го и 5-го типов осуществляется стимуляция АЦ, а через ДАР 2, 3 и 4-го типов — ее ингибирование (Undieh, 2010).

В мозге пациентов с СД<sub>2</sub> и экспериментальных животных с характерной для СД<sub>2</sub> инсулиновой резистентностью снижена активность дофаминергической системы, что связывают в основном со снижением уровня ДА, нарушением функционирования ДАР 2-го типа и сопряженных с ним ингибирующим способом цАМФ-зависимых каскадов (Pijl, Edo, 2002). Восстановление активности дофаминергической системы достигается с помощью селективных агонистов ДАР 2-го типа, что не только положительно влияет на функционирование ЦНС, но и заметно улучшает течение СД. Наиболее эффективным среди применяемых препаратов является выделенный из спорыньи алкалоид бромокриптин, селективный агонист ДАР 2-го типа, в основе действия которого лежит его ингибирующее влияние на активность гипоталамических нейронов, которые регулируют повышение продукции глюкозы и синтеза липидов в печени, а также активирующее влияние на дофаминергические нейроны, контролирующее чувствительность тканей к инсулину (Scranton et al., 2007; Scranton, Cincotta, 2010). В результате лечения бромокриптином у пациентов с СД<sub>2</sub> нормализуются метаболические процессы и снижается риск повреждения ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Необходимо подчеркнуть, что бромокриптин снижает уровень глюкозы без существенного повышения уровня инсулина и не вызывает гипогликемических эпизодов, которые самым неблагоприятным образом влияют на ЦНС. Хотя установлено, что монотерапия бромокриптином нормализует уровень сахара в крови, приводит к снижению уровней гликозилированного гемоглобина, триглицеридов и свободных жирных кислот, его терапевтический эффект значительно усиливается при сочетании с сахаропонижающими препаратами и небольшими дозами инсулина (Scranton et al., 2007).

В основе действия бромокриптина лежит его способность селективно активировать ДАР 2-го типа, которые сопряжены с гетеротримерными G-белками ингибирующего типа (G<sub>i</sub>), что ведет к ингибированию АЦ и

цАМФ-зависимых каскадов в гипоталамических нейронах. Среди других молекулярных механизмов действия бромокриптина необходимо отметить его способность модулировать активность  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_2$ -АР), которые ингибирующим способом сопряжены с АЦ и вовлечены в контроль функций ЦНС, а также его ингибирующее влияние на секрецию пролактина лактотрофами гипофиза, осуществляемое через ДАР 2-го типа, локализованные на нейронах дугообразного ядра гипоталамуса. Предполагается, что оба эти механизма вовлечены в вызываемое бромокриптином понижение уровня центральной и периферической глюкозы (Kerr et al., 2010).

Эффективность бромокриптина как антидиабетического препарата подтверждается результатами экспериментов с хомячками с СД<sub>2</sub> (Luo et al., 2000). Этот препарат улучшает функциональное состояние животных, повышает их чувствительность к инсулину, снижает повышенные в условиях СД уровни глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот. Показано также, что бромокриптин контролирует уровень биогенных аминов в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и суточный ритм секреции гормонов, регулирующих метаболические процессы в организме. У диабетических животных бромокриптин сдвигает пики содержания серотонина, регулятора серотонинергической системы мозга, и его основного метаболита 5-гидроксииндолилуксусной кислоты на 12 ч в темный период суток, что приводит к повышению содержания гипоталамического серотонина и его производных в ночное время до значений, наблюдаемых у здоровых животных, и нормализует функционирование нейрональной сети мозга (Luo et al., 2000).

Наряду с ДАР 2-го типа в условиях СД наблюдаются изменения стимулирующих АЦ каскадов, включающих в себя ДАР 1-го типа, сопряженных с G-белками стимулирующего типа (G<sub>s</sub>) (Kumar et al., 2010). Совместное введение агонистов ДАР 1-го и 2-го типов крысам с СД<sub>1</sub> и мышам линии *ob/ob* с СД<sub>2</sub> более эффективно подавляет аппетит и гиперфагию, чем введение только одного агониста ДАР 2-го типа (Bina, Cincotta, 2000; Kuo, 2006). Аноректический эффект агонистов ДАР связан с их способностью к снижению активности гипоталамических нейронов, которые регулируются нейропептидом Y — веществом, повышающим аппетит. При СД усиливается высвобождение нейропептида Y и повышается экспрессия связывающих его рецепторов, вследствие чего снижение активности гипоталамических нейронов, вызываемое агонистами ДАР 1-го и 2-го типов, нормализует пищевое поведение у диабетических животных. В сравнении со здоровыми животными подавление аппетита агонистами ДАР в условиях СД выражено в меньшей степени и требует более высоких их доз, что, вероятно, связано с повышенной активностью гипоталамических нейронов, опосредующих эффекты нейропептида Y, и с ослаблением дофаминергической системы мозга. Лечение инсулином полностью восстанавливает чувствительность мозга диабетических животных к агонистам ДАР.

Нами и другими авторами показано, что изменения функционирования дофаминергической системы мозга при СД связаны в основном с начальными ее компонентами — ДАР и G-белками, причем в различных отделах мозга эти изменения проявляются по-разному (Шпаков и др., 2005, 2006, 2007а, 2007б; Kumar et al., 2010; Shpakov et al., 2012). Так, еще в 1980-х годах было обнаружено, что в синапсомембранных мембранах стриатума крыс

со стрептозотоциновой моделью СД1 в значительной степени повышается связывание [<sup>3</sup>H]-спиперона, селективного антагониста ДАР 2-го типа (Lozovsky et al., 1981; Trulson, Himmel, 1983). Дальнейшие исследования показали, что в коре мозга крыс со стрептозотоциновым СД1 повышаются экспрессия ДАР 1-го и 2-го типов и общее число ДАР (Kumar et al., 2010). В мозжечке наблюдается снижение экспрессии ДАР 1-го типа и общего связывания ДАР на фоне незначительного повышения экспрессии ДАР 2-го типа, в гипоталамусе и стволе мозга крыс с СД1 значительно снижаются экспрессия ДАР 2-го типа и их плотность на нейрональных клетках (Shankar et al., 2007; Kumar et al., 2010). Поскольку гипоталамус и мозговой ствол играют важную роль в контроле уровня глюкозы и регуляции пищевого поведения, изменение в них активности ДАР является одной из причин метаболических и функциональных нарушений при СД.

Другим компонентом дофаминергической системы мозга, функции которого существенно меняются при СД, являются G<sub>i</sub>-белки. Нами обнаружено, что в коре головного мозга и стриатуме крыс с СД1 и неонатальной моделью СД2 чувствительность АЦ к бромокриптину снижена (Шпаков и др., 2006, 2007а, 2007б). На это указывают ослабление ингибирующего эффекта бромокриптина на стимулированную форсколином активность АЦ и снижение его стимулирующего эффекта на ГТФ-связывающую способность G<sub>i</sub>-белков в синапсомембранных мозгах диабетических крыс. В то же время связывающие характеристики ДАР и каталитическая активность фермента АЦ в коре головного мозга и стриатуме крыс с обоими типами экспериментального СД меняются в незначительной степени. Это указывает на то, что ослабление чувствительности АЦ системы к действию бромокриптина связано в основном со снижением активности G<sub>i</sub>-белков. Подтверждением этому являются полученные нами данные о том, что регуляторные эффекты других гормонов — соматостатина, агонистов соматостатиновых рецепторов СН-275 и октреотида, а также 5-нонилокситриптамина и 5-метокси-N,N-диметилтриптамина, агонистов серотониновых рецепторов (СР) 1-го типа, которые, подобно бромокриптину, через сопряженные с G<sub>i</sub>-белками рецепторы влияют на стимулированную форсколином активность АЦ и ГТФ-связывающую способность G<sub>i</sub>-белков, в мозге диабетических крыс также ослаблены (Шпаков и др., 2006, 2007а, 2007б; Shpakov et al., 2012).

Значительный вклад в изменение активности дофаминергической системы при СД вносит снижение концентрации ДА в мозге вследствие подавления экспрессии генов, кодирующих мембранные транспортеры ДА (Cagvelli et al., 2002; Garcia et al., 2005). Транспортеры ДА обеспечивают обратный захват нейротрансмиттера в синаптической щели и поступление его в цитозоль, где он накапливается в везикулах и в дальнейшем вновь секретуется в синаптическое пространство. Экспрессия генов, кодирующих транспортеры ДА, контролируется через сигнальные пути, включающие в себя фосфатидилинозитол-3-киназу (ФИ-3К) и Akt-киназу, активность которых регулируется инсулином и ИФР-1. В условиях СД наблюдается значительное ослабление регуляторного влияния инсулина и ИФР-1 на активность ФИ-3К и зависимых от нее ферментов, в том числе Akt-киназы (Gelling et al., 2006). Это приводит к снижению экспрессии генов, кодирующих транспортеры ДА, и к понижению базального уровня ДА в нейронах, что в наибольшей степени выражено при СД1 в условиях хронической гипoinsули-

немии. Показано, что в гиппокампе крыс со стрептозотоциновым СД1 и крыс *WBN/Kob* со спонтанным СД снижается число транспортеров ДА, что вызывает нарушение обратного захвата ДА в синаптическом пространстве и значительно снижает его концентрацию в мозге (Yamato et al., 2004). Обработка инсулином восстанавливает сигнальные каскады, регулирующие экспрессию генов, кодирующих транспортеры ДА, повышает число активных транспортеров на поверхности синапсомембранных и нормализует уровень ДА в мозге.

## Серотонинергическая сигнальная система

Чувствительные к серотонину сигнальные системы мозга вовлечены в регуляцию пищевого поведения, двигательной активности, болевой чувствительности, репродуктивного поведения, функций сердечно-сосудистой системы и поджелудочной железы. Изменения активности серотонинергической системы мозга при СД приводят к нарушению синаптической пластичности, дисбалансу нейрональных связей и как следствие — к развитию нейродегенеративных заболеваний. Причинами, вызывающими эти патологические изменения, являются нарушение синтеза серотонина, его обратного захвата и транспорта нейрональными клетками, а также дисфункции в серотониновой сигнальной системе, включающая в себя различные типы СР, которые через G-белки сопряжены с АЦ и фосфоинозитидзависимой фосфолипазой С (ФЛС). При этом СР 1-го типа ингибируют АЦ через G<sub>i</sub>-белки, СР 4, 6 и 7-го типов стимулируют АЦ через G<sub>s</sub>-белки, в то время как через сопряженные с G<sub>q/11</sub>-белками СР 2-го типа осуществляется регуляция ФЛС и Ca<sup>2+</sup>-зависимых сигнальных путей (Pytliak et al., 2011).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко применяются для лечения депрессивных состояний, которые часто встречаются у пациентов с СД. Применение СИОЗС при СД не только улучшает их психическое состояние, но и оказывают выраженный терапевтический эффект на течение основного заболевания (Goodnick, 2001; Lustman, Clouse, 2005). СИОЗС нормализуют уровень глюкозы, понижают уровень гликозилированного гемоглобина, вызывают снижение веса и повышают чувствительность тканей к инсулину. Наряду с этим, восстанавливая функциональную активность серотонинергической системы мозга, СИОЗС устраняют когнитивные дисфункции, вызываемые СД (Van Tilburg et al., 2001). Обнаружено, что лечение диабетических пациентов с депрессией флуоксетином (СИОЗС) устраняет у них депрессивные состояния и повышает чувствительность мозга и периферических тканей к инсулину (Lustman et al., 2000). Таким образом, с помощью СИОЗС можно оптимизировать метаболический контроль у пациентов с СД (Zhou et al., 2007).

В конце 1970-х годов было обнаружено, что в мозге крыс с СД1 сильно снижен уровень триптофана, метаболического предшественника серотонина (Macrenzie, Trulson, 1978). В дальнейшем было установлено, что концентрация серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты, основного метаболита серотонина, а также превращение 5-гидроксииндолуксусной кислоты в серотонин в значительной степени снижены в различных отделах мозга у крыс с продолжительным СД1 и в гиппокампе крыс со спонтанным СД (Sandirini et al., 1997; Jackson, Paulose, 1999; Yamato et al., 2004). Основными причинами сниже-

ния уровня серотонина являются снижение поступления триптофана в мозг и ингибирование активности триптофан-5-гидроксилазы 2 — фермента, лимитирующего скорость биосинтеза серотонина (Mackenzie, Trulson, 1978; Yamato et al., 2004; Herrera et al., 2005). Известно, что инсулин снижает концентрацию в плазме крови алифатических и ароматических аминокислот (валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, тирозина), которые конкурируют с триптофаном за транспорт в мозг. Поскольку в условиях СД концентрация нейтральных аминокислот имеет тенденцию к значительному возрастанию, это приводит к ингибированию поступления триптофана в мозг, вызывая дефицит серотонина. У пациентов с СД и преддиабетическими состояниями снижается не только концентрация общего триптофана, но и уровень свободного триптофана и соотношение свободного и общего триптофана, что в конечном итоге влияет на биодоступность этой аминокислоты (Herrera et al., 2005; Manjarrez et al., 2006; Herrera-Marquez et al., 2011).

Колебания концентрации серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в мозге при СД приводят к изменению числа СР и их аффинности к серотонину. Эти изменения являются специфичными как в отношении отделов мозга, так и в отношении типов СР и сильно зависят от продолжительности СД, выраженности гипергликемии и частоты гипогликемических эпизодов. В большей степени при СД меняются СР 2-го типа, которые сопряжены с ФЛС через  $G_q$ -белок, и СР 1-го типа, которые сопряжены с АЦ через  $G_i$ -белок.

Обнаружено, что в лобных долях и стволе мозга крыс с СД1 плотность СР 2А-подтипа сильно повышена, в то время как в коре больших полушарий она практически не меняется (Sandrini et al., 1997; Jackson, Paulose, 1999). Аффинность СР 2А-подтипа к селективным агонистам повышается в коре больших полушарий, не меняется в лобной доле и лишь незначительно снижается в стволе мозга. Несмотря на то что большинство этих изменений носит компенсаторный характер и направлено на повышение эффективности восприятия серотонинового сигнала в условиях дефицита гормона, уже через 1 нед после обработки крыс стрептозотоцином физиологические эффекты 1-(2,5-диметокси-4-иодфенил)-2-аминопропана (DOI), селективного агониста СР 2А-подтипа, сильно ослабляются (Li, France, 2008). Сходная картина наблюдается и для СР 1-го типа. Число этих рецепторов и их аффинность к агонистам в мозге крыс с СД1 не меняются или несколько повышены в сравнении с контрольными животными, в то время как регуляторные эффекты суматриптана, агониста СР 1-го типа, 8-гидрокси-2-(ди-*n*-пропиламино)тетралина (8-ОН-ДРАТ), селективного агониста СР 1А-подтипа, и 5-нонилситриптамина, селективного агониста СР 1В-подтипа, снижены (Шпаков и др., 2007а; Li, France, 2008; Shpakov et al., 2012). Основная причина снижения активности сигнальных путей, включающих в себя СР 1-го типа, состоит в ослаблении функции  $G_i$ -белков, поскольку, как отмечалось выше, в мозге диабетических животных ослаблены и другие сигнальные каскады, включающие в себя  $G_i$ -белки. В то же время молекулярные механизмы, лежащие в основе ослабления чувствительности серотонинергической системы мозга к агонистам СР 2А-подтипа, пока не изучены, тем более что экспрессия и функциональная активность  $G_q$ -белков в мозге при СД существенно не меняются. Предполагается, что снижение активности сигнальных путей, включающих в себя СР 2А-подтипа, связано с нижележащими эффекторными

белками. Поскольку их активация приводит к снижению синтеза и секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и усугубляет инсулиновую недостаточность, в условиях СД1 запускаются компенсаторные механизмы, снижающие их активность, что вызывает ослабление включающих эти белки каскадов, в том числе активируемых агонистами СР 2А-подтипа (Li, France, 2008). Обработка инсулином возвращает активность СР 1-го типа и 2А-подтипа к норме (Bhattacharya, Saraswati, 1991; Li, France, 2008).

Связывающие характеристики и число СР, стимулирующим способом сопряженных с АЦ, в условиях СД существенно не меняются. Нами обнаружено, что стимулирующие эффекты серотонина и EMD-386088, селективного агониста сопряженного с  $G_s$ -белками СР 6-го типа, на АЦ и ГТФ-связывание  $G_s$ -белков в мозге здоровых крыс и крыс с экспериментальным СД1 и СД2 практически не различаются (Shpakov et al., 2012). Это согласуется с тем фактом, что сигнальные пути, включающих в себя  $G_s$ -белки, в мозге диабетических животных меняются в существенно меньшей степени, чем таковые, сопряженные с  $G_i$ -белками (Шпаков, 2005, 2006, 2007а).

Изменения активности серотонинергической системы мозга могут быть как следствием СД, так и его причиной, вызывая гиперфагию и другие нарушения пищевого поведения, приводящие к ожирению, инсулиновой резистентности и в конечном итоге к СД2 (Heisler et al., 2002). Ключевую роль здесь играют сопряженные с  $G_q$ -белками СР 2С-подтипа, контролирующие меланокортиновую сигнальную систему мозга, которая включает в себя меланокортиновые рецепторы 3-го и 4-го типов (Zhou et al., 2007; Nonogaki et al., 2008). Необходимо отметить, что как СР 2С-подтипа, так и меланокортиновые рецепторы локализованы в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, чувствительных к про-опиомеланокортину. Эти нейроны являются потенциальной мишенью для агонистов СР 2С-подтипа, поскольку непосредственно контактируют с нейронами заднего ядра шва ствола мозга, которые секретируют серотонин и функционально связаны с областями мозга, контролирующими энергетический баланс организма. Таким образом, серотонин и агонисты СР 2С-подтипа активируют серотонинергическую систему в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, активируют меланокортиновую сигнальную систему, повышают чувствительность периферических тканей к глюкозе, снижают уровень инсулина и, таким образом, предотвращают развитие метаболического синдрома и СД2. Важно подчеркнуть, что при СД улучшение показателей углеводного обмена отмечено при использовании очень низких концентраций агонистов СР 2С-подтипа, которые практически не влияют на пищевое поведение, энергетический баланс и двигательную активность диабетических животных (Zhou et al., 2007).

В пользу тесной взаимосвязи между функционированием СР 2С-подтипа и развитием СД2 свидетельствуют результаты генетических исследований. У мышей, нокаутных по гену, кодирующему СР 2С-подтипа, развиваются инсулиновая резистентность и СД2 с сильно выраженными гиперфагией и ожирением (Nonogaki et al., 2008). Активация СР 1-го типа *m*-хлорфенилпиперазином, смешанным агонистом СР 1В- и 2С-подтипов, приводит к снижению аппетита у мышей, лишенных СР 2С-подтипа, и частично восстанавливает чувствительность тканей к инсулину. Это может свидетельствовать в пользу взаимодействия между сигнальными путями, которые включают

в себя СР 1-го и 2-го типов и меланокортиновые рецепторы и ответственны за пищевое поведение. Обнаружено также, что мутации в промоторной области гена, кодирующего СР 2С-подтипа человека, представляющие собой одиночные замещения нуклеотидов ( $G \rightarrow A$  в позиции -995,  $C \rightarrow T$  в позиции -759,  $G \rightarrow C$  в позиции -697) и полиморфизм динуклеотидного повтора  $(GT)_n$ , с высокой частотой встречаются у пациентов с СД2 (Yuan et al., 2000).

### Адренергическая сигнальная система

Норадреналин, адреналин и их аналоги, действующие через различные типы АР, активируют как пресинаптические, так и постсинаптические АР в центральных синапсах и регулируют, таким образом, кратковременную и долговременную память, поведенческие реакции и другие нейрофизиологические процессы. Связывание норадреналина и адреналина с АР приводит к ингибированию ( $\beta_2$ -АР) или стимуляции ( $\beta$ -АР) АЦ, вызывая соответственно снижение или повышение уровня внутриклеточного цАМФ, а также к стимуляции ФЛС ( $\alpha_1$ -АР), результатом чего являются синтез фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата и диацилглицерина и повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  (Civantos Calzada, Aleixandre de Artinano, 2001). Вследствие этого повышается способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности, что позитивно влияет на процессы запоминания и хранения информации (Tully, Bolshakov, 2010). Таким образом, нарушения, возникающие в сигнальных путях мозга, регулируемых лигандами АР, могут приводить к когнитивным дисфункциям, депрессивным состояниям и гиперактивности.

В условиях СД выявлены изменения в экспрессии начального, рецепторного, компонента адренергической сигнальной системы мозга, которые, как и в случае рецепторов других биогенных аминов, являются специфичными в отношении как типов АР, так и отделов мозга. Показано, что плотность  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -АР во фронтальной коре, области перегородки мозга, миндалевидном теле, гипоталамусе и продолговатом мозге мышей *db/db* и в эпифизе крыс линии Goto-Kakizaki, для которых характерны инсулиновая резистентность и другие признаки СД2, сильно повышена в сравнении с контролем (Garris, 1990; Vach et al., 2010). Это повышение тем больше, чем более выражены метаболические нарушения, вызванные СД. Увеличение числа  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -АР рецепторов не является компенсаторной реакцией на уменьшение концентрации норадреналина, содержание которого в большинстве отделов мозга повышено (Garris, 1990). На фоне повышения плотности  $\alpha$ -АР число и функциональная активность  $\beta$ -АР, напротив, снижаются, что усиливает дисбаланс между адренергическими сигнальными каскадами в мозге при СД2. У крыс с неонатальным СД2 продолжительностью 80 и 180 сут не выявлено существенных изменений в связывающих характеристиках  $\beta$ -АР и чувствительности АЦ системы к изопроterenолу, селективному агонисту  $\beta$ -АР (Шпаков и др., 2007а; Shpakov et al., 2012). Однако при увеличении продолжительности СД до 280 сут наблюдалось заметное снижение регуляторных эффектов изопроterenола на АЦ и  $G_s$ -белки, хотя число и аффинность  $\beta$ -АР к агонистам при этом менялись незначительно.

В стволе мозга крыс с СД1 наблюдается ослабление функциональной активности  $\alpha_2$ -АР, что выражается в снижении числа рецепторов и их аффинности к селективным агонистам (Padayatti, Paulose, 1999). В то же время в стволе мозга, гипоталамусе, таламусе и миндалевидном теле у животных с СД1 наблюдается повышение числа  $\beta_1$ -АР, а также содержания адреналина и скорости превращения норадреналина в адреналин (Bitar, DeSouza, 1990; Padayatti, Paulose, 1999). Таким образом, в условиях дефицита инсулина при СД1 ослабляются сигнальные пути, включающие в себя  $\alpha_2$ -АР, сопряженные с АЦ через  $G_i$ -белки, и усиливаются пути, включающие в себя  $\beta$ -АР, сопряженные с АЦ через  $G_s$ -белки, что в конечном итоге приводит к усилению стимулирующих АЦ каскадов. Эти изменения существенно отличаются от таковых, наблюдаемых при СД2, и, вероятно всего, вызваны инсулиновой недостаточностью, поскольку лечение животных инсулином полностью восстанавливает функциональную активность адренергической системы (Padayatti, Paulose, 1999).

Следует различать изменения в активности адренергической системы в нейрональных клетках и в стенках микрососудов мозга. Морфологические и биохимические изменения микрососудов, функционирование которых контролируется через различные сигнальные системы, в первую очередь через адренергическую систему, вызывают нарушения микроциркуляции в мозге, что приводит к гипоксии, гибели нейронов и развитию нейродегенеративных заболеваний. Показано, что число  $\beta$ -АР в микрососудах мозга крыс линии *fa/fa*, страдающих ожирением, и крыс с СД1 существенно снижено (Magnoni et al., 1984). В микрососудах мозга диабетических крыс в значительной степени ослаблено стимулирующее влияние изопроterenола на активность АЦ и цАМФ-зависимые сигнальные пути (Mooradian, Scarpase, 1992). Таким образом, ослабление активности  $\beta$ -АР в микрососудах мозга может вносить существенный вклад в развитие нейродегенеративных изменений при обоих типах СД, несмотря на то что в нейрональных клетках при СД1 наблюдается усиление сопряженных с  $\beta$ -АР сигнальных путей, а при СД2 эти пути меняются в меньшей степени.

### Холинергическая сигнальная система

В мозге ацетилхолин (АХ) выполняет функции нейромодулятора и нейротрансмиттера, который через метаболитные мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (МАХР) регулирует сложноорганизованную сеть сигнальных каскадов, контролируя, таким образом, возбудимость нейронов и синаптическую пластичность (Alkondon et al., 2000; Dani, 2001). АХ также активирует ионотропные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, образующие в плазматических мембранах нейрональных клеток и нервно-мышечных соединений лигандуправляемые ионные каналы. Активация этих рецепторов вызывает деполаризацию плазматической мембраны, генерирует возбуждающий постсинаптический потенциал, стимулирует активность потенциалзависимых ионных каналов, повышает проницаемость мембраны для  $Ca^{2+}$ . Нарушение функционирования ацетилхолиновых рецепторов приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний и когнитивному дефициту.

В условиях экспериментального СД1 основные изменения в функционировании холинергической системы

мозга связаны с МАХР 1-го и 3-го типов, которые через  $G_q$ -белки сопряжены с ФЛС (Gireesh et al., 2008, 2009; Antony et al., 2010; Peeyush et al., 2010; Peeyush Kumar et al., 2011). МАХР 1-го и 3-го типов в значительных количествах экспрессируются в областях мозга, ответственных за когнитивные функции, что указывает на вклад нарушений в регулируемых через эти рецепторы сигнальных каскадах в когнитивный дефицит, возникающий при СД (Porter et al., 2002). Изменения функций МАХР 1-го и 3-го типов являются специфичными в отношении различных областей мозга и зависят от типа и продолжительности СД, выраженности гипергликемии и гипогликемических эпизодов. Так, в коре больших полушарий, гипоталамусе и стволе мозга крыс с СД1 экспрессия генов, кодирующих МАХР 1-го типа, и общее число МАХР снижаются (Gireesh et al., 2008; Balakrishnan et al., 2009; Peeyush Kumar et al., 2011). В то же время сродство МАХР 1-го типа к агонистам повышается, что является компенсаторной реакцией на снижение числа этих рецепторов. В мозжечке диабетических крыс общее число МАХР 1-го и 3-го типов и экспрессия кодирующих эти рецепторы генов, напротив, повышаются. Повышение числа МАХР 1-го типа отмечается также в полосатом теле, МАХР 3-го типа — в коре больших полушарий и стволе мозга (Balakrishnan et al., 2009; Antony et al., 2010; Peeyush et al., 2010; Peeyush Kumar et al., 2011; Sherin et al., 2011). Изменение числа МАХР 1-го и 3-го типов в условиях продолжительной гипогликемии, вызываемой высокими дозами периферического инсулина, выражено в еще большей степени, чем у диабетических крыс с умеренной гипергликемией (Gireesh et al., 2009; Antony et al., 2010; Sherin et al., 2011). Это свидетельствует о том, что глюкозный гомеостаз в мозге играет ключевую роль в контроле экспрессии и функциональной активности МАХР. Увеличение продолжительности СД1 с 7 до 90 нед по-разному влияет на экспрессию генов для МАХР в различных областях мозга. Так, в коре больших полушарий число МАХР 1-го типа у крыс с СД продолжительностью 7 нед снижается на 28 %, а у крыс с СД продолжительностью 90 нед, напротив, повышается на 43 % (Savitha et al., 2010).

У животных с ожирением и гиперинсулинемией, характерных для метаболического синдрома и СД2, отмечено усиление вагусного влияния на ритм и проводимость сердца, осуществляемого через МАХР 3-го типа, локализованные как в мозге, так и в периферических тканях (Yamada et al., 2001; Gautam et al., 2008). Нокаут МАХР 3-го типа или их блокирование с помощью селективных антагонистов приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину, нормализует уровень глюкозы и, таким образом, защищает животных от различных форм экспериментального или генетически обусловленного ожирения и связанных с этим метаболических расстройств. Так, у мышей, нокаутных по гену, кодирующему МАХР 3-го типа, применение обогащенной жирами диеты, повреждение гипоталамических нейронов с помощью тиоглюкозы и нокаут гена, кодирующего лептин, регулирующий пищевое поведение и энергетический гомеостаз, не приводят к инсулиновой резистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии, которые развиваются у мышей, имеющих функционально активный ген для этого рецептора.

Функционирование ионотропных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при СД изучено в меньшей степени, чем МАХР, несмотря на то что они играют не

менее важную роль в этиологии и патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера. Стимуляция ионотропных ацетилхолиновых рецепторов в большинстве своем приводит к физиологическим и поведенческим реакциям, которые противоположны тем, которые вызываются через посредство МАХР. Например, никотин, действующий через ионотропные рецепторы, снижает потребление пищи, повышает скорость обменных процессов и снижает массу тела (Li et al., 2003), в то время как активация МАХР 3-го типа, напротив, вызывает переедание и увеличение массы тела (Gautam et al., 2008). Предполагается, что при СД в различных отделах мозга меняется соотношение между функциональной активностью МАХР и ионотропных ацетилхолиновых рецепторов и нарушается согласованная работа холинергических сигнальных путей, в конечном итоге приводит к дисфункциям физиологических и метаболических процессов в ЦНС и периферических органах и тканях, контролируемых через эти пути.

Оценивая функциональную активность холинергической системы мозга при СД, необходимо принимать во внимание активность ферментов, ответственных за биохимические превращения АХ. В первую очередь это ацетилхолинэстераза, которая катализирует гидролиз АХ до холина и уксусной кислоты, и холинацетилтрансфераза, которая катализирует синтез АХ из ацетил коэнзима А, продуцируемого в нервных окончаниях, и холина, активно поглощаемого из внеклеточной жидкости. Так, несмотря на то что в коре головного мозга крыс с СД1 повышена экспрессия  $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, функциональная активность холинергической системы снижена (Peeyush Kumar et al., 2011). Причинами этого являются повышение экспрессии ацетилхолинэстеразы, разрушающей АХ, и понижение экспрессии холинацетилтрансферазы, осуществляющей транспорт нейромедиатора в синаптическую щель. Повышение плотности  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов не может в полной мере компенсировать снижение концентрации АХ в синаптическом пространстве. Поскольку  $\alpha 7$ -никотиновые рецепторы вовлечены в контроль памяти, внимания и процессов обработки информации (Picciotto et al., 2000), ослабление передачи через них сигнала приводит к когнитивному дефициту, который в значительной степени устраняется при длительном лечении животных агонистами  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов (Hashimoto et al., 2008). Инсулиновая терапия нормализует экспрессию ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы в коре головного мозга крыс с СД1 и одновременно с этим снижает повышенную экспрессию  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов, что позволяет в значительной степени восстановить когнитивные функции (Peeyush Kumar et al., 2011).

## Заключение

Представленные в обзоре данные убедительно свидетельствуют о том, что при различных формах СД в мозге меняются не только активность сигнальных систем, регулируемых пептидными гормонами, в том числе инсулином и лептином, и глутаматергической сигнальной системы, ответственной за нейротоксичность, но и активность сигнальных систем, регулируемых биогенными аминами и АХ. Поскольку все сигнальные системы мозга тесно связаны между собой и образуют интегративную нейрональную сеть, нарушения в одной системе неизбежно

приводят к изменению активности функционально связанной с ней другой системы, и далее по «принципу домино» нарушается вся сеть сигнальных каскадов. При этом на начальных этапах развития СД, а в ряде случаев на стадии преддиабета, в условиях повторяющихся гипергликемических и гипогликемических эпизодов и инсулиновой резистентности нарушения могут возникать на различных стадиях передачи гормонального сигнала и затрагивать одну или несколько взаимосвязанных сигнальных систем. В этой связи можно предложить несколько наиболее вероятных механизмов развития таких нарушений.

Первый включает в себя возникновение локальных нарушений только в одной сигнальной системе, что может быть связано с изменением экспрессии или активности какого-то определенного сенсорного, адапторного или эффекторного белка, компонента сигнальной системы, а также с дефицитом или, напротив, с избытком гормона или нейромедиатора, специфического регулятора этой системы. Возникающие нарушения могут быть результатом гиперактивации, ослабления или модификации функций сигнального белка вследствие мутаций в транскрибируемых участках гена, кодирующего этот белок, или в нетранскрибируемых его областях. Другой их причиной является нокаут гена, что приводит к блокированию сигнального каскада, включающего в себя кодируемый этим геном белок. Изменения концентрации сигнальных молекул вследствие нарушения их синтеза, транспорта и деградации также вносят существенный вклад в функциональную активность сигнальных систем при СД. Колебания концентрации гормонов и нейротрансмиттеров, вызванные метаболическими нарушениями, возникающими при СД, приводят к компенсаторным изменениям в сигнальных системах, что впоследствии нарушает всю нейрональную сеть мозга. Следует отметить, что на ранних стадиях развития СД нарушения в сигнальных системах мозга являются обратимыми и могут быть восстановлены с помощью адекватной терапии. На поздних стадиях нарушения становятся более выраженными, затрагивают более широкий круг сигнальных систем и в конечном итоге приобретают необратимый характер. Вследствие этого стратегия лечения ранних стадий СД, ориентированная на восстановление гормональных сигнальных систем мозга, должна существенно отличаться от таковой на поздних стадиях заболевания.

Второй механизм основан на системном ответе гормональных сигнальных систем мозга на значительные по величине и продолжительности изменения глюкозного гомеостаза, выраженную гипергликемию и повторяющиеся с высокой частотой и интенсивностью гипогликемические эпизоды, возникающие вследствие неадекватной терапии периферическим инсулином. Важную роль здесь также играет разрушительное влияние развивающегося в условиях СД окислительного стресса на нейрональные и глиальные клетки. Изменения в этом случае могут возникать в различных блоках двух и более сигнальных систем мозга. Сначала они являются обратимыми и восстанавливаются при нормализации глюкозного гомеостаза и окислительно-восстановительного баланса, но при длительных метаболических нарушениях и продолжительном окислительном стрессе становятся необратимыми, охватывают всю нейрональную сеть, что приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний.

Тот факт, что нарушения в сигнальных системах, регулируемые биогенными аминами и АХ, могут вызывать нейродегенеративные изменения в мозге и, следовательно,

нарушать функционирование всей нейрональной сети, указывает на возможность центрального происхождения СД. Другими словами, нейродегенеративные изменения в мозге в этом случае являются не осложнениями СД, а его предшественниками (Cole et al., 2007; De la Monte, 2009; Shpakov et al., 2011). Так, снижение активности меланокортиновой системы мозга либо вследствие нарушения в сигнальных каскадах, регулируемых агонистами меланокортиновых рецепторов, либо вследствие блокады меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов селективными антагонистами, агути-родственным пептидом или антителами к внеклеточным участкам этих рецепторов приводит к СД2, и в этом случае СД2 будет иметь центральный генез (Balthasar et al., 2005; Nogueiras et al., 2007; Hofbauer et al., 2008; Peter et al., 2010). Поскольку в мозге серотонинергическая и дофаминергическая системы взаимодействуют с меланокортиновой системой и контролируют ее активность, опосредованно и эти системы могут быть вовлечены в развитие СД, как это доказано для сигнальных каскадов, реализуемых через СР 2С-подтипа, и предполагается для сигнальных каскадов, включающих в себя СР 1В-подтипа. Дофаминергическая и серотонинергическая системы мозга тесно связаны с инсулиновой и лептиновой системами, роль которых в развитии СД является общепризнанной. Вследствие этого дисфункции в контролируемых дофамином и серотонином сигнальных путях самым непосредственным образом влияют на чувствительность мозга и периферических тканей к инсулину и лептину и могут стать первопричиной СД (Van der Heide et al., 2005; Roseberry et al., 2007; Weng et al., 2007). Таким образом, изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе развития СД и его осложнений со стороны ЦНС, не только открывает новые перспективы для их лечения и ранней диагностики, но позволяет выявить корни этих заболеваний и идентифицировать сигнальные блоки и каскады, изменения функциональной активности которых являются пусковым механизмом для развития СД и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (2009—2011 гг.) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-04-00746).

#### Список литературы

- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Бондарева В. М., Гурьянов И. А., Власов Г. П., Перцева М. Н. 2006. Снижение функциональной активности G-белков, компонентов гормоночувствительной аденилатциклазной сигнальной системы, при экспериментальном диабете 2-го типа. Бюл. эксперим. биол. мед. 142 (12) : 641—645.
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Гурьянов И. А., Власов Г. П., Перцева М. Н. 2007а. 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. Технологии живых систем. 4 (5—6) : 96—108.
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2005. Молекулярные механизмы изменения чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы к биогенным аминам при стрептозотоциновом диабете. Бюл. эксперим. биол. мед. 140 (9) : 286—290.
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2007б. Нарушение передачи ингибирующего аденил-

- атциклазу гормонального сигнала в миокарде и мозге крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Цитология. 49 (6) : 442—450.
- Alkondon M., Pereira E. F., Eisenberg H. M., Albuquerque E. X.* 2000. Nicotinic receptor activation in human cerebral cortical interneurons: a mechanism for inhibition and disinhibition of neuronal networks. *J. Neurosci.* 20 : 66—75.
- Antony S., Peeyush Kumar T., Mathew J., Anju T. R., Paulose C. S.* 2010. Hypoglycemia induced changes in cholinergic receptor expression in the cerebellum of diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 17 : 7.
- Anu J., Peeyush Kumar T., Nandhu M. S., Paulose C. S.* 2010. Enhanced NMDA<sub>R1</sub>, NMDA<sub>2B</sub> and mGlu<sub>5</sub> receptors gene expression in the cerebellum of insulin induced hypoglycaemic and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 630 : 61—68.
- Bach A. G., Muhlbauer E., Peschke E.* 2010. Adrenoceptor expression and diurnal rhythms of melatonin and its precursors in the pineal gland of type 2 diabetic goto-kakizaki rats. *Endocrinology.* 151 : 2483—2493.
- Balakrishnan S., Mathew J., Antony S., Paulose C. S.* 2009. Muscarinic M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> receptors function in the brainstem of streptozotocin induced diabetic rats: their role in insulin secretion from the pancreatic islets as a function of age. *Eur. J. Pharmacol.* 608 : 14—22.
- Balthasar N., Dalgaard L. T., Lee C. E., Yu J., Funahashi H., Williams T., Ferreira M., Tang V., McGovern R. A., Kenny C. D.* 2005. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell.* 123 : 493—505.
- Bhattacharya S. K., Saraswati M.* 1991. Effect of intracerebroventricularly administered insulin on brain monoamines and acetylcholine in euglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 29 : 1095—1100.
- Blessels G. J., Smale S., Duis S. E., Kamal A., Gispen W. H.* 2001. The effect of  $\gamma$ -linolenic acid- $\alpha$ -lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *J. Neurol. Sci.* 182 : 99—106.
- 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.
- Bitar M. S., DeSouza E. B.* 1990. Diabetes-related changes in brain beta adrenoceptors in rats as assessed by quantitative autoradiography: relationship to hypothalamic norepinephrine metabolism and pituitary-gonadal hormone secretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 254 : 781—785.
- Carvelli L., Moron J. A., Kahlig K. M., Ferrer J. V., Sen N., Lechleiter J. D., Leeb-Lundberg L. M., Merrill G., Lafer E. M., Ballou L. M., Shippenberg T. S., Javitch J. A., Lin R. Z., Galli A.* 2002. PI 3-kinase regulation of dopamine uptake. *J. Neurochem.* 81 : 859—869.
- Chistyakova O. V., Bondareva V. M., Shipilov V. N., Sukhov I. B., Shpakov A. O.* 2011. A positive effect of intranasal insulin on spatial memory in rats with neonatal diabetes mellitus. *Endocrinol. Studies.* 1 : 67—75.
- Civantos Calzada B., Aleixandre de Artinano A.* 2001. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol. Res.* 44 : 195—208.
- Clodfelder-Miller B. J., Zmijewska A. A., Johnson G. V., Jope R. S.* 2006. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain *in vivo* after streptozotocin-induced insulin deficiency. *Diabetes.* 55 : 3320—3325.
- Cole A. R., Astell A., Green C., Sutherland C.* 2007. Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31 : 1046—1063.
- Dani J. A.* 2001. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol. Psychiatry.* 49 : 166—174.
- De la Monte S. M.* 2009. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 42 : 475—481.
- De la Monte S. M., Tong M., Nguyen V., Setshedi M., Longato L., Wands J. R.* 2010. Ceramide-mediated insulin resistance and impairment of cognitive-motor functions. *J. Alzheimers Dis.* 21 : 967—984.
- Garcia B. G., Wei Y., Moron J. A., Lin R. Z., Javitch J. A., Galli A.* 2005. Akt is essential for insulin modulation of amphetamine-induced human dopamine transporter cell-surface redistribution. *Mol. Pharmacol.* 68 : 102—109.
- Garris D. R.* 1990. Age- and diabetes-associated alterations in regional brain norepinephrine concentrations and adrenergic receptor populations in C57BL/KsJ mice. *Brain Res. Develop. Brain Res.* 51 : 161—166.
- Gautam D., Jeon J., Li J. H., Han S. J., Hamdan F. F., Cui Y., Lu H., Deng C., Gavrilova O., Wess J.* 2008. Metabolic roles of the M<sub>3</sub> muscarinic acetylcholine receptor studied with M3 receptor mutant mice: a review. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 28 : 93—108.
- 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.
- Gireesh G., Kaimal S. B., Kumar T. P., Paulose C. S.* 2008. Decreased muscarinic M<sub>1</sub> receptor gene expression in the hypothalamus, brainstem, and pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Neurosci. Res.* 86 : 947—953.
- Gireesh G., Kumar T. P., Mathew J., Paulose C.* 2009. Enhanced muscarinic M<sub>1</sub> receptor gene expression in the corpus striatum of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 16 : 38.
- Goodnick P. J.* 2001. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Annu. Clin. Psychiatry.* 13 : 31—41.
- Heisler L. K., Cowley M. A., Tecott L. H., Fan W., Low M. J., Smart J. L., Rubinstein M., Tatro J. B., Marcus J. N., Holstege H., Lee C. E., Cone R. D., Elmquist J. K.* 2002. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science.* 297 : 609—611.
- Herrera R., Manjarrez G., Hernandez J.* 2005. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan—5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Nutr. Neurosci.* 8 : 57—62.
- Herrera-Marquez R., Hernandez-Rodriguez J., Medina-Serrano J., Boyzo-Montes de Oca A., Manjarrez-Gutierrez G.* 2011. Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. *Metab. Brain Dis.* 26 : 29—35.
- 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.
- Jackson J., Paulose C. S.* 1999. Enhancement of [*m*-methoxy <sup>3</sup>H]MDL100907 binding to 5HT<sub>2A</sub> receptors in cerebral cortex and brain stem of streptozotocin induced diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.* 199 : 81—85.
- Kerr J. L., Timpe E. M., Petkewicz K. A.* 2010. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* 44 : 1777—1785.
- Kojima S., Asakawa A., Amitani H., Sakoguchi T., Ueno N., Inui A., Kalra S. P.* 2009. Central leptin gene therapy, a substitute for insulin therapy to ameliorate hyperglycemia and hyperphagia, and promote survival in insulin-deficient diabetic mice. *Peptides.* 30 : 962—966.
- Kumar T. P., Antony S., Gireesh G., George N., Paulose C. S.* 2010. Curcumin modulates dopaminergic receptor, CREB and phospholipase C gene expression in the cerebral cortex and cerebellum of streptozotocin induced diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 17 : 43.
- Kuo D. Y.* 2006. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) and the attenuation of hyperphagia in streptozotocin diabetic rats treated with dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> agonists. *Br. J. Pharmacol.* 48 : 640—647.
- Li J. X., France C. P.* 2008. Food restriction and streptozotocin treatment decrease 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated behavioral effects in rats. *Behav. Pharmacol.* 19 : 292—297.
- Li M. D., Kane J. K., Konu O.* 2003. Nicotine, body weight and potential implications in the treatment of obesity. *Curr. Top. Med. Chem.* 3 : 899—919.
- Lozovsky D., Saller C. F., Kopin I. J.* 1981. Dopamine receptor binding is increased in diabetic rats. *Science.* 214 : 1031—1033.
- Luo S., Luo J., Cincotta A. H.* 2000. Association of the antidiabetic effects of bromocriptine with a shift in the daily rhythm of



monoamine metabolism within the suprachiasmatic nuclei of the Syrian hamster. *Chronobiol. Int.* 17 : 155—172.

Lustman P. J., Clouse R. E. 2005. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J. Diabetes Complications.* 19 : 113—122.

Mackenzie R. G., Trulson M. E. 1978. Effects of insulin and streptozotocin-induced diabetes on brain tryptophan and serotonin metabolism in rats. *J. Neurochem.* 30 : 205—211.

Magnoni M. S., Kobayashi H., Trezzi E., Catapano A., Spano P. F., Trabucchi M. 1984.  $\beta$ -Adrenergic receptors in brain microvessels of diabetic rats. *Life Sci.* 34 : 1095—1100.

Manjarrez G., Herrera R., Leon M., Hernandez R. J. 2006. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Diabetes Care.* 29 : 73—77.

Mooradian A. D., Scarpace P. J. 1992.  $\alpha$ -adrenergic receptor activity of cerebral microvessels in experimental diabetes mellitus. *Brain Res.* 583 : 155—160.

Nogueiras R., Wiedmer P., Perez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Keogh J. M., Sutton G. M., Pfluger P. T., Castaneda T. R., Neschén S., Hofmann S. M. 2007. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* 117 : 3475—3488.

Nonogaki K., Ohba Y., Sumii M., Oka Y. 2008. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT<sub>2C</sub> receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372 : 186—190.

Padayatti P. S., Paulose C. S. 1999.  $\alpha_2$  adrenergic and high affinity serotonergic receptor changes in the brain stem of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 65 : 403—414.

Peeyush K. T., Savitha B., Sherin A., Anju T. R., Jes P., Paulose C. S. 2010. Cholinergic, dopaminergic and insulin receptors gene expression in the cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats: functional regulation with Vitamin D<sub>3</sub> supplementation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 95 : 216—222.

Peeyush Kumar T., Antony S., Soman S., Kuruvilla K. P., George N., Paulose C. S. 2011. Role of curcumin in the prevention of cholinergic mediated cortical dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 331 : 1—10.

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.

Picciotto M. R., Caldarone B. J., King S. L., Zachariou V. 2000. Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology.* 22 : 451—465.

Pijl H., Edo A. M. 2002. Modulation of monoaminergic neural circuits: potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Treat. Endocrinol.* 1 : 71—78.

Porter A. C., Bymaster F. P., DeLapp N. W., Yamada M., Wess J., Hamilton S. E., Nathanson N. M., Felder C. C. 2002. M<sub>1</sub> muscarinic receptor signaling in mouse hippocampus and cortex. *Brain Res.* 944 : 82—89.

Pytlak M., Vargová V., Mechirova V., Felsoci M. 2011. Serotonin receptors — from molecular biology to clinical applications. *Physiol. Res.* 60 : 15—25.

Roseberry A. G., Painter T., Mark G. P., Williams J. T. 2007. Decreased vesicular somatodendritic dopamine stores in leptin-deficient mice. *J. Neurosci.* 27 : 7021—7027.

Sandrini M., Vitale G., Vergoni A. V., Ottani A., Bertolini A. 1997. Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor in rat brain. *Life Sci.* 60 : 1393—1397.

Savitha B., Joseph B., Peeyush Kumar T., Paulose C. S. 2010. Acetylcholine and muscarinic receptor function in cerebral cortex of diabetic young and old male Wistar rats and the role of muscarinic receptors in calcium release from pancreatic islets. *Biogerontology.* 11 : 151—166.

Scranton R., Cincotta A. 2010. Bromocriptine—unique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Expert. Opin. Pharmacother.* 11 : 269—279.

Scranton R. E., Gaziano J. M., Rutty D., Ezrokhi M., Cincotta A. 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr. Disord.* 7 : 3.

Shankar P. N., Joseph A., Paulose C. S. 2007. Decreased [<sup>3</sup>H] YM-09151-2 binding to dopamine D<sub>2</sub> receptors in the hypothalamus, brainstem and pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 557 : 99—105.

Sherin A., Peeyush K. T., Najil G., Nandhu M. S., Jayanarayanan S., Jes P., Paulose C. S. 2011. The effects of abnormalities of glucose homeostasis on the expression and binding of muscarinic receptors in cerebral cortex of rats. *Eur. J. Pharmacol.* 651 : 128—136.

Shpakov A., Chistyakova O., Derkach K., Bondareva V. 2011. Hormonal signaling systems of the brain in diabetes mellitus. In: *Neurodegenerative diseases — processes, prevention, protection and monitoring* (ed. by R. C.-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. 2012. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes. *Central Eur. J. Biol.* 7 : 33—47.

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.

Sumiyoshi T., Ichikawa J., Meltzer H. Y. 1997. The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine<sub>2</sub>, serotonin<sub>1A</sub> and serotonin<sub>2A</sub> receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 16 : 183—190.

Takeda S., Sato N., Rakugi H., Morishita R. 2011. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease:  $\beta$ -amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Mol. Biosyst.* 7 : 1822—1827.

Tomiya M., Furusawa K., Kamijo M., Kimura T., Matsunaga M., Baba M. 2005. Upregulation of mRNAs coding for AMPA and NMDA receptor subunits and metabotropic glutamate receptors in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of diabetes mellitus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 20 : 275—281.

Trulson M. E., Himmel C. D. 1983. Decreased brain dopamine synthesis rate and increased [<sup>3</sup>H] spiperidol binding in streptozotocin-diabetic rats. *J. Neurochem.* 40 : 1456—1459.

Tully K., Bolshakov V. Y. 2010. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Mol. Brain.* 3 : 15.

Undieh A. S. 2010. Pharmacology of signaling induced by dopamine D<sub>1</sub>-like receptor activation. *Pharmacol. Ther.* 128 : 37—60.

Van der Heide L. P., Kamal A., Artola A., Gispen W. H., Ramakers G. M. 2005. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-D-aspartate receptor and phosphatidylinositol-3-kinase-dependent manner. *J. Neurochem.* 94 : 1158—1166.

Van Tilburg M. A., McCaskill C. C., Lane J. D., Edwards C. L., Bethel A., Feinglos M. N., Surwit R. S. 2001. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosomatic Medicine.* 63 : 551—555.

Weng Z., Signore A. P., Gao Y., Wang S., Zhang F., Hastings T., Yin X. M., Chen J. 2007. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Biol. Chem.* 282 : 34 479—34 491.

Yamada M., Miyakawa T., Duttaroy A., Yamanaka A., Moriguchi T., Makita R., Ogawa M., Chou C. J., Xia B., Crawley J. N. 2001. Mice lacking the M<sub>3</sub> muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature.* 410 : 207—212.

Yamato T., Misumi Y., Yamasaki S., Kino M., Aomine M. 2004. Diabetes mellitus decreases hippocampal release of neurotransmitters: an *in vivo* microdialysis study of awake, freely moving rats. *Diabet. Nutr. Metab.* 17 : 128—136.

Yuan X., Yamada K., Ishiyama-Shigemoto S., Koyama W., Nonaka K. 2000. Identification of polymorphic loci in the promoter

region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 43 : 373—376.

Zhou L., Sutton G. M., Rochford J. J., Semple R. K., Lam D. D., Oksanen L. J., Thornton-Jones Z. D., Clifton P. G., Yueh C. Y., Evans M. L., McCrimmon R. J., Elmquist J. K., But-

ler A. A., Heisler L. K. 2007. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways. *Cell. Metab.* 6 : 398—405.

Поступила 1 II 2012

#### THE FUNCTIONAL STATE OF BIOGENIC AMINES- AND ACETYLCHOLINE-REGULATED SIGNALING SYSTEMS OF THE BRAIN IN DIABETES MELLITUS

A. O. Shpakov

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

The role of hormonal signaling systems in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus (DM) and the neurodegenerative diseases induced by them is currently poorly understood. It is generally accepted that the main causes of diabetes of types 1 and 2 and their CNS complications are disturbances in signaling systems regulated by insulin, leptin and glutamate. However, in recent years, there are many evidences in favor of participation of the brain signaling systems regulated by biogenic amines and cholinergic receptor agonists in the development of these diseases. The alterations in the expression and functional activity of signal proteins, the components of these systems, as well as the disturbances of the biosynthesis, transport and degradation of signal molecules for their regulation contribute significantly to the pathological processes in the brain in DM, and in some cases themselves are a trigger for the development of this disease. The main factors that cause dysfunctions of dopaminergic, serotonergic, adrenergic and cholinergic systems of the brain in DM are hyperglycemia and insulin resistance, and hypoglycemia that occurs as a result of inadequate insulin therapy. This review is devoted to the functional state of the brain signaling systems regulated by biogenic amines and cholinergic agonists in DM, as well as the relationship between the changes in these systems and the development of neurodegenerative processes in the diabetic brain.

**Key words:** adenylyl cyclase, acetylcholine receptors, biogenic amine, hyperglycemia, diabetes mellitus, dopamine, dopamine receptor, brain, serotonin, serotonin receptor.