

## СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА, РЕГУЛИРУЕМЫЕ ИНСУЛИНОМ, ИФР-1 И ЛЕПТИНОМ, В УСЛОВИЯХ ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

© А. О. Шпак

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург,  
e-mail: alex\_shpakov@list.ru*

Одним из важнейших факторов, ведущих к развитию преддиабета и сахарного диабета 2-го типа (СД2), являются нарушения в гормональных сигнальных системах мозга, регулируемых инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) и лептином. Причинами этих нарушений являются изменения окислительно-восстановительного баланса и липидного обмена, ведущие к липотоксичности и стрессу эндоплазматического ретикулума в нейрональных клетках, а также дисфункции в нейромедиаторных системах мозга, функционально связанных с инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальными системами. Идентификация молекулярных нарушений в инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой системах мозга в условиях преддиабета и СД2 может быть использована для ранней диагностики этих заболеваний, а также для разработки новых стратегий для превентивного лечения СД2 на стадии преддиабета. В обзоре проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся изменений в инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных системах мозга в условиях преддиабета и СД2 и их роли в этиологии и патогенезе СД2, а также обсуждаются подходы, направленные на восстановление функциональной активности этих систем.

**Ключевые слова:** гипоталамус, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, лептин, мозг, рецептор инсулина, сахарный диабет.

**Принятые сокращения:** ИР — инсулиновый рецептор, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ИФР1Р — рецептор инсулиноподобного фактора роста-1, ИФРСБ — ИФР-связывающий белок, МСГ — меланоцитстимулирующий гормон, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, СЭР — стресс эндоплазматического ретикулума, IRS1 и IRS2 — инсулин-рецепторные субстраты 1-го и 2-го типов, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа.

В настоящее время в мире не менее 30—40 % населения имеют избыточную массу тела и другие метаболические расстройства. При отсутствии адекватной терапии они сначала переходят в стадию преддиабета, для которого характерно снижение чувствительности тканей к инсулину, и далее, при неблагоприятном сценарии, в явный сахарный диабет 2-го типа (СД2), который характеризуется широким спектром осложнений со стороны сердечно-сосудистой, выделительной, нервной, эндокринной и других систем организма. Одним из перспективных и многообещающих подходов для предотвращения развития явного СД2 является его превентивное лечение на стадии преддиабета и раннего СД2, когда нарушения в организме, вызванные нарастающей инсулиновой резистентностью, дислипидемией и окислительным стрессом, еще обратимы. В то же время до сих пор основное внимание уделяют лечению уже развившегося заболевания, для которого характерна тяжелая симптоматика. При этом коррекция метаболических и функциональных нарушений, возникающих на стадии преддиабета и раннего СД2, обычно не уделяют должного внимания.

Общепринятой является точка зрения о том, что определяющую роль в этиологии и патогенезе преддиабета и СД2 играют инсулиновая резистентность, окислитель-

ный стресс, дислипидемия, липотоксичность. Однако в последние годы накапливается все больше свидетельств того, что важную роль здесь играют гормональные факторы (Shpakov, Derkach, 2013). Поскольку нарушения в гормональных сигнальных системах выявляются на стадии преддиабета и раннего СД2, их коррекцию можно рассматривать как один из путей превентивного лечения и профилактики СД2. В полной мере это относится к гормональным сигнальным системам мозга, которые регулируются инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), лептином, нейропептидами, моноаминами и нейротрофическими факторами (Cole et al., 2007; de la Monte, 2009; de la Monte et al., 2010; Shpakov et al., 2011; Shpakov, 2012). Ключевую роль здесь играют изменения в гормональном статусе гипоталамуса, сигнальные системы которого участвуют в регуляции всей гормональной сети мозга и через нее вовлечены в контроль углеводного и жирового обменов в периферических органах и тканях (Obici et al., 2002b; Gelling et al., 2006; Morton, 2007; Purkayastha et al., 2011; Meek, Morton, 2012; Abraham et al., 2013).

Нарушения функциональной активности гормональных сигнальных систем мозга обусловлены многими причинами, среди которых снижение уровня гормонов и ней-

ромедиаторов, нарушение их транспорта и процессинга в нейрональных клетках, изменение экспрессии и функциональной активности сигнальных белков — компонентов этих систем. Возникнув в одном сигнальном каскаде, такие нарушения охватывают всю сеть сигнальных систем мозга, что ведет к изменению центральной регуляции функций периферических тканей, снижению их чувствительности к инсулину и другим гормонам, формированию преддиабетического симптомокомплекса (Shpakov, 2012). Своевременное, на стадии преддиабета, восстановление функций сигнальных систем мозга способно нормализовать центральную регуляцию периферического метаболизма и предотвратить переход преддиабета в явный СД2. Однако для разработки эффективных подходов, позволяющих восстановить центральную регуляцию на стадии преддиабета, необходимо идентифицировать нарушения в сигнальных системах мозга, возникающие на ранних стадиях диабетической патологии, а также выяснить молекулярные причины и патогенетические последствия таких нарушений. Наибольший интерес в этом отношении представляют сигнальные системы мозга, регулируемые инсулином, ИФР-1 и лептином, которые играют исключительно важную роль в контроле эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма, регуляции углеводного и липидного обменов, центральной и периферической инсулиновой резистентности. Функциональному состоянию этих систем и нарушениям в них на стадии преддиабета и СД2 и будет посвящен настоящий обзор.

### **Причины нарушений гормональной регуляции в мозге в условиях диабетической патологии**

Причины, которые ведут к нарушению функциональной активности сигнальных систем, регулируемых инсулином, ИФР-1 и лептином, условно можно разделить на две группы. Первая из них включает в себя метаболические нарушения, дислипидемию и окислительный стресс, являющиеся следствием инсулиновой резистентности и гипергликемии, в то время как вторая связана с нарушением функционирования нейромедиаторных систем мозга, регулируемых моноaminaми и нейропептидами, которые вовлечены в контроль инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных систем мозга. Наибольшее значение имеют изменения и нарушения, возникающие в гипоталамических нейронах, которые играют ключевую роль в интегрировании сигналов в ЦНС и обеспечении взаимодействия между нейрональной сетью мозга и сигналами, поступающими с периферии (Sahu, 2011; Williams et al., 2011).

Одним из важнейших факторов, вызывающих нарушения функциональной активности сигнальных систем в гипоталамических нейронах в условиях преддиабета и СД2, являются нарушения липидного обмена (Martinez de Morentin et al., 2010). Эктопическое накопление липидов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, печени, сердце, скелетных мышцах, почках и других органах в условиях ожирения и метаболического синдрома ведет к липотоксичности, что в дальнейшем вызывает сильно выраженную инсулиновую резистентность, атерогенную дислипидемию и гиперинсулинемию. В конечном итоге, липотоксичность является триггером преддиабета, явного СД2 и его осложнений — сердечно-сосудистых заболеваний,

жировой дистрофии печени и диабетической нефропатии. Функцию защиты периферических тканей от эктопического накопления липидов выполняют лептин и другие адипокины (Minocci et al., 2000; Yadav et al., 2011). Нарушение метаболизма липидов и накопление их производных, негативно влияющих на биохимические процессы, происходят также и в различных отделах мозга, что приводит к центральной липотоксичности и вызывает нарушения функциональной активности нейрональных клеток. Наибольшее значение имеет поражение гипоталамических нейронов, которые являются основными сенсорами циркулирующих в крови глюкозы и липидов и осуществляют модуляцию энергетического гомеостаза в ЦНС и периферических органах и тканях. Липотоксичность в гипоталамусе и других отделах мозга также может быть результатом нарушения модулирующего влияния регуляторных пептидов и ростовых факторов на функциональную активность метаболических путей эндогенных жирных кислот и липидов. Важнейшими компонентами этих путей в гипоталамических нейронах являются ферменты — АМФ-активируемая протеинкиназа и синтаза жирных кислот, а также промежуточные продукты биохимических превращений — малонил-коэнзим А и коэнзим А, соединенный с длинноцепочечными жирнокислотными радикалами (Martinez de Morentin et al., 2010).

Липотоксичность в ЦНС приводит к развитию стресса эндоплазматического ретикулума (СЭР), для которого характерны нарушения процесса конформационного созревания белков в эндоплазматическом ретикулуме, снижение их функциональной активности, а также изменения в экспрессии большого числа генов. Важную роль в развитии СЭР играет повышение содержания гомоцистеина в плазме крови вследствие нарушения окислительно-восстановительного баланса и повреждения эндотелиальных клеток в условиях умеренной гипергликемии и дислипидемии, которые наблюдаются в условиях ожирения, метаболического синдрома и преддиабета. Роль СЭР в развитии сильно выраженной инсулиновой резистентности и нарушений углеводного обмена, характерных для СД2, была продемонстрирована для чувствительных к инсулину периферических тканей и панкреатических  $\beta$ -клеток (Ozcan et al., 2004; Huang et al., 2007; Wang et al., 2009). В дальнейшем было показано, что избыточное потребление пищи приводит к развитию хронического СЭР в гипоталамусе и вызывает снижение чувствительности мозга и периферических тканей к инсулину и лептину, что характерно для преддиабетических состояний (Zhang et al., 2008; Ozcan et al., 2009). Доказательством в пользу взаимосвязи между СЭР в гипоталамусе и развитием инсулиновой резистентности являются результаты, полученные с помощью фармакологической модели СЭР, вызванной интрацеребральным введением мышам тапсигаргина, специфического ингибитора  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы мембраны эндоплазматического ретикулума (Purkayastha et al., 2011). Даже кратковременный, в течение 3 сут, СЭР в гипоталамических нейронах вызывал нарушение толерантности к глюкозе, системную инсулиновую резистентность и повышение артериального давления. Ингибирование фактора NF- $\kappa$ B, который вовлечен в молекулярные механизмы развития СЭР, и обработка животных таурурсодезоксихолевой кислотой — мощным ингибитором СЭР — полностью предотвращали негативное влияние тапсигаргина на функции нейрональных клеток (Purkayastha et al., 2011). Липотоксичность и СЭР вызывают на-

рушения в различных звеньях инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных систем в гипоталамических нейронах, многие из которых являются общими и приводят к системной резистентности к пептидам инсулинового семейства и лептину.

К изменению функциональной активности инсулиновой и лептиновой сигнальных систем мозга могут также приводить гормональные нарушения, возникающие в других центральных сигнальных системах, в первую очередь в меланокортиновой, серотонинергической и дофаминергической (Lustman, Clouse, 2005; Nogueiras et al., 2007; Zhou et al., 2007; Шпаков, 2012; Шпаков, Деркач, 2012; Shpakov et al., 2012a, 2012b; Garber et al., 2013). Здесь правомерно говорить о центральном генезе преддиабета и СД2. В основе этого лежат тесные взаимосвязи между нейромедиаторными системами мозга, нарушения в одной или нескольких из которых по «принципу домино» приводят к запуску компенсаторных механизмов в других системах, что спустя определенное время вызывает дезинтеграцию всей гормональной сети мозга. Ключевую роль здесь играют компенсаторные изменения функциональной активности сигнальных белков или их каскадов, которые являются общими компонентами сигнальных систем, регулируемых различными гормонами и нейромедиаторами (Shpakov et al., 2011; Shpakov, 2012).

### Функциональное состояние инсулиновой и ИФР-1 сигнальных систем мозга в условиях преддиабета и СД2

Традиционно первостепенное значение в этиологии и патогенезе преддиабета и СД2 отводится функциональному состоянию инсулиновой сигнальной системы. Не является исключением и инсулиновая сигнальная система мозга, которая вовлечена в регуляцию фундаментальных клеточных процессов в нейрональных клетках и через центральные механизмы контролирует метаболические и ростовые процессы на периферии, в том числе чувствительность тканей к инсулину. Нарушения в инсулиновой сигнальной системе мозга, вызывающие резистентность нейрональных клеток к инсулину, выявляются не только при метаболическом синдроме, преддиабете и СД2, но и являются одной из ключевых причин болезни Альцгеймера, рассматриваемой как СД 3-го типа, и других нейродегенеративных заболеваний (de la Monte, 2010; de la Monte, Tong, 2014).

Показано, что в тканях мозга имеются функционально активные инсулиновые рецепторы (ИР) (Boura-Halfon, Zick, 2009). Инсулин, синтезируемый в основном  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, легко проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер, связывается там с ИР, стимулирует их тирозинкиназную активность и вызывает фосфорилирование белков — инсулинорецепторных субстратов 1-го и 2-го типов (IRS1 и IRS2) (рис. 1). Это приводит к активации нижележащих эффекторных белков, которые вовлечены в контроль функциональной активности зависимых от инсулина транскрипционных факторов, ответственных за рост, дифференцирование, апоптоз и другие фундаментальные клеточные процессы. Сходный механизм действия установлен и для ИФР-1, который, так же как и инсулин, относится к пептидам инсулинового семейства. ИФР-1 синтезируется в печени и мозге и осуществляет свои регуляторные эффекты на нейрональные и глиальные клетки

через наделенные тирозинкиназной активностью рецепторы ИФР-1 (ИФР1Р). ИР и ИФР1Р локализованы во многих отделах мозга с наибольшей их плотностью в обонятельных луковицах, гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга, что указывает на ключевую роль инсулина и ИФР-1 в контроле энергетического гомеостаза, регуляции нейрогенеза и синаптогенеза. Сигнальные системы мозга, регулируемые инсулином и ИФР-1, имеют много общих звеньев и тесно взаимодействуют с другими нейромедиаторными системами. Вследствие этого инсулин и ИФР-1 опосредованно участвуют в контроле пищевого поведения, памяти, обучения, депрессивных состояний и терморегуляции, в регуляцию которых вовлечено множество других гормонов и ростовых факторов. Оказывая влияние на гипоталамические нейроны, инсулин и ИФР-1 контролируют все основные звенья эндокринной системы и регулируемые через нее биохимические и физиологические процессы (D'Ercole et al., 2002; Bondy, Cheng, 2004; Gerozissis, 2008).

Одним из важнейших сигнальных каскадов, регулируемых инсулином и ИФР-1, является 3-фосфоинозитидный путь, включающий в себя функционально сопряженную с IRS-белками p110/p85-гетеродимерную фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), катализирующую образование вторичных посредников фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, и две серин/треониновые протеинкиназы — 3-фосфоинозитидзависимую киназу-1 и протеинкиназу В (АКТ-киназу). Вызываемая инсулином активация АКТ-киназы приводит к транслокации инсулинзависимого транспортера GLUT4 в плазматическую мембрану и вызывает активацию захвата глюкозы клетками. АКТ-киназа также контролирует активность киназы-3 гликогенсинтетазы, которая регулирует синтез свободных жирных кислот и гликогена, ингибирует апоптоз, стимулирует выживаемость клеток через посредство фосфорилирования белков BAD (BCL2 Antagonist of Cell Death) и FKHL1 (ForkHead-Related Family of Mammalian Transcription Factor-1). Наряду с этим АКТ-киназа активирует протеинкиназу mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), что приводит к фосфорилированию рибосомальной S6-киназы и лежит в основе регуляции трансляции множества классов мРНК (рис. 1). Показано, что мишенью АКТ-киназы является белок FBP-1 (forkhead-box protein-1), негативный регулятор инсулинового сигналинга, активация которого вызывает усиление потребления пищи и ожирение (Kitamura et al., 2006).

В отличие от СД 1-го типа, для которого характерны дефицит инсулина и снижение концентрации ИФР-1 в мозге, в условиях преддиабета и СД2 существенных изменений уровня этих гормонов не было выявлено (Clauson et al., 1998; Varendijk et al., 2012). Снижение концентрации биодоступного (свободного) ИФР-1 наблюдали при длительно текущем СД2 и в условиях неадекватного гликемического контроля, причем причиной этого являлось не снижение общего ИФР-1, а двукратное повышение концентрации ИФР-связывающего белка 1-го типа (ИФРСБ1) (Clauson et al., 1998; Akturk et al., 2007). Интересно проследить динамику изменения концентрации ИФРСБ1 на различных стадиях развития инсулиновой резистентности и связанных с этим метаболических расстройств. Так, у пациентов с ожирением, у которых отмечали лишь незначительное снижение чувствительности тканей к инсулину, уровень общего ИФР-1 заметно не менялся, в то время как концентрация свободного ИФР-1

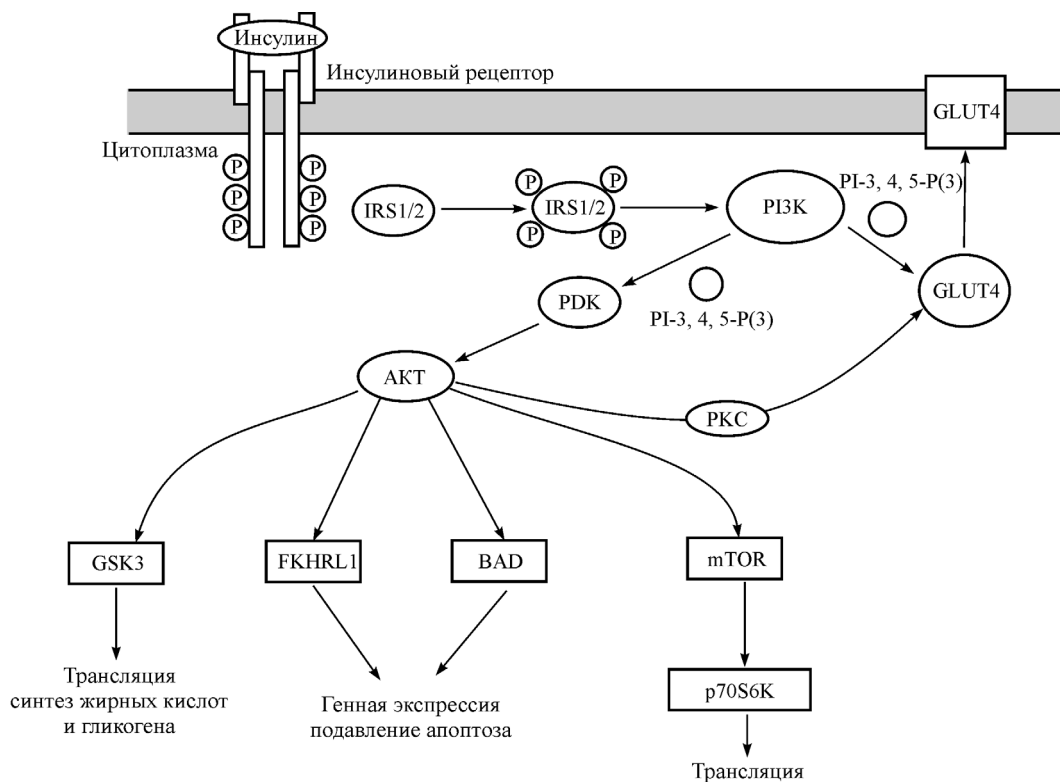


Рис. 1. 1,3-фосфоинозитидные пути, регулируемые инсулином.

IRS1/2 — инсулинорецепторные субстраты 1-го и 2-го типов, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, PI-3,4,5-P<sub>3</sub> — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, GLUT4 — инсулинзависимый глюкозный транспортер 4-го типа, PDK — фосфоинозитолзависимая протеинкиназа, AKT — протеинкиназа В (АКТ-киназа), PKC — протеинкиназа С, GSK3 — киназа-3 гликогенсинтазы, FKHL1 — транскрипционный фактор-1 семейства Forkhead (ForkHead-Related Family of Mammalian Transcription Factor-1), BAD — антагонист BCL2 в клеточной гибели (BCL2 Antagonist of Cell Death), mTOR — серин/треониновая протеинкиназа (mammalian Target Of Rapamycin), p70S6K — p70-рибосомальная S6-киназа.

немного повышалась вследствие снижения уровня ИФРСБ1. В дальнейшем при усилении инсулиновой резистентности и развитии преддиабета, а впоследствии и явного СД2 концентрация ИФРСБ1 повышалась, что приводило к снижению уровня свободного ИФР-1 (Frystyk et al., 1999). Причиной снижения концентрации свободного ИФР-1 может быть также повышение уровня ИФРСБ3, на что указывает отчетливо выраженное снижение соотношения ИФР-1/ИФРСБ3 у пациентов с СД2 (Cortizo et al., 1998). Предполагается, что повышение уровня различных форм ИФРСБ связано с усилением неэнзиматического гликозилирования этих белков в условиях умеренной гипергликемии, которая характерна для преддиабета и СД2.

Повышение уровня ИФРСБ1 в условиях преддиабета положительно коррелирует с развитием инсулиновой резистентности в ЦНС и периферических тканях и может быть использовано в качестве чувствительного маркера для идентификации пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сниженной инсулиновой чувствительностью, предшествующих развитию явного СД2 (Lopez-Vermejo et al., 2006; Ruan, Lai, 2010). Имеются основания полагать, что повышение концентрации общего пула ИФРСБ является одной из причин неврологических нарушений и нейродегенеративных изменений, возникающих в условиях преддиабета и СД2, тем более что снижение соотношения ИФР-1/ИФРСБ характерно для болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, которые часто встречаются у диабетических пациентов (Zhu et al., 2005). Таким образом, снижение концентрации свободно-

го ИФР-1 в условиях преддиабета и раннего СД2 может быть одним из факторов, вызывающих ослабление функциональной активности ИФР-1-зависимых сигнальных путей в мозге. Однако общепринятой является точка зрения о том, что основными причинами снижения активности ИФР-1 сигнальной системы при этих патологиях, как и в случае инсулиновой сигнальной системы, являются нарушения функциональной активности их рецепторных и эффекторных компонентов.

У мышей, лишенных ИР в нейрональных клетках (neuron-specific IR knockout, NIRKO), наблюдается гиперфагия и развивается зависимое от диеты преддиабетическое состояние, которое характеризуется повышением массы тела, развитием умеренной резистентности к инсулину, гипергликемией, повышением концентрации инсулина, лептина и триглицеридов (Bruning et al., 2000; Koch et al., 2008). Гиперфагию и увеличение массы тела вызывает и подавление экспрессии гена, кодирующего ИР, в отдельных ядрах гипоталамуса мышей (Obici et al., 2002a). Эти данные указывают на ключевую роль инсулина мозга в регуляции функций жировой ткани и продукции глюкозы печенью. У самцов мышей, нокаутных по гену ИР в нейрональных клетках, нарушается сперматогенез и снижается фертильность, в то время как у самок со сходной мутацией нарушается процесс созревания фолликулярных клеток яичников. Снижение репродуктивной функции является следствием ослабления секреции рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона гипоталамическими нейронами в условиях нарушенного инсулинового сигналинга. Восстановление функциональной активности ИР у

нокаутных мышей приводит к нормализации энергетического гомеостаза, предотвращает развитие преддиабетического состояния и частично восстанавливает их репродуктивные функции (Okamoto et al., 2004). Экспрессия гена ИР в мозге мышей, нокаутных сразу по двум генам — ИР и глюкозного транспортера GLUT4, повышает их выживаемость и улучшает показатели энергетического обмена, но в полной мере не устраняет характерные черты преддиабета, что связано с отсутствием у животных функционально активного GLUT4, обеспечивающего захват глюкозы клетками (Lin, Accili, 2011). В мозге NIRKO-мышей отсутствует стимуляция инсулином PI3K, в значительной степени подавлено фосфорилирование АКТ-киназы и киназы-3 $\beta$  гликогенсинтетазы, результатом чего является усиление фосфорилирования ассоциированного с микротрубочками Тау-белка по сайтам, которые связаны с нейродегенеративными изменениями в мозге (Koch et al., 2008). Предполагается, что сайт-специфичное фосфорилирование Тау-белка является одним из механизмов, который связывает характерные для преддиабета и СД2 резистентность к инсулину и нарушения инсулинового сигналинга с развитием нейродегенеративных заболеваний (Schubert et al., 2004).

В мозге грызунов с негенетическими моделями преддиабета и СД2, которые вызывали высокожировую диету и потреблением значительных количеств глюкозы и фруктозы, достоверных изменений экспрессии и связывающих характеристик ИР в сравнении со здоровыми животными выявлено не было (Li et al., 2007). Поскольку инсулиновый сигналинг в мозге у них был ослаблен, нарушения, как можно полагать, локализованы в других блоках инсулиновой сигнальной системы. При этом отмечали заметное снижение экспрессии и функциональной активности ИФР1Р, что свидетельствует об ослаблении ИФР-1 сигнальной системы в мозге диабетических крыс (Li et al., 2007). Следует отметить, что негенетические модели преддиабета и СД2 более близки соответствующим заболеваниям человека.

Информация в отношении функционального состояния IRS-белков в мозге в условиях преддиабета и СД2 ограничена. IRS-белки являются ключевым звеном сигнальной трансдукции, поскольку они не только осуществляют функциональное сопряжение между компонентами инсулиновой и ИФР-1 сигнальных систем, но и опосредуют cross-talk между сигнальными системами мозга, регулируемые различными гормонами и нейромедиаторами. Снижение функциональной активности IRS-белков или их выключение приводит к развитию инсулиновой резистентности, гиперфагии, нарушениям углеводного и липидного обмена и в конечном итоге — к преддиабету и СД2 (Lee, White, 2004). Делеция гена *irs2* в некоторых отделах мозга мышей, в том числе в ядрах гипоталамуса, вызывает повышение аппетита, увеличение жировой и мышечной массы, ускоряет линейный рост и приводит к инсулиновой резистентности. Уже в возрасте 6—10 мес у мышей, нокаутных по гену *irs2*, выявлялись признаки СД2 (Lin et al., 2004). Следует отметить, что мутантные мыши имели существенно меньшие размеры мозга вследствие снижения пролиферативной активности нейронных клеток, которая регулируется через IRS2-зависимые сигнальные пути. В гиппокампе IRS2-дефицитных мышей отмечали высокую плотность нейрофибрилярных клубков, содержащих фосфорилированные формы Тау-белка, что характерно для нейродегенеративных заболеваний, в том числе для болезни Альцгеймера (Schu-

bert et al., 2003). Причина этого состоит в снижении нейропротекторного действия инсулина и ИФР-1 на структуры мозга, осуществляемого через IRS2. Имеются данные о том, что у пациентов с микроцефалией часто обнаруживаются повреждения в дистальной части хромосомы 13 (13q) вблизи гена *irs2* между микросателлитами D13S285 и D13S1295, а более дистальные делеции между микросателлитами D13S274 и D13S1311 выявляются у пациентов с сочетанными микроцефалией и дефектами формирования нервной трубки (Luo et al., 2000). Это указывает на важную роль IRS2 и инсулиновых сигнальных каскадов в регуляции роста и дифференцирования нейронных клеток в мозге человека.

Ослабление нижележащих сигнальных каскадов, в первую очередь PI3K и функционально связанной с ней АКТ-киназы, также вносит значительный вклад в развитие СД2 и нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с инсулиновой резистентностью (O'Neill, 2013). Однако прямых экспериментальных доказательств в пользу снижения активности компонентов 3-фосфоинозитидного пути в мозге при преддиабете и СД2 в настоящее время не получено.

В то же время имеются косвенные данные о взаимосвязи между нарушениями в этом пути и развитием инсулиновой резистентности, преддиабета и СД2. Показано, что регуляция мелатонином углеводного гомеостаза включает в себя его специфичное связывание с мелатониновыми рецепторами супрахиазмального ядра гипоталамуса, отвечающего за генерацию циркадных ритмов, с последующей активацией ИР, IRS1 и зависимых от них компонентов 3-фосфоинозитидного пути (Anhe et al., 2004). Нарушение мелатонинового сигналинга с помощью антагонистов мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов или при интрацеребральном введении ингибитора PI3K приводило к снятию ингибирующего влияния мелатонина на глюконеогенез в печени и вызывало повышение резистентности тканей к инсулину (Faria et al., 2013). В обоих случаях отмечали снижение фосфорилирования АКТ-киназы в гипоталамусе экспериментальных животных. Введение мелатонина, напротив, в значительной степени повышало фосфорилирование этого фермента. Следует отметить, что снижение уровня мелатонина отмечено у значительной части пациентов с преддиабетическими состояниями и СД2 (Srinivasan et al., 2013). Более того, удаление у крыс шишковидной железы, продуцирующей мелатонин, приводит к усилению глюконеогенеза и быстрому развитию инсулиновой резистентности печени, следствием чего является развитие преддиабета (Nogueira et al., 2011). Полученные данные указывают на тесную взаимосвязь между нарушениями циркадного ритма и развитием инсулиновой резистентности, в основе чего лежит ослабление мелатониновых сигнальных путей в гипоталамусе, регулирующих функциональную активность PI3K, и зависимых от нее эффекторных белков и транскрипционных факторов (Lucassen et al., 2012).

Одним из подходов, направленных на восстановление инсулиновой сигнальной системы мозга в условиях преддиабета и СД2, является повышение уровня инсулина в мозге вследствие его интрацеребрального или интраназального способа введения, причем с точки зрения клинической практики интраназальное введение более предпочтительно (Subramanian, John, 2012; de la Monte, 2013; Novak et al., 2014). Нами при длительном лечении крыс с неонатальной моделью СД2 с помощью интраназального инсулина (суточная доза 0.48 ЕД на крысу) было показа-

но, что уже на начальных, преддиабетических, стадиях у животных существенно улучшается гликемический контроль, что выражалось в нормализации чувствительности тканей к инсулину и уровня глюкозы (Shpakov et al., 2012; Шпаков и др., 2013). При этом наблюдали восстановление гормональной чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы в мозге диабетических крыс, которая подвергалась значительным изменениям в условиях преддиабета и СД2. Поскольку изученные нами гормоны, регуляторы аденилатциклазной сигнальной системы, такие как серотонин, дофамин, норадреналин, соматостатин и релаксин, непосредственно вовлечены в регуляцию функций ЦНС, эндокринной системы, энергетического обмена, центральной и периферической инсулиновой чувствительности, восстановление регулируемых ими сигнальных каскадов в мозге с помощью длительного лечения диабетических крыс интраназальным инсулином позволяет предупредить широкий спектр функциональных нарушений и осложнений, ассоциированных с преддиабетом и СД2. Иллюстрацией этого является тот факт, что лечение интраназальным инсулином в значительной степени восстанавливает когнитивные функции (пространственную память, способность к обучению) у крыс с СД2 (Сухов и др., 2013). Установлено также, что интраназальный инсулин подавляет липолиз в белой жировой ткани, в основе чего лежит повышение чувствительности адипоцитов к действию инсулина, что ведет к нормализации липидного обмена и снижению липотоксичности и способно, таким образом, предотвратить переход преддиабета в явный СД2 (Iwen et al., 2014).

### Функциональное состояние лептиновой сигнальной системы мозга в условиях преддиабета и СД2

Лептин, продукт гена *ob*, секретируемый преимущественно периферическими адипоцитами, регулирует энергетический метаболизм и массу тела. Его дефицит у человека и экспериментальных животных приводит к тяжелым формам ожирения. Лептин проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер вследствие рецепторопосредуемого эндоцитоза. Там он связывается с рецепторами лептина, локализованными в гипоталамических нейронах, для которых характерна высокая их плотность, а также с рецепторами лептина, расположенными в других отделах мозга — коре, таламусе, мозжечке, обонятельных луковицах и сосудистом сплетении (Mutze et al., 2006; Marino et al., 2011). Лептиновые рецепторы относятся к семейству цитокиновых рецепторов и имеют несколько изоформ, но только полноразмерная форма рецептора является функционально активной и способна передавать сигнал в клетку. Активация гормоном лептинового рецептора приводит к стимуляции нерецепторной тирозинкиназы JAK2, которая фосфорилирует внутриклеточный домен рецептора и обеспечивает его функциональное взаимодействие с IRS-белками и дальнейшую активацию PI3K и каскада митогенактивируемых протеинкиназ (Негуи et al., 2004). Тирозинкиназа JAK2 также активирует транскрипционный фактор STAT3, который после фосфорилирования подвергается гомодимеризации, транслоцируется в ядро и регулирует транскрипционную активность STAT3-зависимых генов (Mutze et al., 2006; Sahu et al., 2011) (рис. 2). Поскольку IRS-белки и нижележащий 3-фосфоинозитидный каскад являются важнейшими

блоками инсулинового и ИФР-1 сигнальных систем, они и обеспечивают функциональное взаимодействие между ними и лептиновой сигнальной системой как в норме, так и в условиях диабетической патологии.

Лептин мозга взаимодействует со структурами гипоталамуса и регулирует расход энергии и потребление пищи, осуществляя контроль синтеза и секреции нейропептида Y, а также  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ) и агути-подобного пептида соответственно агониста и антагониста меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов (Schwartz et al., 2000; Signore et al., 2008; Williams et al., 2011). Нарушение этого контроля приводит к гиперфагии, ожирению и развитию преддиабетических состояний. Лептин, как и инсулин, регулирует возбудимость гипоталамических нейронов, модулирует синаптическую пластичность, участвует в процессах обучения и формирования памяти. Он облегчает пресинаптическое высвобождение нейротрансмиттеров и повышает постсинаптическую чувствительность к ним в нейронах гиппокампа, а также регулирует гиппокампальную синаптическую пластичность. Грызуны с нарушениями в лептиновой сигнальной системе демонстрируют снижение гиппокампальной синаптической пластичности, причем обработка лептином полностью восстанавливает функции гиппокампа (Li et al., 2002). Поведенческие эксперименты показали, что в низких физиологических дозах лептин улучшает пространственное обучение и долговременное потенцирование, в то время как высокие дозы гормона, напротив, ухудшают эти показатели (Oomura et al., 2011). Лептин функционирует в нейронах, как антиапоптотический фактор, и его действие реализуется по нескольким сигнальным путям, определяющую роль среди которых играет 3-фосфоинозитидный путь, включающий в себя PI3K и АКТ-киназу (Morton et al., 2005) (рис. 2). Лептин также является нейротрофическим фактором, на что указывает его способность предотвращать дегенерацию дофаминергических нейронов, вызванную действием токсинов, и восстанавливать поведенческие реакции, нарушенные в условиях интоксикации (Weng et al., 2007). Следовательно, лептин не только защищает нейрональные клетки от токсичности, но и предотвращает нарушения в сигнальных системах мозга, регулируемых дофамином и другими нейромедиаторами, что может быть использовано для предупреждения развития нейродегенеративных процессов в условиях преддиабета и СД2.

Показано, что у крыс Zucker *fa/fa* и мышей *db/db* с дефицитом лептинового рецептора имеются нарушения процессов гиппокампальной долговременной потенциации и развитие длительной депрессии (Li et al., 2002; Ramos-Rodriguez et al., 2014). У них выявлена недостаточность нейрональной и поведенческой пластичности, причем введение лептина не устраняет эти нарушения вследствие отсутствия сенсорного компонента лептиновой сигнальной системы. В условиях отсутствия самого лептина у мутантных *Lep<sup>ob/ob</sup>*-мышей с ожирением снижается как содержание дофамина в везикулах нейрональных клеток, так и количество высвобождаемого из них нейромедиатора (Roseberry et al., 2007). Это связано с уменьшением числа функционально активных транспортеров дофамина, контролирующих уровень дофамина в синаптической щели. Интрацеребральное введение лептина MCR-мышам, которые имеют функционально неактивный ИФР1P в скелетных мышцах и характеризуются гипергликемией, гиперинсулинемией и дислипидемией,

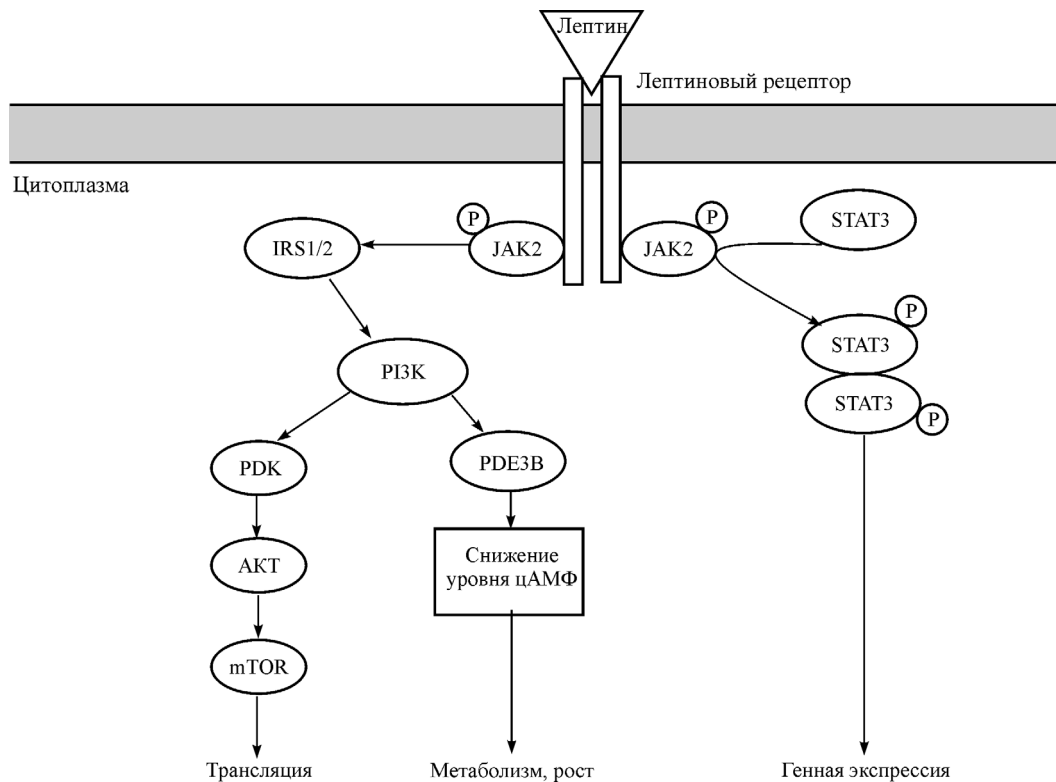


Рис. 2. Сигнальные пути, регулируемые лептином.

JAK2 — нерецепторная тирозинкиназа, PDE3B — цАМФ-зависимая фосфодиэстераза 3В, STAT3 — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3-го типа. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

приводит к существенному повышению у них скорости утилизации глюкозы, восстанавливает чувствительность тканей к инсулину и липидный обмен, причем в основе действия лептина лежит его влияние на меланокортиновую систему мозга. Антагонисты меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов полностью предотвращают эти эффекты лептина, в то время как агонисты их усиливают (Toda et al., 2009). При изучении мышей с СД 1-го типа, который сопровождался сильно выраженной гипергликемией, было показано, что интрацеребральное введение лептина восстанавливает экспрессию гипоталамического проопиомеланокортина, предшественника  $\alpha$ - и  $\gamma$ -МСГ, и активность МСГ-зависимых сигнальных систем мозга (Kojima et al., 2009; Wang et al., 2010). Результатом такого лечения являлось повышение нейрональной пластичности и подавление нейродегенеративных процессов в мозге, развивающихся в условиях диабетической патологии. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о тесной взаимосвязи между сигнальными системами мозга, регулируемыми лептином, дофамином и МСГ, а с другой — указывают на возможный терапевтический потенциал лептина при лечении преддиабетических состояний (Li et al., 2011; Williams et al., 2011).

Важно отметить, что интрацеребральное введение лептина приводит к значительному снижению дозы инсулина, которая требуется для контроля гликемии, что связано как с повышением чувствительности тканей к инсулину, так и со снижением выброса поджелудочной железой глюкагона, функционального антагониста инсулина (Wang et al., 2010; Kalra, 2013). Показано также, что в гипоталамусе и, возможно, в других областях мозга, обогащенных ИР, лептин, действуя через нейрональные лепти-

новые рецепторы, осуществляет контроль активности 3-фосфоинозитидных путей и таким образом регулирует гомеостаз глюкозы в ЦНС и на периферии (Huo et al., 2009; Koch et al., 2010). Как можно полагать, это связано с тесным взаимодействием инсулинового и лептинового сигнальных путей в мозге, в первую очередь на уровне IRS1 и нижележащего 3-фосфоинозитидного каскада, которые непосредственно вовлечены в захват глюкозы клетками (Wang et al., 2014).

Результаты генетических исследований, проведенных на пациентах с преддиабетическими состояниями и СД2, показали, что снижение чувствительности тканей мозга к лептину может вызывать инсулиновую резистентность. Так, при метаболическом синдроме и СД2 наблюдали высокую встречаемость мутации  $Gln^{223}Arg$  в гене, кодирующем лептиновый рецептор, которая вызывает снижение функциональной активности рецептора и ослабление клеточного ответа на лептин (Etemad et al., 2013). Однако возможна и обратная ситуация, когда инсулиновая резистентность становится причиной нарушения лептинового сигналинга и приводит к усилению уже имеющейся резистентности к лептину. Для доказательства этого были использованы модели гипоталамических нейронов  $gNuroE-19$  и  $mNuroA-2/10$ , которые длительное время обрабатывали инсулином с целью вызвать их резистентность к инсулину (Nazarians-Armavil et al., 2013). Резистентные к инсулину нейроны характеризовались значительным снижением содержания функционально активных ИР и уровня фосфорилирования АКТ-киназы и транскрипционного фактора FOXO1 (forkhead box 01), а также повышением экспрессии белка SOCS-3 (Suppressor Of Cytokine Signaling 3). При этом полностью подавля-

лись стимулирующие эффекты лептина на транскрипцию урокортина-2, IP, IRS1 и IRS2, осуществляемые через IRS1, PI3K и АКТ-киназу. Все это указывает на развитие лептиновой резистентности в гипоталамических нейронах на фоне снижения их чувствительности к инсулину. Таким образом, снижение чувствительности к инсулину в гипоталамусе вызывает нарушения в лептиновых сигнальных путях, что в свою очередь еще более усиливает инсулиновую резистентность. В результате процесс приобретает лавинообразный характер, что ведет к нарушению энергетического обмена не только в мозге, но и на периферии и в конечном итоге способствует развитию преддиабета и его переходу в явный СД2.

### Заключение

Совокупность имеющихся данных указывает на то, что в условиях преддиабета и СД2 наблюдаются значительные изменения функционального состояния инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных систем мозга, их взаимодействия между собой и с другими сигнальными каскадами. Эти изменения сильно зависят от степени выраженности инсулиновой резистентности и дислипидемии и усиливаются при переходе от преддиабета к явному СД2. Идентификация молекулярных нарушений в инсулиновой, ИФР-1 и лептиновой сигнальных системах мозга дает возможность использовать их для ранней диагностики преддиабета и СД2, а также для разработки принципиально новых подходов для превентивного лечения СД2 на стадии преддиабета. Одним из перспективных подходов является повышение уровня инсулина, ИФР-1 и лептина при их введении непосредственно в мозг, для чего в наибольшей степени подходит интраназальный способ доставки. Важно отметить, что даже небольшие дозы этих гормонов способны повысить чувствительность ЦНС и периферических тканей к инсулину и тем самым нормализовать гликемический контроль еще на стадии преддиабета. Поскольку инсулиновая, ИФР-1 и лептиновая сигнальные системы мозга тесно связаны между собой на уровне IRS-белков и сопряженных с ними эффекторов, восстановление одной из этих систем приводит к восстановлению функционирования другой системы. Это свидетельствует о необходимости разработки системного подхода к коррекции инсулиновой резистентности, который основывается на восстановлении не только инсулинового, но и ИФР-1 и лептинового сигналинга. Так как инсулиновая, ИФР-1 и лептиновая сигнальные системы в свою очередь тесно взаимодействуют с другими сигнальными системами мозга последние так же могут рассматриваться как мишени для специфической терапии преддиабета и СД2, направленной на восстановление центрального инсулинового сигналинга и зависимых от него физиологических и биохимических процессов. Основываясь на том, что нейромедиаторные и гормональные системы мозга интегрированы и формируют единую сигнальную сеть мозга, патологические изменения в них в условиях преддиабета и СД2 должны рассматриваться в аспекте нарушения взаимосвязей между ними. В заключение необходимо отметить, что восстановление гормональной сигнальной сети мозга не только позволит предотвратить переход преддиабета в явный СД2, но и позволит избежать развития ассоциированных с СД2 нейродегенеративных процессов, вызывающих неврологические заболевания и когнитивный дефицит.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00413).

### Список литературы

- Сухов И. Б., Шпилев В. Н., Чистякова О. В., Трост А. М., Шпаков А. О. 2013. Длительное интраназальное введение инсулина улучшает пространственную память у крыс-самцов с пролонгированным сахарным диабетом 1-го типа и у здоровых крыс. Докл. РАН. 453 (5) : 577—580. (Sukhov I. B., Shipilov V. N., Chistyakova O. V., Trost A. M., Shpakov A. O. 2013. Long-term intranasal insulin administration improves spatial memory in male rats with prolonged type 1 diabetes mellitus and in healthy rats. Dokl. Biol. Sci. 453 (5) : 349—352.)
- Шпаков А. О. 2012. Функциональное состояние регулируемых биогенными аминами и ацетилхолином сигнальных систем мозга при сахарном диабете. Цитология. 54 (6) : 459—468. (Shpakov A. O. 2012. The functional state of biogenic amines- and acetylcholine-regulated signaling systems of the brain in diabetes mellitus. Tsitologiya. 54 (6) : 459—468.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В. 2012. Пептидергические сигнальные системы мозга при сахарном диабете. Цитология. 54 (10) : 733—741. (Shpakov A. O., Derkach K. V. 2012. Peptidergic signaling brain systems in diabetes mellitus. Cell Tissue Biol. 7 (3) : 212—220.)
- Шпаков А. О., Мойсеюк И. В., Чистякова О. В., Деркач К. В., Сухов И. Б., Бондарева В. М. 2013. Лечение интраназальным инсулином и серотонином восстанавливает чувствительность аденилатциклазы к гормонам в мозге крыс с длительным неонатальным диабетом. Булл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. № 1 : 21—27. (Shpakov A. O., Moiseyuk I. V., Chistyakova O. V., Derkach K. V., Sukhov I. B., Bondareva V. M. 2013. The treatment with intranasal insulin and serotonin restores the hormonal sensitivity of adenylyl cyclase in the brain of rats with prolonged neonatal diabetes mellitus. V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre Newsletter. No 1 : 21—27.)
- Abraham M. A., Yue J. T., LaPierre M. P., Rutter G. A., Light P. E., Filippi B. M., Lam T. K. 2013. Hypothalamic glucagon signals through the KATP channels to regulate glucose production. Mol. Metab. 3 : 202—208.
- Akturk M., Arslan M., Altinova A., Ozdemir A., Ersoy R., Yetkin I., Ayvali E., Gonen S., Toruner F. 2007. Association of serum levels of IGF-I and IGFBP-1 with renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. Growth Horm. IGF Res. 17 : 186—193.
- Anhe G. F., Caperuto L. C., Pereira-Da-Silva M., Souza L. C., Hirata A. E., Velloso L. A., Cipolla-Neto J., Carvalho C. R. 2004. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. J. Neurochem. 90 : 559—566.
- Bondy C. A., Cheng C. M. 2004. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. Eur. J. Pharmacol. 490 : 25—31.
- Boura-Halfon S., Zick Y. 2009. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 296 : E581—E591.
- Bruning J. C., Gautam D., Burks D. J., Gillette J., Schubert M., Orban P. C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C. R. 2000. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science. 289 : 2122—2125.
- Clauson P. G., Brismar K., Hall K., Linnarsson R., Grill V. 1998. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 58 : 353—360.
- Cole A. R., Astell A., Green C., Sutherland C. 2007. Molecular connexions between dementia and diabetes. Neurosci. Biobehav. Rev. 31 : 1046—1063.
- Cortizo A. M., Lee P. D., Cédola N. V., Jasper H., Gagliardini J. J. 1998. Relationship between non-enzymatic glycosylation and changes in serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 35 : 85—90.



- De la Monte S. M. 2009. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 42 : 475—481.
- De la Monte S. M. 2013. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: current state of the art. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 10 : 1699—1709.
- De la Monte S. M., Tong M. 2014. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 88 : 548—559.
- 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.
- D'Ercole A. J., Ye P., O'Kusky J. R. 2002. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. *Neuropeptides.* 36 : 209—220.
- Etamad A., Ramachandran V., Pishva S. R., Heidari F., Aziz A. F., Yusof A. K., Pei C. P., Ismail P. 2013. Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int. J. Mol. Sci.* 14 : 19 230—19 244.
- Faria J. A., Kinote A., Ignacio-Souza L. M., de Araújo T. M., Razolli D. S., Doneda D. L., Paschoal L. B., Lellis-Santos C., Bertolini G. L., Velloso L. A. et al. 2013. Melatonin acts through MT1/MT2 receptors to activate hypothalamic Akt and suppress hepatic gluconeogenesis in rats. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 305 : E230—E242.
- Frystyk J., Skjaerbaek C., Vestbo E., Fisker S., Orskov H. 1999. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 15 : 314—322.
- Garber A. J., Blonde L., Bloomgarden Z. T., Handelsman Y., Dagogo-Jack S. 2013. The role of bromocriptine-QR in the management of type 2 diabetes expert panel recommendations. *Endocr. Pract.* 19 : 100—106.
- 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.
- Gerozissis K. 2008. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur. J. Pharmacol.* 585 : 38—49.
- Hegyí K., Fulop K., Kovacs K., Toth S., Falus A. 2004. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol. Int.* 28 : 159—169.
- Huang C. J., Lin C. Y., Haataja L., Gurlo T., Butler A. E., Rizza R. A., Butler P. C. 2007. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated  $\beta$ -cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes.* 56 : 2016—2027.
- Huo L., Gamber K., Greeley S., Silva J., Huntoon N., Leng X. H., Bjorbaek C. 2009. Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons. *Cell Metab.* 9 : 537—547.
- Iwen K. A., Scherer T., Heni M., Sayk F., Wellnitz T., Machleidt F., Preissl H., Haring H. U., Fritsche A., Lehner H. et al. 2014. Intranasal insulin suppresses systemic but not subcutaneous lipolysis in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 : E246—E251.
- Kalra S. P. 2013. Should leptin replace insulin as a lifetime monotherapy for diabetes type 1 and 2? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17 (Suppl. 1) : S23—S24.
- Kitamura T., Feng Y., Kitamura Y. I., Chua S. C., Xu A. W., Barsh G. S., Rossetti L., Accili D. 2006. Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake. *Nat. Med.* 12 : 534—540.
- Koch C., Augustine R. A., Steger J., Ganjam G. K., Benzler J., Pracht C., Lowe C., Schwartz M. W., Shepherd P. R., Anderson G. M. et al. 2010. Leptin rapidly improves glucose homeostasis in obese mice by increasing hypothalamic insulin sensitivity. *J. Neurosci.* 30 : 16 180—16 187.
- 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.
- Lee Y. H., White M. F. 2004. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch. Pharm. Res.* 27 : 361—370.
- Li X., Wu X., Camacho R., Schwartz G. J., LeRoith D. 2011. Intracerebroventricular leptin infusion improves glucose homeostasis in lean type 2 diabetic MKR mice via hepatic vagal and non-vagal mechanisms. *PLoS ONE.* 6 : e17058.
- Li X. L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. 2002. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 113 : 607—615.
- Li Z. G., Zhang W., Sima A. A. 2007. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes.* 56 : 1817—1824.
- Lin H. V., Accili D. 2011. Reconstitution of insulin action in muscle, white adipose tissue, and brain of insulin receptor knock-out mice fails to rescue diabetes. *J. Biol. Chem.* 286 : 9797—9804.
- Lin X., Taguchi A., Park S., Kushner J. A., Li F., Li Y., White M. F. 2004. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.* 114 : 908—916.
- Lopez-Bermejo A., Khosravi J., Fernandez-Real J. M., Hwa V., Pratt K. L., Casamitjana R., Garcia-Gil M. M., Rosenfeld R. G., Ricart W. 2006. Insulin resistance is associated with increased serum concentration of IGF-binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25). *Diabetes.* 55 : 2333—2339.
- Lucassen E. A., Rother K. I., Cizza G. 2012. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1264 : 110—134.
- Luo J., Balkin N., Stewart J., Sarwark J., Charrow J., Nye J. 2000. Neural tube defects and the 13q deletion syndrome: evidence for a critical region in 13q33-34. *Amer. J. Med. Genet.* 91 : 227—230.
- Lustman P., Clouse R. 2005. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J. Diabetes Complications.* 19 : 113—122.
- Marino J. S., Xu Y., Hill J. W. 2011. Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.* 22 : 275—285.
- Martinez de Morentin P. B., Varela L., Ferno J., Nogueiras R., Dieguez C., Lopez M. 2010. Hypothalamic lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim. biophys. acta.* 1801 : 350—361.
- Meek T. H., Morton G. J. 2012. Leptin, diabetes, and the brain. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16 (Suppl. 3) : S534—S542.
- Minocci A., Savia G., Lucantoni R., Berselli M. E., Tagliaferri M., Calo G., Petroni M. L., de Medici C., Viberti G. C., Liuzzi A. 2000. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24 : 1139—1144.
- Morton G. J. 2007. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J. Physiol.* 583 : 437—443.
- Mutze J., Roth J., Gersberg M., Matsumura K., Hubschle T. 2006. Immunohistochemical evidence of functional leptin receptor expression in neuronal and endothelial cells of the brain. *Neurosci. Lett.* 394 : 105—110.
- Nazarians-Armavil A., Menchella J. A., Belsham D. D. 2013. Cellular insulin resistance disrupts leptin-mediated control of neuronal signaling and transcription. *Mol. Endocrinol.* 27 : 990—1003.
- Nogueira T. C., Lellis-Santos C., Jesus D. S., Taneda M., Rodrigues S. C., Amaral F. G., Lopes A. M., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhe G. F. 2011. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology.* 152 : 1253—1263.
- Nogueiras R., Wiedmer P., Perez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Keogh J. M., Sutton G. M., Pfluger P. T., Castaneda T. R., Nesch S., Hofmann S. M., Howles P. N., Morgan D. A., Benoit S. C., Szanto I., Schrott B., Schürmann A., Joost H. G., Hammond C., Hui D. Y., Woods S. C., Rahmouni K., Butler A. A., Farooqi I. S., O'Rahilly S., Rohner-Jeanrenaud F., Tschöp M. H. 2007. The cent-

ral melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* 117 : 3475—3488.

Novak V., Milberg W., Hao Y., Munshi M., Novak P., Galicia A., Manor B., Roberson P., Craft S., Abduljalil A. 2014. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 37 : 751—759.

Obici S., Feng Z., Karknias G., Baskin D. G., Rossetti L. 2002a. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat. Neurosci.* 5 : 566—572.

Obici S., Zhang B. B., Karknias G., Rossetti L. 2002b. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat. Med.* 8 : 1376—1382.

Okamoto H., Nakae J., Kitamura T., Park B. C., Dragatsis I., Accili D. 2004. Transgenic rescue of insulin receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 114 : 214—223.

O'Neill C. 2013. PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 48 : 647—653.

Oomura Y., Aou S., Fukunaga K., Moriguchi S., Sasaki K. 2011. Prandial increases of leptin and orexin in the brain modulate spatial learning and memory. *Neurosci. Behav. Physiol.* 41 : 233—242.

Ozcan L., Ergin A. S., Lu A., Chung J., Sarkar S., Nie D., Myers M. G., Ozcan U. 2009. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 9 : 35—51.

Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A. H., Iwakoshi N. N., Ozdelen E., Tuncman G., Gorgun C., Glimcher L. H., Hotamisligil G. S. 2004. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 306 : 457—461.

Purkayastha S., Zhang H., Zhang G., Ahmed Z., Wang Y., Cai D. 2011. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : 2939—2944.

Ramos-Rodriguez J. J., Molina-Gil S., Ortiz-Barajas O., Jimenez-Palomares M., Perdomo G., Cozar-Castellano I., Lechuga-Sancho A. M., Garcia-Alloza M. 2014. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS ONE.* 9 : e89229.

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.

Ruan W., Lai M. 2010. Insulin-like growth factor binding protein: a possible marker for the metabolic syndrome? *Acta Diabetol.* 47 : 5—14.

Sahu A. 2011. Intracellular leptin-signaling pathways in hypothalamic neurons: the emerging role of phosphatidylinositol-3 kinase-phosphodiesterase-3B-cAMP pathway. *Neuroendocrinology.* 93 : 201—210.

Schubert M., Brazil D. P., Burks D. J., Kushner J. A., Ye J., Flint C. L., Farhang-Fallah J., Dikkes P., Warot X. M., Rio C., Corfas G., White M. F. 2003. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J. Neurosci.* 23 : 7084—7092.

Schubert M., Gautam D., Surjo D., Ueki K., Baudler S., Schubert D., Kondo T., Alber J., Galldiks N., Küstermann E., Arndt S., Jacobs A. H., Krone W., Kahn C. R., Brüning J. C. 2004. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 3100—3105.

Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D., Seeley R. J., Baskin D. G. 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 404 : 661—671.

Shpakov A. O. 2012. Alterations in hormonal signaling systems in diabetes mellitus: origin, causality and specificity. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 1 (2) : <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000e106>.

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.* Rijeka, Croatia: Intech Open Access Publ. 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., Derkach K. V. 2013. The functional state of hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system in diabetes mellitus. *J. Signal Transduction.* 2013 : 594213. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/594213>.

Shpakov A. O., Derkach K. V., Chistyakova O. V., Sukhov I. B., Shipilov V. N., Bondareva V. M. 2012b. The brain adenylyl cyclase signaling system and cognitive functions in rat with neonatal diabetes under the influence of intranasal serotonin. *J. Metabolic Syndrome.* 1 : <http://dx.doi.org/10.4172/jms.1000104>.

Signore A. P., Zhang F., Weng Z., Gao Y. Q., Chen J. 2008. Leptin neuroprotection in the central nervous system: mechanisms and therapeutic potentials. *J. Neurochem.* 106 : 1977—1990.

Srinivasan V., Ohta Y., Espino J., Pariente J. A., Rodriguez A. B., Mohamed M., Zakaria R. 2013. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 7 : 11—25.

Subramanian S., John M. 2012. Intranasal administration of insulin lowers amyloid-beta levels in rat model of diabetes. *Indian J. Exp. Biol.* 50 : 41—44.

Toda C., Shiuchi T., Lee S., Yamato-Esaki M., Fujino Y., Suzuki A., Okamoto S., Minokoshi Y. 2009. Distinct effects of leptin and a melanocortin receptor agonist injected into medial hypothalamic nuclei on glucose uptake in peripheral tissues. *Diabetes.* 58 : 2757—2765.

Varewijck A. J., Janssen J. A., Vähätalo M., Hofland L. J., Lamberts S. W., Yki-Järvinen H. 2012. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia.* 55 : 1186—1194.

Wang B., Chandrasekera P. C., Pippin J. J. 2014. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 10 : 131—145.

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—4819.

Wang Y., Vera L., Fischer W. H., Montminy M. 2009. The CREB coactivator CRTC2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis. *Nature.* 460 : 534—537.

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.

Williams K. W., Scott M. M., Elmquist J. K. 2011. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: co-ordinated actions in a dispersed neuronal network. *Eur. J. Pharmacol.* 660 : 2—12.

Yadav A., Jyoti P., Jain S. K., Bhattacharjee J. 2011. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy north Indian population. *Indian J. Clin. Biochem.* 26 : 193—196.

Zhang X., Zhang G., Zhang H., Karin M., Bai H., Cai D. 2008. Hypothalamic IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 135 : 61—73.

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., Bulter 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.

Zhu X., Perry G., Smith M. A. 2005. Insulin signaling, diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease. *J. Alzheimers Dis.* 7 : 81—84.

---

THE ROLE OF ALTERATIONS IN THE BRAIN SIGNALING SYSTEMS REGULATED BY INSULIN,  
IGF-1 AND LEPTIN IN THE TRANSITION OF IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE  
TO OVERT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*A. O. Shpakov*

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

One of the crucial factors leading to the development of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus (DM2) are the disturbances in the brain hormonal signaling systems regulated by insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and leptin. The causes of these disturbances are the changes in the redox balance and lipid metabolism leading to lipotoxicity and endoplasmic reticulum stress in neuronal cells, as well as the dysfunctions in neurotransmitter systems of the brain that are functionally associated with insulin, IGF-1 and leptin signaling systems. The identification of molecular disturbances in insulin, IGF-1 and leptin systems of the brain in pre-diabetes and DM2 can be used for early diagnostics of these diseases, and to develop new strategies for preventive treatment of DM2 at the pre-diabetic stage. In the review, the literature data and the results of own investigations concerning the changes in the insulin, IGF-1 and leptin systems of the brain in pre-diabetes and DM2 and their role in the etiology and pathogenesis of DM2 are analyzed, and the approaches to restore the functional activity of these systems are discussed.

**Key words:** hypothalamus, insulin, insulin-like growth factor-1, leptin, brain, insulin receptor, diabetes mellitus.

---