

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© А. О. Шпаков, К. В. Деркач

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

Сахарный диабет (СД) вызывает изменения в функционировании гормональных сигнальных систем в периферических органах и тканях, что является одной из ключевых причин развития осложнений СД. Основными факторами, которые приводят к таким изменениям, являются инсулиновая недостаточность и гипергликемия при СД 1-го типа (СД1) и инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия при СД 2-го типа (СД2). Наибольший интерес представляют изменения в чувствительной к гормонам аденилатциклазной сигнальной системе (АЦСС), которая контролирует широкий спектр биохимических и физиологических процессов и подвергается значительным изменениям в условиях патологии. Имеются многочисленные свидетельства в пользу того, что в условиях СД в периферических тканях возникают значительные нарушения функциональной активности АЦСС, что приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушению обмена веществ, диабетической периферической нейропатии и снижению репродуктивных функций. Эти нарушения затрагивают различные этапы передачи гормонального сигнала через АЦСС и характеризуются гормональной, рецепторной и тканевой специфичностью, зависят от типа СД, его продолжительности и тяжести. В настоящем обзоре суммированы и проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований о функциональном состоянии АЦСС в периферических тканях (миокарде, скелетных мышцах, печени, жировой ткани и репродуктивных органах) у животных с экспериментальными моделями СД1 и СД2, а также у пациентов, страдающих этими заболеваниями. Сделан вывод о том, что изучение изменений и нарушений, возникающих в АЦСС периферических тканей при СД, необходимо как для понимания этиологии и патогенеза этого заболевания, так и для разработки эффективных подходов для профилактики и лечения его осложнений.

Ключевые слова: аденилатциклаза, адренергический рецептор, гетеротримерный G-белок, жировая ткань, миокард, печень, сахарный диабет, семенники, скелетные мышцы, соматостатин.

Принятые сокращения: АЦ — аденилатциклаза, АЦСС — аденилатциклазная сигнальная система, АР — адренергический рецептор, ГИДФ — 5'-гуанилилимидодифосфат, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ЛГ — лютеинизирующий гормон, СД1 и СД2 — сахарный диабет 1-го и 2-го типов соответственно, СомР — соматостатиновый рецептор, СТЗ — стрептозотоцин, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, G_s- и G_i-белок — гетеротримерный G-белок стимулирующего и ингибирующего типов соответственно, PACAP — питуитарный АЦ-активирующий полипептид (pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide).

При сахарном диабете (СД), одном из наиболее распространенных в мире заболеваний, развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой, выделительной, нервной, репродуктивной и других систем организма. В тяжелой форме такие осложнения выявлены более чем у четверти пациентов с СД, что приводит к их инвалидности и преждевременной смерти. Получены свидетельства в пользу того, что в основе развития осложнений СД лежат нарушения в гормональных сигнальных системах, включающие в себя широкий спектр гормонов и регулируемых ими внутриклеточных сигнальных каскадов. Длительное время основное внимание исследователей было сфокусировано на сигнальных системах, которые регулируются инсулином, инсулиноподобным фактором

роста-1 (ИФР-1) и лептином, чья функциональная активность в наибольшей степени меняется при СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2 соответственно) (Zemva, Schubert, 2011; Clemmons, 2012; Meek, Morton, 2012; Kwon, Pessin, 2013; Westley, May, 2013). Необходимо отметить, что для СД1 характерна абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, что ведет к ослаблению инсулиновой сигнальной системы вследствие снижения интенсивности гормонального сигнала. При СД2 развивается прогрессирующая резистентность тканей к регуляторному действию инсулина и ИФР-1, что связано с нарушениями функции как рецепторов инсулина и ИФР-1, наделенных тирозинкиназной активностью, так и нижележащих звеньев регулируемых этими пептидами ин-

сулиновой группы сигнальных путей — эндогенных субстратов рецептора инсулина, фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В (Akt-киназы) (Gatenby, Kearney, 2010; Shpakov et al., 2011; Clemmons, 2012; Soumaya, 2012; Beale, 2013).

Однако в последние годы все больший интерес прикован к возникающим при СД функциональным изменениям в сопряженных с гетеротримерными G-белками сигнальных системах. Эти системы регулируются широким спектром гормональных стимулов — аминокислотами и их производными, пептидными и гликопротеиновыми гормонами, нуклеотидами, которые специфично связываются с рецепторами, 7 раз пронизывающими плазматическую мембрану (Offermanns, 2003; Woehler, Ponimaskin, 2009; Шпаков, 2012; Шпаков, Деркач, 2012; Shpakov, 2012; George et al., 2012; Перцева и др., 2013). Центральное место среди них занимает гормоночувствительная аденилатциклазная сигнальная система (АЦСС), которая представлена во всех типах клеток и тканей и ответственна за гормональную регуляцию таких фундаментальных клеточных процессов, как рост, дифференцировка, метаболизм, апоптоз и движение. Поскольку нарушения в АЦСС приводят к дисфункциям сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной и других систем организма, то вполне отчетливо прослеживается взаимосвязь между изменениями в ней при СД и развитием осложнений этого заболевания.

Гормоночувствительная АЦСС включает в себя три основных компонента: 1) сопряженный с G-белком рецептор, 7 раз пронизывающий плазматическую мембрану, который узнает гормональную молекулу и специфически с ней взаимодействует; 2) $\alpha\beta\gamma$ -гетеротримерный G-белок стимулирующего (G_s) или ингибирующего (G_i) типа; 3) мембранно-связанную форму фермента аденилатциклазы (АЦ), который катализирует образование вторичного посредника цАМФ из АТФ (Offermanns, 2003; Linder, 2006; Sadana, Dessauer, 2009). АЦСС ответственна за специфичное опознавание гормонального сигнала, его преобразование, усиление и передачу к цАМФ-зависимым эффекторным белкам, локализованным внутри клетки. При этом первый, сенсорный, компонент АЦСС — рецептор серпантинного типа — осуществляет передачу гормонального сигнала от расположенного на внеклеточной стороне мембраны лигандсвязывающего сайта к G-белку, расположенному на цитоплазматической стороне мембраны. Активированный лигандом рецептор вызывает волну конформационных перестроек в ГДФ-связанной α -субъединице G-белка, что приводит к замене в ней ГДФ на ГТФ и диссоциации ГТФ-связанной α -субъединицы от $\beta\gamma$ -димерного комплекса G-белка. Как ГТФ-связанная α -субъединица, так и свободный $\beta\gamma$ -димер способны взаимодействовать с АЦ, приводя к изменению ее активности. Так, α_s -субъединица G_s -белка стимулирует активность всех девяти типов АЦ, $\beta\gamma$ -димер стимулирует АЦ II, IV и IX типов, в то время как α_i -субъединица G_i -белка вызывает ингибирование I, V и VI типов АЦ, слабо действуя на другие изоформы фермента.

Настоящий обзор посвящен анализу и обобщению сведений и данных из литературы о функциональном состоянии АЦСС, регулируемой биогенными аминами, пептидными гормонами и нуклеотидами в периферических тканях (сердце, скелетных мышцах, жировой ткани, печени и тканях репродуктивной системы) экспериментальных животных с СД1 и СД2 и пациентов, страдающих этими заболеваниями.

Влияние СД на функциональное состояние АЦСС в сердечно-сосудистой системе

Дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как острый инфаркт миокарда, атеросклеротические изменения сосудов и застойная сердечная недостаточность, являются наиболее частыми и опасными осложнениями СД1 и СД2 (Altan et al., 2007; Chavali et al., 2013). Установлено, что характерные для СД1 сильно выраженная гипергликемия и острый дефицит инсулина и характерные для СД2 умеренная гиперинсулинемия и резистентность к инсулину приводят к изменениям в сократительной функции сердца и продолжительности потенциала действия, являясь, таким образом, пусковым механизмом для развития диабетической кардиомиопатии (Jourdon, Feuvray, 1993; Picchi et al., 2010). Эти изменения в значительной степени обусловлены нарушениями в адренергической, пуринаергической и других сигнальных системах сердечной мышцы (Berlin et al., 1986; Dincer et al., 2001; Altan et al., 2007; Watanabe et al., 2010). Определяющую роль здесь играют нарушения в АЦСС, поскольку большинство регуляторных эффектов биогенных аминов, пуриновых нуклеотидов и пептидных гормонов в кардиомиоцитах реализуется через цАМФ-зависимые механизмы. В этой связи следует отметить, что АЦСС в сердечно-сосудистой системе участвует в регуляции метаболических и ростовых процессов, а также контролирует сердечный ритм, сократительную активность миокарда, тонус и реактивность сосудов.

В наибольшей степени при СД меняется функциональная активность адренергической системы сердца, которая играет ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. В тканях сердца имеются три фармакологически различающихся подтипа β -адренергических рецепторов (β -АР). Два из них, β_1 - и β_2 -АР, сопряжены с АЦ через посредство G_s -белков. Их активация приводит к стимуляции активности АЦ и внутриклеточных цАМФ-зависимых сигнальных каскадов, что вызывает фосфорилирование кальциевых каналов L-типа, фосфоламбана, тропонина и риаодиновых рецепторов, ответственных за выброс катионов кальция из внутриклеточных депо. В результате повышается внутриклеточная концентрация кальция в кардиомиоцитах и возрастают сердечный ритм и сократительная активность миокарда. β_3 -АР также участвует в контроле сократительной активности, но действует противоположным образом, снижая скорость сердечных сокращений (Gauthier et al., 1996; Ursino et al., 2009). В основе этого лежит способность агонистов β_3 -АР активировать G_i -белки и вызывать ингибирование АЦ, а также стимулировать активность NO-синтазы и NO-зависимых сигнальных путей.

В сердце крыс с экспериментальной моделью СД1, вызванного однократной обработкой животных высокой дозой стрептозотцина (СТЗ), наблюдались значительные изменения уровня экспрессии генов, кодирующих β -АР, и функциональной активности рецепторов, причем эти изменения прогрессировали по мере повышения продолжительности СД и тяжести заболевания (Kashiwagi et al., 1989; Saito et al., 1991; Gando et al., 1997; Matsuda et al., 1999; Dincer et al., 2001). Изменения чувствительности АЦСС к адренергическим агонистам характеризовались рецепторной специфичностью. У диабетических крыс с продолжительностью заболевания от 6 до 14 нед значительно снижалась экспрессия гена, кодирующего

β_1 -АР, в то время как уровень мРНК для β_2 -АР, напротив, повышался. В то же время число функционально активных рецепторов на поверхности кардиомиоцитов было снижено в случае как β_1 -, так и β_2 -АР. Причина этого состояла в повышении скорости деградации β_2 -АР и посттрансляционной модификации рецептора, что препятствует его транслокации из эндоплазматического ретикула к плазматической мембране (Dincer et al., 2001). Иную картину наблюдали при изучении влияния экспериментального СД1 на экспрессию и содержание β_3 -АР (Dincer et al., 2001). У крыс с 14-недельным СД1 уровень мРНК, кодирующей β_3 -АР, и число поверхностных рецепторов повышались в 2 раза по сравнению с контролем.

Специфичность изменений различных подтипов β -АР в миокарде крыс с СД1 приводила к тому, что их соотношение у диабетических и контрольных крыс существенно различалось. В миокарде животных с СД1 соотношение β_1 -, β_2 - и β_3 -АР составляло 40 : 36 : 23, в то время как в контроле — 62 : 30 : 8. Лечение диабетических крыс инсулином предотвращало снижение числа β_1 - и β_2 -АР и препятствовало повышению числа β_3 -АР (Matsuda et al., 1999). Вследствие этого соотношение β_1 -, β_2 - и β_3 -АР у леченных инсулином диабетических крыс составило 57 : 33 : 10 и было близко к таковому в контроле. Следует отметить, что наряду с инсулиновой терапией высокоэффективным для восстановления числа и функциональной активности β -АР было лечение диабетических крыс тиреоидным гормоном — левотироксином (Sundaresan et al., 1984).

Специфичные изменения β -АР выявлены в сердечной мышце больных СД2, ожирением и метаболическим синдромом, а также пациентов с острой сердечной недостаточностью (Moniotte et al., 2001; Rozec, Gauthier, 2006). В кардиомиоцитах, выделенных из левого желудочка пациентов с острой сердечной недостаточностью, в 2—3 раза повышалось число β_3 -АР, а также значительно усиливалась экспрессия гена, кодирующего α_{12} -субъединицу G_i -белка, который функционально сопряжен с β_3 -АР и опосредует ингибирующие АЦ эффекты β_3 -АР-агонистов (Moniotte et al., 2001). При изучении генотипа пациентов с СД2 и метаболическим синдромом была выявлена мутация в кодоне 64 гена для β_3 -АР, которая состояла в замене остатка триптофана на остаток аргинина и приводила к значительному повышению активности рецептора (Walston et al., 1995; Sakane et al., 1997, 1998; Xiu et al., 2004).

В основе регуляции сердечного ритма и стимуляции сократительной активности миокарда лежит положительный хронотропный эффект агонистов β -АР, осуществляемый ими вследствие активации β_1 -АР и в меньшей степени β_2 -АР. Характерное для СД1 отчетливо выраженное снижение числа и активности β_1 -АР в миокарде значительно ослабляло положительный хронотропный эффект норадреналина и других агонистов β_1 -АР, снижало стимуляцию ими активности АЦ (Sundaresan et al., 1984; Berlin et al., 1986; Wichelhaus et al., 1994; Gando et al., 1997). В случае норадреналина в значительной степени снижались как значение pD_2 , характеризующее эффективность действия агониста, так и его максимальный хронотропный эффект. Несмотря на снижение числа β_2 -АР в сердечной мышце диабетических крыс, положительный хронотропный эффект селективных β_2 -АР-агонистов менялся мало. На это указывает отсутствие различий хронотропного эффекта агониста β_2 -АР фенотерола в предсердии крыс с 14-недельным СД1 и контрольных животных (Dincer et al., 1998). Приведенные выше данные свиде-

тельствуют о том, что при СД1 компенсируется недостаточность β_1 -АР-сигнальных путей вследствие усиления β_2 -АР-сигнализации. Это можно проиллюстрировать тем, что при снижении числа β_1 -АР на 65 % максимальный хронотропный эффект агонистов β -АР в правом предсердии крыс с СД1 снижался только на 30 % (Dincer et al., 1998, 2001).

Компенсаторные механизмы могут лежать и в основе усиления функциональной активности β_3 -АР при СД1, что позволяет в условиях повышения уровня катехоламинов, характерного для диабетической кардиомиопатии, ослабить гиперактивацию АЦСС. Однако в дальнейшем, при увеличении продолжительности СД1, вследствие разбалансировки адренергической регуляции, повышение β_3 -АР-сигнализации в миокарде приводит к усилению негативного инотропного эффекта агонистов β -АР и развитию брадикардии (Dincer et al., 2001). Наряду с АЦСС мишенью β_3 -АР-агонистов является NO-синтазный сигнальный путь, который в значительной степени ослаблен в условиях СД1. Вследствие этого усиление β_3 -АР-сигнализации может быть компенсаторным механизмом, способствующим при СД1 сохранению функциональной активности NO-синтазы и зависимых от нее эффекторных белков, в первую очередь цитозольных форм гуанилатциклазы (Rozec, Gauthier, 2006).

Значительный вклад в этиологию и патогенез диабетической кардиомиопатии вносят апоптотические процессы в сердечной мышце. Одним из механизмов их регуляции является β_1 -АР- и β_2 -АР-сигнализация. Показано, что снижение активности β_1 -АР в сердечной мышце при СД1, особенно при длительном и тяжелом течении заболевания, предотвращает апоптоз, запускаемый при активации β_1 -АР. Ингибирование апоптотических процессов приводит к нарушению функций миокарда и к острой сердечной недостаточности. Следует отметить, что селективные антагонисты β_1 -АР блокируют апоптоз в кардиомиоцитах крыс, в то время как селективные β_2 -АР-антагонисты, напротив, его усиливают (Communal et al., 1999). Таким образом, функции β_1 -АР и β_2 -АР в регуляции апоптоза различаются, хотя оба рецептора сопряжены с G_s -белками и опосредуют активацию АЦ. Можно предположить, что эти различия связаны с участием цАМФ-независимых механизмов, включающих β -аррестины, в антиапоптотических каскадах, реализуемых через β_2 -АР (Feldman, Gros, 2007).

Первые факты о снижении чувствительности сердечной мышцы у пациентов с СД1 к β -АР-агонистам появились более четверти века назад, когда было выявлено значительное ослабление физиологического ответа миокарда на регуляторное воздействие неселективного β -АР-агониста изопротеренола (Berlin et al., 1986). В дальнейшем было показано, что чувствительность АЦ к изопротеренолу и другим агонистам β -АР значительно снижена и в миокарде животных со стрептозотоциновыми моделями СД1 (Plourde et al., 1991; Fu et al., 1994; Wichelhaus et al., 1994; Kamata et al., 1997). В наибольшей степени была ослаблена β_1 -АР-сигнализация. Снижение ответа АЦ при действии агонистов β -АР было вызвано нарушениями на стадии активации рецептора и его сопряжения с G_s -белком. При этом каталитическая активность АЦ в миокарде диабетических крыс менялась слабо, на что указывает отсутствие изменений базальной активности фермента и ее стимуляции форсколином, взаимодействующим с каталитическим центром АЦ (Plourde et al., 1991; Fu et al., 1994; Wichelhaus et al., 1994).

Нами при изучении АЦСС в миокарде крыс с краткосрочной моделью острого СД1, вызванной высокой дозой СТЗ, было обнаружено значительное ослабление стимулирующего действия гуаниновых нуклеотидов на АЦ, а также снижение базального уровня ГТФ-связывания, что указывает на нарушение функциональной активности G_s -белков (Шпаков и др., 2005а, 2005б). При этом стимуляция фермента форсколином при СД1 не менялась, что может свидетельствовать о сохранении каталитической активности АЦ. Стимулирующее действие агонистов β -АР на АЦ в миокарде крыс со стрептозотоциновым СД1 снижалось, но в незначительной степени, в то время как соответствующее действие релаксина, пептидного гормона, играющего важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, который, как и β -АР-агонисты, действует на АЦ через G_s -сопряженный рецептор, снижалось на 48 % в сравнении с контролем. При изучении самцов крыс с пролонгированным, 7-месячным, СД1, вызванным последовательными инъекциями средних доз СТЗ, было обнаружено снижение базальной активности АЦ и ее стимуляции негормональными агентами — 5'-гуанилилимидодифосфатом (ГИДФ) и форсколином, что свидетельствует о нарушении в миокарде крыс с этой моделью СД1 функций как G_s -белков, так и АЦ (Shpakov et al., 2013а). Было также обнаружено значительное снижение эффектов изопротеренола и норадреналина, более выраженное по сравнению с этими же эффектами при краткосрочной модели острого СД1. Характер изменений гормональной чувствительности АЦСС в миокарде зависел от возраста крыс, у которых инициировали модель мягкого СД1 (Шпаков и др., 2013). Полученные результаты указывают на то, что изменения в адренергических сигнальных каскадах, опосредующих активацию АЦ в миокарде, существенно зависят от модели СД1. Если в случае острой модели СД1 они в основном связаны с нарушением функций рецепторов, то у крыс с пролонгированной моделью — с ослаблением различных звеньев системы β -АР— G_s -белок—АЦ.

Одной из причин ослабления сигнализации β_1 -АР в сердечной мышце при СД1 является компенсаторная реакция в ответ на повышение уровня норадреналина, который обладает наиболее высокой аффинностью по отношению к β_1 -АР. Возрастание уровня норадреналина в сердечной мышце вызывает активацию симпатической нервной системы, приводит к повышению систолического и диастолического давления, не влияя при этом на сердечный ритм. Все эти физиологические эффекты весьма негативно сказываются на функционировании сердечно-сосудистой системы при СД1 и являются одним из пусковых механизмов развития диабетической кардиомиопатии. Необходимо отметить, что патогенетическая роль повышения концентрации норадреналина установлена и при других дисфункциях сердечно-сосудистой системы (Ganguly et al., 1987). Умеренные физические нагрузки существенно улучшают чувствительность миокарда к автономной регуляции, что ведет к снижению уровня катехоламинов в крови и к восстановлению до нормального уровня числа и функциональной активности β_1 -АР (Bidasee et al., 2008). В то же время избыточные физические нагрузки, напротив, усугубляют нарушения адренергической сигнализации в миокарде при СД1, приводят к значительному снижению экспрессии β_2 -АР и к ослаблению регуляторных эффектов селективных агонистов β_2 -АР без заметного влияния на нарушенную сигнализацию β_1 -АР (Lahaye Sle et al., 2010).

Принято считать, что при СД1 и СД2 нарушения в ответе миокарда на агонисты β -АР наблюдаются в основном в левом желудочке, поскольку именно гипертрофия левого желудочка является характерным признаком диабетической кардиомиопатии (Schaffer et al., 1991; Beenen et al., 1997; Moniotte et al., 2001; Bidasee et al., 2008). Однако получены данные об изменениях функциональной активности чувствительной к адренергическим агонистам АЦСС в правом предсердии, причем эти изменения отличаются от тех, которые были обнаружены в левом желудочке (Stanley et al., 2001). Так, в правом предсердии свиней с экспериментальным СД1, который вызывали обработкой СТЗ, отсутствовали изменения в базальной и стимулированной изопротеренолом и другими агонистами β -АР активности АЦ. В то же время активность фермента, стимулированная форсколином и ГИДФ, была снижена на 34 и 23 % соответственно, что указывает на ослабление трансдукторного и каталитического звеньев АЦСС. Таким образом, в правом предсердии свиней с СД1 передача сигналов, генерируемых β -АР, сохранялась, в то время как каталитические потенции АЦ были заметно снижены (Stanley et al., 2001). Возможным объяснением этого факта может быть отсутствие изменений в функциональной активности изоформы АЦ, ответственной за сигнализацию β -АР, в правом предсердии при СД1.

Степень негативного влияния СД на активность β -АР-сигнальных путей в миокарде в значительной степени определяется полом, как это показано для крыс со стрептозотоциновым СД1 (Bilginoglu et al., 2007). В кардиомиоцитах, выделенных из желудочков сердца самок крыс с СД1, не было выявлено сколько-нибудь заметных изменений в характере стимуляции АЦ изопротеренолом, в то время как у самцов ответ АЦ на агонисты β -АР значительно снижался. Одной из причин таких различий является снижение у самцов при СД1 уровня андрогенов, приводящее к ослаблению половых функций, что негативным образом влияет на чувствительность сердечно-сосудистой системы к адренергическим агонистам (Regitz-Zagrosek et al., 2010). Восстановление андрогенного статуса улучшает функцию сердечно-сосудистой системы у животных с экспериментальным СД1. Предполагается, что существенные различия в чувствительности АЦ к агонистам β -АР при диабетической кардиомиопатии, вызванной СД2, также могут быть связаны с андрогенным дефицитом, тем более что заместительная терапия тестостероном и его аналогами существенно улучшает функциональное состояние пациентов с СД2 и положительно влияет на ассоциированные с СД2 дисфункции сердечно-сосудистой системы (Boyanov et al., 2003; Fukui et al., 2007; Traish et al., 2009). У лиц женского пола с СД2 и метаболическим синдромом наблюдаются избыток андрогенов (андрогенитальный синдром) и нарушение чувствительности тканей яичников к гонадотропинам, что также может быть одной из причин развития диабетической кардиомиопатии (Lambrinoudaki, 2011; Bajuk Studen et al., 2013; Mani et al., 2013). Однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Адренергические агонисты в кардиомиоцитах специфично связываются не только с β -АР, но также и с α -АР, включающими в себя два функционально различающихся подтипа — α_1 -АР и α_2 -АР. Активация α_1 -АР, сопряженных с G_q -белками, приводит к стимуляции фосфолипазы С и повышению внутриклеточной концентрации кальция, в то время как активация α_2 -АР, сопряженных с

G_{1/0}-белками, вызывает ингибирование активности АЦ. Поскольку при СД в миокарде меняется вся сеть адренергических сигнальных каскадов, то неудивительно, что эти изменения затрагивают и α -АР. Показано, что в миокарде крыс со стрептозотоциновым СД1 повышена чувствительность α -АР к агонистам, несмотря на то что число этих рецепторов снижено (Heyliger et al., 1982; Downing et al., 1983; Latifpour, McNeill, 1984; Wald et al., 1988; Heijnis, Zwieten, 1992; Kamata et al., 1997; Setty et al., 2004). Изменения в сигнальных путях α_1 -АР выражены в большей степени, чем таковые в α_2 -АР-сигнальных путях (Kamata et al., 2006). При изучении 7-месячной мягкой модели СД1 нами было выявлено небольшое по величине снижение ингибирующего влияния норадреналина на стимулированную форсколином активность АЦ и ослабление его стимулирующего влияния на ГТФ-связывающую способность G_i-белков (Shpakov et al., 2013a). Эти данные указывают на то, что, как и в случае β -АР, изменения α -АР-сигнализации в миокарде могут зависеть от исследуемой модели заболевания.

Результаты, полученные при изучении сопряженной с G_i-белками АЦСС в миокарде крыс с СД1, указывают на то, что в большинстве случаев ее функциональная активность ослаблена. Так, нами было обнаружено значительное снижение ингибирующего АЦ влияния пептидного гормона соматостатина, действующего через сопряженные с G_i-белками соматостатиновые рецепторы, в миокарде крыс как с острой, 30-суточной, так и с мягкой, 7-месячной, моделями СД1 (Шпаков и др., 2007б, 2013; Shpakov et al., 2013a). В пользу снижения функций АЦСС, сопряженной с G_i-белками, свидетельствуют приведенные выше данные об ослаблении ингибирующего влияния норадреналина на АЦ в миокарде крыс с пролонгированным СД1 (Shpakov et al., 2013a). Другие авторы обнаружили, что в аорте крыс со стрептозотоциновым СД1 значительно снижается ингибирующий эффект гормонов — ангиотензина-II, окситренина и атриального натрийуретического пептида, а также ГТФ γ S, негидролизуемого аналога ГТФ, на стимулированную форсколином активность АЦ, что также указывает на ослабление сопряженных с G_i-белками АЦ сигнальных каскадов (Hashim et al., 2002).

Предполагается, что ослабление путей, ингибирующих АЦ, происходит на уровне трансдукторного компонента АЦСС — G_i-белков, в пользу чего свидетельствуют данные о снижении экспрессии и функциональной активности G_i-белков в миокарде диабетических животных. Еще 20 лет назад обнаружено, что в кардиомиоцитах, изолированных из сердечной мышцы крыс со стрептозотоциновым СД1, экспрессия G₁₂-белков снижена более чем в 2 раза (Wichelhaus et al., 1994). Экспрессия G₀-белков при этом уменьшена только на 27 %, а экспрессия G_s-белков не меняется. Позднее значительное снижение экспрессии G_i-белков при отсутствии изменений в уровне G_s-белков было обнаружено в сердце крыс с СД1 продолжительностью 4—6 нед (Gando et al., 1997). Основными факторами, вызывающими снижение экспрессии G_i-белков при СД1, являются сильно выраженная гипергликемия и окислительный стресс. На это указывают следующие факты. Снижение экспрессии G_i-белков в аорте крыс с СД1 было сопоставимым по величине с таковым в препаратах аорты, помещенных в раствор с высокой концентрацией глюкозы (26 мМ). Экспрессия α_{12} - и α_{13} -субъединиц G_i-белков снижалась на 40 % всего через 3 сут после обработки крыс СТЗ, а уже через 5 сут снижение экспрес-

сии этих субъединиц достигало 70 и 50 % соответственно (Hashim et al., 2002, 2004). Обработка антиоксидантами гладкомышечных клеток сосудов, помещенных в раствор с высокой концентрацией глюкозы, полностью предотвращала снижение экспрессии α_{12} - и α_{13} -субъединиц G_i-белков и приводила к восстановлению передачи ингибирующих АЦ гормональных сигналов (Li et al., 2008).

В отличие от СД1 при СД2 число β -АР в миокарде существенно не отличалось от контроля, но чувствительность β -АР к агонистам и их стимулирующее действие на активность АЦ при этом заметно снижались (Ozuari et al., 1993; Banyasz et al., 1996; Huisamen et al., 2001; Shpakov et al., 2012a, 2013b). Изменения в сигнальных путях β -АР сильно варьировали у крыс с различными моделями СД2, зависели от продолжительности и тяжести заболевания, выраженности метаболического синдрома (Шпаков и др., 2007б, 2007в; Mishra et al., 2011; Shpakov et al., 2012a, 2013b). Нами была изучена адренергическая сигнализация в миокарде самцов крыс с очень длительной 18-месячной моделью СД2, индуцированной обработкой 5-суточных крысят высокими дозами СТЗ (неонатальная модель) (Shpakov et al., 2013b). Следует отметить, что неонатальная модель СД2 по ряду характеристик (резистентности к инсулину, умеренной гипергликемии, повышению массы тела и умеренной дислипидемии) близка СД2 у человека (Shpakov et al., 2012a). Установлено, что у крыс с 8-месячным СД2 стимулирующее АЦ действие изопроterenоло повышается, хотя и незначительно, но при достижении ими 18-месячного возраста оно, напротив, снижается по сравнению с контрольными животными того же возраста. При этом стимулирующее действие релаксина в значительной степени снижалось как у 8-месячных, так и у 18-месячных самцов крыс с СД2, причем в последнем случае оно не превышало 46 % от контроля. Наряду с ослаблением стимуляции АЦ при длительном СД2 было выявлено и ослабление ингибирования АЦ сигналами, генерируемыми норадреналином через α_2 -АР и соматостатином через G_i-сопряженные соматостатиновые рецепторы (Shpakov et al., 2013b).

При изучении самок крыс с неонатальной моделью СД2 продолжительностью 6 мес было выявлено снижение регуляторного влияния релаксина и соматостатина на активность АЦ в миокарде (Shpakov et al., 2012a). Снижалась также стимуляция АЦ гуаниновыми нуклеотидами, что свидетельствует об ослаблении функций G_s-белков, одной из возможных причин которого является вызываемая СД2 гипергомоцистеинемия (Mishra et al., 2011). В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что патологическое повышение уровня гомоцистеина приводит к снижению функциональной активности G_s-белков, но слабо влияет на другие типы гетеротримерных G-белков. Снижение уровня гомоцистеина вследствие умеренных физических нагрузок приводит к восстановлению функций G_s-белков и нормализации ответа АЦСС на изопроterenол и селективные агонисты β_2 -АР. Существенных изменений каталитической функции АЦ в миокарде животных с экспериментальным СД2 ни нами, ни другими авторами не выявлено. На это указывает сохранение базальной и стимулированной форсколином активности фермента в миокарде крыс с неонатальной моделью СД2 и крыс линии Zucker *fa/fa* с генетической моделью заболевания (Huisamen et al., 2001; Shpakov et al., 2012a, 2013b). Таким образом, полученные нами данные указывают на существенное ослабление чувствительности АЦ к гуаниновым нуклеотидам и гормональным агентам в миокарде

крыс с неонатальной моделью СД2, причем эти изменения затрагивают в основном рецепторный и трансдукторный компоненты АЦСС.

Влияние сахарного диабета на функциональное состояние аденилатциклазной сигнальной системы в скелетных мышцах

Еще 30 лет назад было впервые показано, что в скелетных мышцах крыс со стрептозотоциновым СД1 стимулированная адреналином активность АЦ снижается более чем в 2 раза, что указывает на значительное ослабление регуляторного влияния агонистов β -АР на активность АЦСС в скелетных мышцах в условиях СД1 (Garber, 1980). Следует отметить, что стимуляция АЦ серотонином, действующим через сопряженные с G_s -белками серотониновые рецепторы 4-го, 6-го и 7-го типов, а также фторидом натрия, непосредственно активирующим G_s -белки, при этом сохранялась, что указывает на сохранение функций G_s -белков при СД1. На основе этих данных было сделано предположение о том, что основной причиной снижения сигнальных каскадов β -АР в скелетных мышцах при СД1 являются изменения рецепторной функции. Подтверждением этому стали данные о том, что в камбаловидной (soleus) и латеральной широкой (vastus lateralis) мышцах крыс со стрептозотоциновым СД1 снижены как стимулирующее АЦ действие агонистов β -АР, так и плотность этих рецепторов на поверхности миоцитов (Plourde et al., 1992, 1993). Нами также было выявлено снижение стимулирующего влияния β -агониста изопротеренола на активность АЦ и ГТФ-связывающую способность G_s -белков в скелетных мышцах крыс с острой моделью СД1 (Shpakov et al., 2006). Наряду с этим было выявлено ослабление ингибирующих АЦ сигналов, генерируемых норадреналином и серотонином через сопряженные с G_i -белками α_2 -АР и серотониновые рецепторы 1-го типа, а также снижение стимуляции этими гормонами ГТФ-связывающей способности G_i -белков (Шпаков и др., 2005б). Эти данные позволяют предположить, что при СД1 в скелетных мышцах, как и в ряде других тканей, ослабляются функции G_i -белков. Основной причиной этого является сильно выраженная гипергликемия, о чем свидетельствуют наши данные о снижении функции G_i -белков и сопряженных с ними сигнальных каскадов в условиях сильно выраженной гипергликемии (Шпаков и др., 2006, 2007а). Так, у крыс с 1-суточным стрептозотоциновым СД1 наблюдается снижение регулирующего влияния на АЦ и ГТФ-связывание G_i -белков соматостатина, действующего через сопряженные с G_i -белками соматостатиновые рецепторы (Шпаков и др., 2007а). Показано, что физические нагрузки положительно влияют на функциональное состояние АЦСС в скелетных мышцах при СД1. На это указывает частичное восстановление адренергической сигнализации в мышцах диабетических крыс, которые в течение 10 нед тренировались на беговой дорожке с постоянно возрастающими нагрузками (Plourde et al., 1992, 1993).

Гетеротримерные G_i -белки вовлечены не только в негативную регуляцию цАМФ-зависимых сигнальных путей, но и в регуляцию функциональной активности фосфолипазы С и фосфоинозитидного пути, ионных каналов, а также инсулиновых сигнальных каскадов. Показано, что экспрессия в скелетных мышцах, печени и жировой

ткани мышей со стрептозотоциновым СД1 перманентно активированной α_{i2} -субъединицы G_i -белка, в которой остаток аспарагина в позиции 205 заменен остатком лейцина, приводит к значительному повышению чувствительности тканей к инсулину, вызывает снижение гипергликемии и восстанавливает сниженную при СД активность гликогенсинтазы (Zheng et al., 1998). Восстанавливающее действие мутантной α_{i2} -субъединицы обусловлено усилением транслокации глюкозных транспортеров GLUT4 к плазматической мембране. В экспериментах *in vivo* показано, что экспрессия α_{i2} -субъединицы с заменой Q²⁰⁵L в скелетных мышцах приводит к транслокации транспортеров GLUT4 к мембране и стимулирует глюкозный транспорт даже в отсутствие инсулина (Song et al., 2001).

Несмотря на выраженные патологии опорно-двигательного аппарата и высокую частоту диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД2, функциональное состояние АЦСС в скелетных мышцах при СД2 практически не изучено. Имеются данные о том, что в скелетных мышцах молодых мышей линии *db/db* с генетической моделью СД2 снижена активация липолиза адреналином, хотя стимуляция АЦ и гликогенфосфориллазы меняется незначительно (Chan et al., 1983). Полученные данные свидетельствуют о том, что начальные этапы передачи адренергических сигналов через АЦСС в скелетных мышцах при СД2 сохраняются, а изменения могут возникать в более поздних эффекторных звеньях цАМФ-зависимых сигнальных путей.

Влияние сахарного диабета на аденилатциклазную сигнальную систему в жировой ткани

Жировая ткань играет исключительно важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. При этом регуляторное влияние гормонов на фундаментальные клеточные процессы в адипоцитах реализуется в основном через цАМФ-зависимые механизмы, которые в качестве эффекторных звеньев включают в себя как протеинкиназу А, так и Ерас-белки — обменные белки, активируемые цАМФ (exchange protein activated by cAMP) (Madsen, Kristiansen, 2010). Нарушение передачи гормональных сигналов через АЦСС и изменение взаимодействия между цАМФ-зависимыми сигнальными каскадами и инсулиновой сигнальной системой в адипоцитах ведет к нарушению энергетического баланса и приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома и СД2. Изменения в функционировании АЦСС адипоцитов происходят и при СД1, но их роль в патогенезе заболевания остается практически неизученной.

Большинство исследований по гормональной регуляции АЦСС в жировой ткани выполнено на генетических моделях СД2 и относится в основном к адренергической регуляции активности АЦ (Collins et al., 1997). Показано, что у мышей линии *ob/ob* C57BL/6J, у мышей линии *+/+* C57BL/6J, находящихся на жировой диете в течение 16 нед, а также у крыс линии Zucker в значительной степени снижено стимулирующее АЦ действие агонистов β -АР, в первую очередь агонистов β_3 -АР (Muzzin et al., 1991; Collins et al., 1994, 1997; Bégin-Heick, 1996; Gettys et al., 1997; Evans et al., 1998; Dhalla et al., 2009). Это связано со снижением экспрессии и числа β_3 -АР, которые в жировой ткани играют ключевую роль в регуляции липо-

лиза. Так, в белой и бурой жировой ткани у мышей линии *ob/ob* на фоне значительного снижения экспрессии β_3 -АР стимулирующее АЦ действие селективного агониста β_3 -АР CL316.243 снижено на 75 и 90 % соответственно (Collins et al., 1997). В то же время стимуляция АЦ неселективным агонистом β -АР адреналином, действующим преимущественно через β_1 -АР и β_2 -АР, ослаблялась в существенно меньшей степени, что объясняется сравнительно небольшим снижением экспрессии β_1 -АР и сохранением экспрессии β_2 -АР. Изменение соотношения β -АР в жировой ткани диабетических животных в пользу β_2 -АР может быть одной из причин нарушений обмена веществ в условиях этого заболевания и отражает компенсаторные процессы, которые запускаются вследствие значительного ослабления сигнальных каскадов, опосредуемых β_3 -АР. Следует отметить, что при СД2 наряду со снижением липолитического действия агонистов β -АР наблюдается ослабление регуляторного действия других активаторов липолиза — глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона и зависимого от глюкозы инсулинотропного полипептида-1 (Vendrell et al., 2011). Предполагается, что при СД2 могут активироваться цАМФ-независимые сигнальные каскады, которые также вовлечены в контроль липолиза. В этом отношении представляют интерес данные о том, что глюкагон в низких (физиологических) концентрациях, составляющих менее 0.1 нМ, способен активировать липолиз без участия сопряженных с глюкагоновым рецептором АЦ и G_s -белков, вероятно вследствие активации независимых от G -белков сигнальных путей, включающих в себя в качестве трансдукторного компонента β -аррестина (Rodgers, 2012).

Другим важнейшим регулятором липолитической активности адипоцитов, оказывающим на нее ингибирующий эффект, является эндогенный аденозин, который в жировой ткани специфически связывается с G_i -сопряженными аденозиновыми рецепторами 1-го типа и ингибирует активность АЦ и цАМФ-зависимых сигнальных каскадов. Аденозин, как и инсулин, выступает в роли функционального антагониста G_s -сопряженных сигнальных путей, активируемых β_3 -АР и пептидами глюкагонового семейства. Показано, что у крыс линии ZDF с СД2, для которых характерна выраженная резистентность жировой ткани к действию инсулина, антилиполитический эффект аденозина и агонистов аденозиновых рецепторов 1-го типа выражен в большей степени в сравнении с инсулином. При этом если у диабетических животных в адипоцитах ингибирование инсулином липолиза в значительной степени подавлено по сравнению с контролем, то соответствующее действие CVT-3619, селективного агониста аденозиновых рецепторов 1-го типа, при СД2 сохраняется и даже усиливается (Dhalla et al., 2009). Так, концентрация этого агониста, при которой он ингибирует липолиз в адипоцитах крыс линии ZDF на 50 % (IC_{50}), была сходной с таковой у контрольных крыс. Усиление антилиполитического влияния агонистов аденозиновых рецепторов 1-го типа является компенсаторной реакцией, направленной на сохранение в условиях резистентности жировой ткани к инсулину ингибирующих липолиз сигнальных каскадов.

Обнаружено, что изменения гормональной регуляции АЦ в жировой ткани крыс с СД1 существенно не отличаются от изменений при СД2, несмотря на ослабление функциональной активности G_i -белков, которое наблюдается во многих тканях при СД1, в том числе и в жировой ткани (Strassheim et al., 1990). В пользу снижения

функции G_i -белков свидетельствует ослабление ингибирующего эффекта ГИДФ (негидролизуемого аналога ГТФ) в низких концентрациях на стимулированную форсколином активность АЦ и гуаниновых нуклеотидов в высоких концентрациях на стимулированную изопроterenолом активность фермента. В то же время ингибирующее действие на АЦ селективного агониста аденозиновых рецепторов 1-го типа N^6 -фенилизопропиладенозина, устойчивого к деградации аналога аденозина, а также соответствующие эффекты простагландина E_2 и никотината в мембранах, выделенных из адипоцитов крыс со стрептозотоциновым СД1, сохранялись и даже немного усиливались (Strassheim et al., 1990).

Сравнительно недавно в адипоцитах был открыт новый механизм регуляции транскрипции гена, кодирующего глюкозный транспортер GLUT4, в основе которого лежит регуляция внутриклеточных цАМФ-зависимых каскадов лигандами β -АР. Этот механизм нарушается при ожирении и СД2, что ведет к снижению экспрессии и числа транспортеров GLUT4 в жировой ткани и развитию резистентности адипоцитов к инсулину (Weems et al., 2012). Связывание агониста с β -АР приводит к активации АЦ и запуску внутриклеточных цАМФ-зависимых сигнальных каскадов, что вызывает транслокацию гистондеацетилазы к промотору гена *GLUT4* с последующей его экспрессией. Все эти события указывают на тесные взаимосвязи между цАМФ-зависимыми сигнальными путями в жировой ткани и ее чувствительностью к инсулину и другим пептидам инсулиновой группы (ИФР-1 и релаксину), снижение которой является одним из ключевых патогенетических факторов при СД2 и метаболическом синдроме.

Функциональная активность АЦСС в печени при СД

Исследование функциональной активности АЦСС во фракциях плазматических мембран, выделенных из печени крыс со стрептозотоциновым СД1, показало, что в них снижены базальная активность АЦ и стимуляция фермента негормональными агентами (гуаниновыми нуклеотидами, фторидом натрия и катионами марганца) и пептидным гормоном глюкагоном, действующим через сопряженные с G_s -белками глюкагоновые рецепторы (Dige et al., 1984). Стимуляция АЦ глюкагоном снижена в 2 раза, а плотность глюкагоновых рецепторов на гепатоцитах, полученных от диабетических животных, на 67 % ниже, чем в контроле. Лечение животных инсулином приводило к частичному восстановлению функциональной активности АЦСС, в том числе ее чувствительности к глюкагону.

Дальнейшие исследования показали, что в гепатоцитах, полученных от животных с СД1, существенно ослабляются ингибирующие АЦ сигнальные каскады, что связано со снижением экспрессии и функциональной активности субъединиц G_i -белков, в первую очередь α_{i2} - и α_{i3} -субъединиц (Bushfield et al., 1990; Houslay, 1991; Morris et al., 1996). Наряду со снижением активности α_i -субъединиц, следствием чего является изменение соотношения между сигнальными каскадами, стимулирующими и ингибирующими активность АЦ. Однако в целой печени, где наряду с клетками паренхимы (гепатоцитами), составляющими, как правило, около 60—70 % всего пула

клеток, присутствуют популяции клеток непаренхимного происхождения, наблюдали снижение экспрессии только α_{12} -субъединиц без заметного изменения экспрессии α_{13} -субъединиц (Bushfield et al., 1990). Выявленные различия, возможно, связаны с тем, что в непаренхимных клетках экспрессия определенных типов α_1 -субъединиц повышена по сравнению с контрольными животными. Важную роль в ослаблении сигнальных каскадов, сопряженных с G_1 -белками, играет фосфорилирование α_{12} -субъединиц в гепатоцитах диабетических животных, которое снижает функциональную активность G_{12} -белков и выключает их из сигнальной трансдукции. При этом основную роль в таком фосфорилировании играет протеинкиназа С, активность которой в печени крыс со стрептозотоциновым СД1 существенно возрастает на фоне снижения активности ферментов с фосфатазной активностью (Morris et al., 1996).

Продолжительность и тяжесть СД1 непосредственно влияют на уровень базальной активности АЦ и ее регуляцию гормонами. Так, через 3 сут после индукции СД1 изменения базальной активности фермента и его стимуляции гуаниновыми нуклеотидами, катионами марганца, глюконом и изопротеренолом отсутствовали. Не было выявлено изменений в аффинности связывания агонистов с α -АР и β -АР и числа самих рецепторов (Shima et al., 1992). В то же время через 15 сут после обработки крыс СТЗ стимуляция АЦ глюконом и изопротеренолом, а также плотность α -АР и β -АР у гепатоцитов существенно снижались. Эти результаты указывают на отчетливо выраженную временную динамику изменений в цАМФ-зависимых сигнальных каскадах печени при СД1, что является следствием быстро нарастающих в условиях этой патологии функциональных нарушений в печени.

У мышей линии *ob/ob* с ожирением, умеренной гипергликемией и гиперинсулинемией, характерной для СД2, также выявлены значительные изменения функциональной активности АЦСС в печени. Показано, что в мембранах, выделенных из гепатоцитов мышей *ob/ob*, в 3 раза увеличено число связывающих мест для агонистов β -АР и заметно повышено их стимулирующее действие на АЦ (Bégin-Heick, 1994). Необходимо отметить, что у мышей линии *db/db*, другой генетической модели СД2, таких изменений в адренергическом сигналинге не выявлено, несмотря на то что уровень экспрессии G_s - и G_i -белков и стимуляция АЦ негормональными агентами у них были сходными с таковыми в печени мышей линии *ob/ob*. Так, обнаружено, что в мембранах, выделенных из печени мышей линии *db/db*, уровень экспрессии α_{12} -, α_{13} - и β -субъединиц составил 25, 37 и 27 % от уровня у контрольных животных соответственно, а максимальная стимуляция АЦ гуаниновыми нуклеотидами и форсколином снижена в сравнении с контролем на 60 % (McFarlane-Anderson et al., 1992; Bégin-Heick, 1994).

Необходимо отметить, что результаты исследований по состоянию АЦСС в печени при экспериментальном СД весьма противоречивы, что может быть связано с различиями в используемых моделях заболевания, его длительностью, тяжестью, а также с объектом исследования (целая ткань печени, изолированные гепатоциты, плазматические мембраны гепатоцитов). Это иллюстрируется тем, что на ранних стадиях СД1 и СД2 в печени экспериментальных животных с различными моделями заболевания отсутствуют изменения функциональной активности G_1 -белков и сопряженных с ними сигнальных систем (Young et al., 1991; Kirkham et al., 1992; Shima et al., 1992),

в то время как в дальнейшем функции G_1 -белков существенно ослабляются (McFarlane-Anderson et al., 1992; Shima et al., 1992; Bégin-Heick, 1994).

Влияние сахарного диабета на аденилатциклазную сигнальную систему в тканях репродуктивной системы

Дисфункции мужской и женской репродуктивных систем являются частым осложнением СД и могут приводить к бесплодию. В основе этого лежит ослабление функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и чувствительности тканей репродуктивной системы к регуляторному влиянию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (Шпаков, 2010). Несмотря на большое число работ, в которых проводятся исследования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и тканей репродуктивной системы при СД, функциональное состояние гормональных сигнальных систем, в том числе АЦСС, в них остается малоизученным. Имеется лишь несколько работ, посвященных дисфункциям АЦСС в тканях мужской репродуктивной системы при СД (Carmena et al., 1992, 1997; Rodriguez-Pena et al., 1994; Шпаков и др., 2009а, 2009б, 2010а, 2010б; Shpakov et al., 2013а, 2013б), и наши исследования по изучению АЦСС в яичниках и матке самок крыс с неонатальной моделью СД2 (Шпаков и др., 2009а, 2010б; Shpakov et al., 2012а).

Показано, что в плазматических мембранах, выделенных из предстательной железы крыс со стрептозотоциновым СД1, в значительной степени снижена экспрессия α_s -субъединицы G_s -белка и всех трех типов α_i -субъединиц G_i -белка (Carmena et al., 1997). Наряду с этим значительно снижено стимулирующее действие на АЦ изопротеренола и форсколина, что указывает на ослабление процесса передачи стимулирующего гормонального сигнала через АЦСС и на снижение каталитической функции АЦ. Выявлено снижение числа β_2 -АР. Лечение инсулином частично восстанавливало экспрессию α -субъединиц G -белков, но слабо влияло на активацию АЦ изопротеренолом и форсколином. Совокупность полученных данных указывает на то, что при СД1 в предстательной железе крыс ослаблены все основные компоненты АЦСС, чувствительной к агонистам β -АР, и лечение инсулином восстанавливает только трансдукторный компонент этой системы.

В семенных пузырьках крыс с СД1 существенно снижена аффинность связывания вазоактивного интестинального полипептида с рецептором, а также его стимулирующее влияние на активность АЦ (Carmena et al., 1992; Rodriguez-Pena et al., 1994). Причиной этого является значительное снижение экспрессии и функциональной активности α_s -субъединицы G_s -белка. Обнаружено также ослабление каскадов, ингибирующих АЦ, в основе чего лежит снижение функциональной активности G_1 -белков. На это указывает ослабление ингибирующего влияния ГИДФ в низких концентрациях на стимулированную форсколином активность АЦ. При этом в семенных пузырьках диабетических крыс экспрессия всех трех типов α_i -субъединиц практически не меняется. Вероятно, снижение функциональной активности G_1 -белков связано с нарушением посттрансляционного процессинга α_1 -субъединиц и их внутриклеточного транспорта (Rodriguez-Pena et al., 1994).

Нами показано, что в семенниках крыс с краткосрочной (30-суточной) моделью острого СД1 и с пролонгированной, 7-месячной, моделью мягкого СД1 в значительной степени снижены базальная активность АЦ, стимулирующие эффекты ГИДФ и форсколина, а также гормонов — хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), структурного и функционального гомолога ЛГ, и питуитарного АЦ-активирующего полипептида (РАСАР) (Шпаков и др., 2009а, 2010б). Базальная активность АЦ в семенниках крыс при остром и мягком СД1 была снижена соответственно на 43 и 45 %, стимуляция АЦ форсколином — на 22 и 43 %, стимуляция фермента ГИДФ — на 43 и 61 % в сравнении с контрольными животными, что указывает на нарушение функций каталитического и трансдукторного компонентов АЦСС. Системные нарушения в АЦСС семенников при СД1 приводят к резкому снижению их чувствительности к ХГЧ, который имитирует стимулирующее влияние ЛГ на синтез и секрецию тестостерона клетками Лейдига, и к РАСАР, важнейшему регулятору дифференцировки и регенерации тестикулярных клеток. Изменения в гормональной чувствительности АЦСС к гонадотропинам хорошо коррелируют со снижением уровня тестостерона у диабетических животных и ослаблением у них стимулирующего влияния люлиберина на синтез и секрецию тестостерона клетками Лейдига (Деркач и др., 2013). Наряду со стимулирующими гормональными воздействиями на АЦ при СД1 также снижается передача ингибирующих сигналов, генерируемых соматостатином, играющим важную роль в функционировании репродуктивной системы (Шпаков и др., 2009а, 2010б). Это может быть связано со значительным снижением экспрессии и функциональной активности соматостатиновых рецепторов и сопряженных с ними G_i-белков.

В семенниках крыс с очень длительной, 18-месячной, неонатальной моделью СД2 также наблюдали значительные нарушения функциональной активности АЦСС, причем они нарастали с повышением длительности заболевания вследствие усиления метаболических нарушений у диабетических животных (Shprakov et al., 2013b). Так, в семенниках 8- и 18-месячных самцов крыс с СД2 базальная активность АЦ в семенниках составила 70 и 45 % соответственно от активности у 3-месячных животных, у которых отсутствует выраженная манифестация заболевания. Стимулирующее действие ГИДФ на АЦ в семенниках 3-месячных самцов крыс с СД2 было лишь немного ниже, чем у контрольных животных того же возраста, в то время как у 8- и 18-месячных диабетических крыс оно было снижено в сравнении с контролем на 27 и 41 % соответственно. В еще большей степени ослаблялось регуляторное влияние гормонов на активность АЦ. У 18-месячных диабетических крыс стимулирующее действие ХГЧ и РАСАР на АЦ было снижено более чем в 2 раза в сравнении с контрольными животными того же возраста, а ингибирующий эффект соматостатина был подавлен полностью (Shprakov et al., 2013b).

Снижение функциональной активности АЦСС было выявлено нами в яичниках и матке самок крыс с неонатальной моделью СД2 (Шпаков и др., 2010б). В яичниках была ослаблена стимуляция АЦ при действии ХГЧ и РАСАР, в то время как ингибирование соматостатином было снижено как в яичниках, так и в матке. Следует, однако, отметить, что чувствительность АЦ матки к релаксину, который осуществляет ремоделирование сосудов и регулирует кровоснабжение тканей матки (Vodstrcil

et al., 2012), в условиях неонатального СД2 практически не менялась. Это свидетельствует в пользу специфичности изменений АЦСС в тканях репродуктивной системы самок крыс при экспериментальном СД2. Таким образом, полученные нами и другими авторами данные указывают на то, что патологические изменения, возникающие в репродуктивной системе при СД, взаимосвязаны с функционированием в них АЦСС, что необходимо учитывать при прогнозировании, мониторинге и лечении осложнений СД со стороны репродуктивной системы.

Заключение

Представленные в обзорной статье данные свидетельствуют о широком спектре нарушений, которые выявляются в АЦСС периферических тканей и органов при СД1 и СД2, причем эти изменения характеризуются тканевой, рецепторной и гормональной специфичностью и в большой мере зависят от исследуемой модели СД, продолжительности и тяжести заболевания. Нами и другими авторами показано, что большинство нарушений затрагивают проксимальные звенья АЦСС, в основном рецепторный компонент и сопряженные с ним гетеротримерные G-белки, в то время как функциональная активность нижележащих звеньев АЦСС, фермента АЦ и цАМФ-зависимых эффекторных белков либо сохраняется, либо подвергается незначительным изменениям при СД. Это вполне оправдано, поскольку ослабление дистальных звеньев цАМФ-зависимых сигнальных каскадов должно было приводить к нарушению сигнальной трансдукции для очень большого числа гормональных сигналов, осуществляемых через АЦСС, что имело бы для клетки фатальные последствия. Изменения проксимальных звеньев АЦСС во многом носят компенсаторный характер, по крайней мере на ранних стадиях СД. В дальнейшем они нарастают вследствие нарушения функциональных взаимодействий между сигнальными каскадами, цАМФ-зависимыми и цАМФ-независимыми, что приводит к общему дисбалансу гормональной регуляции периферических органов и тканей.

Выявление специфичных изменений в АЦСС при СД является важным направлением в создании новых препаратов и стратегий лечения как самого СД, так и его осложнений. Особенно это актуально в отношении диабетической кардиомиопатии, для которой характерны значительные изменения адренергической регуляции в сердечной мышце, реализуемые через цАМФ-зависимые сигнальные каскады. При этом вследствие изменения паттерна β-АР и G-белков в миокарде при СД1 меняется соотношение сигнальных путей, стимулирующих и ингибирующих активность АЦ. Это соотношение в значительной степени восстанавливается в условиях адекватной инсулиновой терапии, что может быть использовано для мониторинга эффективности такой терапии и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД1. Изменения в передаче гормональных сигналов через β-АР при СД2 выявлены также в жировой ткани, причем в наибольшей степени они выражены в случае β₃-АР. В этой связи необходимо отметить, что в миокарде крыс с СД1 экспрессия и активность β₃-АР также подвергаются наибольшим изменениям. Однако в сердце β₃-АР-сигналинг в условиях СД1 усиливается, а в жировой ткани при СД2 ослабляется.

В большинстве периферических тканей в условиях СД наблюдается ослабление передачи гормональных сигналов, ингибирующих АЦ, что связано со снижением экспрессии и функциональной активности G_i-белков, которое наиболее выражено при СД1. Это приводит к снижению ингибирующего действия на АЦ широкого спектра гормонов, включая биогенные амины, аденозин, пептидные гормоны. Следует подчеркнуть, что снижение G_i-сопряженных сигнальных путей выявлено нами и в мозге крыс с экспериментальными моделями СД1 и СД2 (Shpakov, 2012; Shpakov et al., 2012a, 2012b, 2013a, 2013b), что указывает на существование общих механизмов подавления функции G_i-белков при СД, среди которых основную роль играют гипергликемия и окислительный стресс. В пользу важной роли G_i-белков в этиологии и патогенезе СД свидетельствуют данные о том, что их выключение вследствие инактивирующих мутаций в генах, кодирующих α_1 -субъединицу, приводит к состояниям, сходным по многим признакам с СД. Восстановление функций G_i-белков и осуществляемых через них сигнальных каскадов можно рассматривать как многообещающую стратегию лечения СД и его осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-04-00434).

Список литературы

- Деркач К. В., Мойсеюк И. В., Чистякова О. В., Шпаков А. О. 2013. Андрогенная недостаточность у самцов крыс с долгосрочным неонатальным стрептозотоциновым диабетом. Бюл. эксперим. биол. мед. 155 (3) : 315—318. (Derkach K. V., Moiseyuk I. V., Chistyakova O. V., Shpakov A. O. 2013. Androgen deficiency in male rats with prolonged neonatal streptozotocin diabetes. Bull. Exp. Biol. Med. 155 (3) : 339—342.)
- Перцева М. Н., Кузнецова Л. А., Шпаков А. О. 2013. Новый концептуальный подход для поиска молекулярных причин сахарного диабета, основанный на изучении функционирования гормональных сигнальных систем. Журн. эволюц. биохим. физиол. 49 (5) : 313—322. (Pertseva M. N., Kuznetsova L. A., Shpakov A. O. 2013. A new conceptual approach for the search of molecular causes of diabetes mellitus, based on the study of functioning of hormonal signaling system. Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 49 (5) : 313—322.)
- Шпаков А. О. 2010. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 56 (5) : 23—29. (Shpakov A. O. 2010. The functional state of hypothalamo-pituitary-gonadal axis in diabetes mellitus. Probl. Endocrinol. 56 (5) : 23—29.)
- 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., Бондарева В. М., Деркач К. В., Перцева М. Н. 2009а. Исследование регулируемой гормонами аденилатциклазной системы в репродуктивных тканях крыс при экспериментальном сахарном диабете. Технол. живых систем. 7 (8) : 10—21. (Shpakov A. O., Bondareva V. M., Derkach K. V., Pertseva M. N. 2009a. The study of hormone-regulated adenylyl cyclase system in the reproductive tissues of rats in experimental diabetes mellitus. Tekhnol. Zhivuykh Sistem. 7 (8) : 10—21.)
- Шпаков А. О., Бондарева В. М., Чистякова О. В. 2010а. Функциональное состояние аденилатциклазной сигнальной системы в репродуктивных тканях крыс с экспериментальным диабетом 1-го типа. Цитология. 52 (2) : 177—183. (Shpakov A. O., Bondareva V. M., Chistyakova O. V. 2010a. Functional state of adenylyl cyclase signaling system in reproductive tissues of rats with experimental type-1 diabetes. Cell Tissue Biol. 4 (2) : 208—214.)
- 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. The brain peptidergic signaling systems in diabetes mellitus. Tsitologiya. 54 (10) : 733—741.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Бондарева В. М. 2009б. Изменение гормональной чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы тестикулярной ткани крыс в условиях неонатального стрептозотоцинового диабета. Бюл. эксперим. биол. мед. 148 (9) : 282—286. (Shpakov A. O., Derkach K. V., Bondareva V. M. 2009b. Changes in hormone sensitivity of the adenylyl cyclase signaling system in the testicular tissue of rats with neonatal streptozotocin-induced diabetes. Bull. Exp. Biol. Med. 148 (3) : 394—398.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Бондарева В. М. 2010б. Снижение чувствительности аденилатциклазы и гетеротримерных G-белков к действию хорионического гонадотропина и пептидных гормонов в тканях репродуктивной системы крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Биомед. химия. 56 (6) : 700—709. (Shpakov A. O., Derkach K. V., Bondareva V. M. 2010b. A decrease of the sensitivity of adenylyl cyclase and heterotrimeric G proteins to chorionic gonadotrophin and peptide hormones action in the tissues of reproductive system in rats with experimental type 2 diabetes. Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. B: Biomedical Chemistry. 4 (3) : 258—263.)
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Чистякова О. В., Мойсеюк И. В., Бондарева В. М. 2013. Влияние длительного диабета, вызванного обработкой стрептозотоцином 1.5-месячных крыс, на функциональную активность аденилатциклазной системы. Цитология. 55 (9) : 609—618. (Shpakov A. O., Derkach K. V., Chistyakova O. V., Moiseyuk I. V., Bondareva V. M. 2013. Effect of long-term diabetes mellitus induced by treatment with streptozotocin in the six-week old rats on functional activity of the adenylyl cyclase system. Cell Tissue Biol. 8 (1).)
- 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. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Bondareva V. M., Guryanov I. A., Vlasov G. P., Pertseva M. N. 2006. Decrease in functional activity of G-proteins hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system, during experimental type II diabetes mellitus. Bull. Exp. Biol. Med. 142 (6) : 685—689.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Бондарева В. М., Перцева М. Н. 2007а. Функциональное сопряжение гормональных рецепторов с G-белками в аденилатциклазной системе мышечных тканей и мозга крыс в условиях краткосрочной гипергликемии. Бюл. эксперим. биол. мед. 144 (11) : 526—530. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Bondareva V. M., Pertseva M. N. 2007a. Functional coupling of hormone receptors with G proteins in the adenylyl cyclase system of the rat muscle tissues and brain under conditions of short-term hyperglycemia. Bull. Exp. Biol. Med. 144 (5) : 684—688.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Гурьянов И. А., Власов Г. П., Перцева М. Н. 2007б. Идентификация нарушений в гормоночувствительной АЦ-системе в тканях крыс с диабетом 1-го и 2-го типов с использованием функциональных зондов и синтетических наноразмерных пептидов. Технол. живых систем. 4 (5—6) : 96—108. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Guryanov I. A., Vlasov G. P., Pertseva M. N. 2007b. The identification of disturbances in hormone-sensitive AC system in the tissues of rats with types 1 and 2 diabetes mellitus using functional probes and synthetic nanosized peptides. Tekhnol. Zhivuykh Sistem. 4 (5—6) : 96—108.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Гурьянов И. А., Перцева М. Н. 2005а. Молекулярные причины изме-

- нения чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы сердечной мышцы к биогенным аминам при экспериментальном стрептозоточиновом диабете. Цитология. 47 (6) : 540—548. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Gurianov I. A., Pertseva M. N. 2005. Molecular causes of changes in sensitivity of adenylyl cyclase signaling system to biogenic amines in the heart muscle during experimental streptozotocin diabetes. Tsitologiya. 47 (6) : 540—548.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2005б. Молекулярные механизмы изменения чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы к биогенным аминам при стрептозоточиновом диабете. Бюл. эксперим. биол. мед. 140 (9) : 286—290. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Pertseva M. N. 2005. Molecular mechanisms of modified sensitivity of the adenylate cyclase signaling system to biogenic amines during streptozotocin-induced diabetes. Bull. Exp. Biol. Med. 140 (3) : 304—308.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2007в. Нарушение передачи ингибирующего аденилатциклазу гормонального сигнала в миокарде и мозге крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Цитология. 49 (6) : 442—450. (Shpakov A. O., Kuznetsova L. A., Plesneva S. A., Pertseva M. N. 2007. Disturbance of transduction of adenylyl cyclase-inhibiting hormonal signaling in the myocardium and brain of rats with experimental type 2 diabetes. Cell Tissue Biol. 1 (4) : 343—351.)
- Altan V. M., Arioglu E., Guner S., Ozcelikay A. T. 2007. The influence of diabetes on cardiac β -adrenoceptor subtypes. Heart Fail. Rev. 12 : 58—65.
- Bajuk Studen K., Jensterle Sever M., Pfeifer M. 2013. Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. Front. Horm. Res. 40 : 64—82.
- Banyasz T., Kalapos I., Kelemen S. Z., Kovacs T. 1996. Changes in cardiac contractility in IDDM and NIDDM diabetic rats. Gen. Physiol. Biophys. 15 : 357—369.
- Beale E. G. 2013. Insulin signaling and insulin resistance. J. Invest. Med. 61 : 11—14.
- Beenen O. H., Batink H. D., Pfaffendorf M., van Zwieten P. A. 1997. β -adrenoreceptors in the hearts of diabetic-hypertensive rats: radioligand binding and functional experiments. Blood Press. 6 : 44—51.
- Bégin-Heick N. 1994. Liver β -adrenergic receptors, G proteins, and adenylyl cyclase activity in obesity-diabetes syndromes. Amer. J. Physiol. 266 : 1664—1672.
- Bégin-Heick N. 1996. β -adrenergic receptors and G-proteins in the ob/ob mouse. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 20 : 32—35.
- Berlin I., Grimaldi A., Bosquet F., Puech A. J. 1986. Decreased β -adrenergic sensitivity in insulin-dependent diabetic subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63 : 262—265.
- Bidasee K. R., Zheng H., Shao C. H., Parbhu S. K., Rozanski G. J., Patel K. P. 2008. Exercise training initiated after the onset of diabetes preserves myocardial function: effects on expression of β -adrenoreceptors. J. Appl. Physiol. 105 : 907—914.
- Bilginoglu A., Cicek F. A., Ugur M., Gurdal H., Turan B. 2007. The role of gender differences in beta-adrenergic receptor responsiveness of diabetic rat heart. Mol. Cell. Biochem. 305 : 63—69.
- Boyanov M. A., Boneva Z., Christov V. G. 2003. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. Aging Male. 6 : 1—7.
- Bushfield M., Griffiths S. L., Murphy G. J., Pyne N. J., Knowler J. T., Milligan G., Parker P. J., Mollner S., Houslay M. D. 1990. Diabetes-induced alterations in the expression, functioning and phosphorylation state of the inhibitory guanine nucleotide regulatory protein G_{12} in hepatocytes. Biochem. J. 271 : 365—372.
- Carmena M. J., Clemente C., Carrero I., Solano R. M., Prieto J. C. 1997. G-proteins and beta-adrenergic stimulation of adenylyl cyclase activity in the diabetic rat prostate. Prostate. 33 : 46—54.
- Carmena M. J., Clemente C., Guijarro L. G., Prieto J. C. 1992. The effect of streptozotocin diabetes on the vasoactive intestinal peptide receptor/effector system in membranes from rat ventral prostate. Endocrinology. 131 : 1993—1998.
- Chan T. M., Dehaye J. P., Tatoyan A. 1983. Activation of lipolysis by epinephrine and electrical stimulation in the perfused hind-quarters of lean and obese-diabetic (db/db) mice. Biochim. biophys. acta. 751 : 384—392.
- Chavali V., Tyagi S. C., Mishra P. K. 2013. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 6 : 151—160.
- Clemmons D. R. 2012. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. 41 : 425—443.
- Collins S., Daniel K. W., Petro A. E., Surwit R. S. 1997. Strain-specific response to β_3 -adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice. Endocrinology. 138 : 405—413.
- Collins S., Daniel K. W., Rohlfes E. M., Ramkumar V., Taylor I. L., Gettys T. W. 1994. Impaired expression and functional activity of the β_3 - and β_1 -adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J ob/ob) mice. Mol. Endocrinol. 8 : 518—527.
- Communal C., Singh K., Sawyer D. B., Colucci W. S. 1999. Opposing effects of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis. Role of pertussis-toxin sensitive G protein. Circulation. 100 : 2210—2212.
- Dhalla A. K., Santikul M., Chisholm J. W., Belardinelli L., Reaven G. M. 2009. Comparison of the antilipolytic effects of an A_1 adenosine receptor partial agonist in normal and diabetic rats. Diabetes Obes. Metab. 11 : 95—101.
- Dighe R. R., Rojas F. J., Birnbaumer L., Garber A. J. 1984. Glucagon-stimulable adenylyl cyclase in rat liver. The impact of streptozotocin-induced diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 73 : 1013—1023.
- Dincer U. D., Bidasee K. R., Guner S., Tay A., Ozcelikay A. T., Altan V. M. 2001. The effect of diabetes on expression of β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoreceptors in rat hearts. Diabetes. 50 : 455—461.
- Dincer U. D., Onay A., Ari N., Ozcelikay A. T., Altan V. M. 1998. The effects of diabetes on β -adrenoreceptors mediated responsiveness of human and rat atria. Diabetes Res. Clin. Pract. 40 : 113—122.
- Downing S. E., Lee J. C., Fripp R. R. 1983. Enhanced sensitivity of diabetic hearts to α -adrenoreceptor stimulation. Amer. J. Physiol. 245 : 808—813.
- Evans B. A., Papaioannou M., Anastasopoulos F., Summers R. J. 1998. Differential regulation of β_3 -adrenoreceptors in gut and adipose tissue of genetically obese (ob/ob) C57BL/6J-mice. Br. J. Pharmacol. 124 : 763—771.
- Feldman R. D., Gros R. 2007. New insights into the regulation of cAMP synthesis beyond GPCR/G protein activation: implications in cardiovascular regulation. Life Sci. 81 : 267—271.
- Fu L. X., Bergh C. H., Liang Q. M., Sjögren K. G., Xu X., Eriksson P., Hoebeke J., Hjalmarsen A. 1994. Diabetes-induced changes in the G_i -modulated muscarinic receptor-adenylyl cyclase system in rat myocardium. Pharmacol. Toxicol. 75 : 186—193.
- Fukui M., Kitagawa Y., Ose H., Hasegawa G., Yoshikawa T., Nakamura N. 2007. Role of endogenous androgen against insulin resistance and atherosclerosis in men with type 2 diabetes. Curr. Diabetes Rev. 3 : 25—31.
- Gando S., Hattori Y., Akaishi Y., Nishihira J., Kanno M. 1997. Impaired contractile response to β adrenoreceptor stimulation in diabetic rat hearts: alterations in beta adrenoreceptors-G protein-adenylyl cyclase system and phospholamban phosphorylation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 282 : 475—484.
- Ganguly P. K., Beamish R. E., Dhalla K. S., Innes I. R., Dhalla N. S. 1987. Norepinephrine storage, distribution and release in diabetic cardiomyopathy. Amer. J. Physiol. 252 : 734—739.
- Garber A. J. 1980. The impact of streptozotocin-induced diabetes mellitus on cyclic nucleotide regulation of skeletal muscle amino acid metabolism in the rat. J. Clin. Invest. 65 : 478—487.
- Gatenby V. K., Kearney M. T. 2010. The role of IGF—1 resistance in obesity and type 2 diabetes-mellitus-related insulin resistance and vascular disease. Expert Opin. Ther. Targets. 14 : 1333—1342.

- Gauthier C., Tavernier G., Charpentier F., Langin D., Le Marc H. 1996. Functional β_3 -adrenoreceptor in the human heart. *J. Clin. Invest.* 98 : 556—562.
- George L., Arnau C., Leonardo P. 2012. The G-protein coupled receptor family: actors with many faces. *Curr. Pharm. Design.* 18 : 175—185.
- Gettys T. W., Watson P. M., Taylor I. L., Collins S. 1997. RU-486 (Mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient β -adrenergic signalling in adipocytes from mature C57BL/6J-*ob/ob* mice. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21 : 865—873.
- Hashim S., Li Y., Nagakura A., Takeo S., Anand-Srivastava M. B. 2004. Modulation of G-protein expression and adenylyl cyclase signaling by high glucose in vascular smooth muscle. *Cardiovasc. Res.* 63 : 709—718.
- Hashim S., Liu Y. Y., Wang R., Anand-Srivastava M. B. 2002. Streptozotocin-induced diabetes impairs G-protein linked signal transduction in vascular smooth muscle. *Mol. Cell. Biochem.* 240 : 57—65.
- Heijnen J. B., Zwieten P. A. 1992. Enhanced inotropic responsiveness to β_1 -adrenoceptor stimulation in isolated working hearts from diabetic rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20 : 559—562.
- Heyliger C. E., Pierce G. N., Singal P. K., Beamish R. E., Dhalla N. S. 1982. Cardiac α - and β -adrenergic receptor alterations in diabetic cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.* 77 : 610—618.
- Houslay M. D. 1991. G_{12} is at the centre of an active phosphorylation/dephosphorylation cycle in hepatocytes: the fine-tuning of stimulatory and inhibitory inputs into adenylyl cyclase in normal and diabetic states. *Cell. Signal.* 3 : 1—9.
- Huisamen B., Marais E., Genade S., Lochner A. 2001. Serial changes in the myocardial beta-adrenergic signalling system in two models of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mol. Cell. Biochem.* 219 : 73—82.
- Jourdon P., Fewray D. 1993. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *J. Physiol.* 470 : 411—429.
- Kamata K., Satoh T., Tanaka H., Shigenobu K. 1997. Changes in electrophysiological and mechanical responses of the rat papillary muscle to α - and β -agonist in streptozotocin-induced diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75 : 781—788.
- Kamata K., Satoh T., Matsumoto T., Noguchi E., Taguchi K., Kobayashi T., Tanaka H., Shigenobu K. 2006. Enhancement of methoxamine-induced contractile responses of rat ventricular muscle in streptozotocin-induced diabetes is associated with α_{1A} adrenoceptor upregulation. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 188 : 173—183.
- Kashiwagi A., Nishio Y., Saeki Y., Kida Y., Kodama M., Shigetani Y. 1989. Plasma membrane-specific deficiency in cardiac β -adrenergic receptor in streptozotocin-diabetic rats. *Amer. J. Physiol.* 257 : 127—132.
- Kirkham D. M., Murphy G. J., Young P. 1992. Demonstration of inhibitory guanine nucleotide regulatory protein (G_i) function in liver and hepatocyte membranes from streptozotocin-treated rats. *Biochem. J.* 284 : 301—304.
- Kwon H., Pessin J. E. 2013. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 4 : 71.
- Lahaye Sle D., Gratas-Delamarche A., Malardé L., Vincent S., Zguira M. S., Morel S. L., Delamarche P., Zouhal H., Carré F., Bekono F. R. 2010. Intense exercise training induces adaptation in expression and responsiveness of cardiac β -adrenoceptors in diabetic rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 9 : 72.
- Lambrinoudaki I. 2011. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas.* 68 : 13—16.
- Latifpour J., McNeill J. H. 1984. Cardiac autonomic receptors: effect of long-term experimental diabetes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 230 : 242—249.
- Li Y., Descorbeth M., Anand-Srivastava M. B. 2008. Role of oxidative stress in high glucose-induced decreased expression of G α proteins and adenylyl cyclase signaling in vascular smooth muscle cells. *Amer. J. Physiol.* 294 : 2845—2854.
- Linder J. U. 2006. Class III adenylyl cyclases: molecular mechanisms of catalysis and regulation. *Cell. Mol. Life Sci.* 63 : 1736—1751.
- Madsen L., Kristiansen K. 2010. The importance of dietary modulation of cAMP and insulin signaling in adipose tissue and the development of obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1190 : 1—14.
- Mani H., Levy M. J., Davies M. J., Morris D. H., Gray L. J., Bankart J., Blackledge H., Khunti K., Howlett T. A. 2013. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 78 : 926—934.
- Matsuda N., Hattori Y., Gando S., Akaishi Y., Kemmotsu O., Kanno M. 1999. Diabetes-induced down-regulation of β_1 -AR mRNA expression in rat heart. *Biochem. Pharmacol.* 58 : 881—885.
- McFarlane-Anderson N., Bailly J., Bégin-Heick N. 1992. Levels of G-proteins in liver and brain of lean and obese (*ob/ob*) mice. *Biochem. J.* 282 : 15—23.
- Meek T. H., Morton G. J. 2012. Leptin, diabetes, and the brain. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16 : 534—542.
- Mishra P. K., Awe O., Metreveli N., Qipshidze N., Joshua I. G., Tyagi S. C. 2011. Exercise mitigates homocysteine — β_2 -adrenergic receptor interactions to ameliorate contractile dysfunction in diabetes. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 3 : 97—106.
- Moniotte S., Kobzik L., Feron O., Trochu J. N., Gauthier C., Balligand J. L. 2001. Upregulation of β_3 -adrenoreceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation.* 103 : 1649—1655.
- Morris N. J., Bushfield M., Houslay M. D. 1996. Streptozotocin-induced diabetes elicits the phosphorylation of hepatocyte $G_{12}\alpha$ at the protein kinase C site but not at the protein kinase A-controlled site. *Biochem. J.* 315 : 417—420.
- Muzzin P., Revelli J. P., Kuhne F., Gocayne J. D., McCombie W. R., Venter J. C., Giacobino J. P., Fraser C. M. 1991. An adipose tissue-specific beta-adrenergic receptor. Molecular cloning and down-regulation in obesity. *J. Biol. Chem.* 266 : 24 053—24 058.
- Offermanns S. 2003. G-proteins as transducers in transmembrane signalling. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 83 : 101—130.
- Ozuarı A., Ozturk Y., Yildizoglu-Ari N., Ozcelkay A. T., Altan V. M. 1993. The effects of glyburide and insulin on the cardiac performance in rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Gen. Pharmacol.* 24 : 165—169.
- Picchi A., Capobianco S., Qiu T., Focardi M., Zou X., Cao J. M., Zhang C. 2010. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: a review. *World J. Cardiol.* 2 : 377—390.
- Plourde G., Martin M., Rousseau-Migneron S., Nadeau A. 1991. Effect of physical training on ventricular (-adrenergic receptor adenylyl cyclase system of diabetic rats. *Metabolism.* 40 : 362—367.
- Plourde G., Rousseau-Migneron S., Nadeau A. 1992. Physical training increases β -adrenoceptor density and adenylyl cyclase activity in high-oxidative skeletal muscle of diabetic rats. *Metabolism.* 41 : 1331—1335.
- Plourde G., Rousseau-Migneron S., Nadeau A. 1993. Effect of endurance training on β -adrenergic system in three different skeletal muscles. *J. Appl. Physiol.* 74 : 1641—1646.
- Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Seeland U., Hetzer R. 2010. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circ. J.* 74 : 1265—1273.
- Rodgers R. L. 2012. Glucagon and cyclic AMP: time to turn the page? *Curr. Diabetes Rev.* 8 : 362—381.
- Rodriguez-Pena M. S., Guijarro L. G., Juarranz M. G., Rodriguez-Henche N., Bajo A. M., Aguado F., Prieto J. C. 1994. Analysis of vasoactive intestinal peptide receptors and the G protein regulation of adenylyl cyclase in seminal vesicle membranes from streptozotocin-diabetic rats. *Cell. Signal.* 6 : 147—156.
- Rozec B., Gauthier C. 2006. β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol. Ther.* 111 : 652—673.

- Sadana R., Dessauer C. W. 2009. Physiological roles for G protein-regulated adenylyl cyclase isoforms: insights from knockout and overexpression studies. *Neurosignals*. 17 : 5—22.
- Saito K., Kuroda A., Tanaka H. 1991. Characterization of β_1 and β_2 adrenoreceptor subtypes in the atrioventricular node of diabetic rat hearts by quantitative autoradiography. *Cardiovasc. Res.* 25 : 950—954.
- Sakane N., Yoshida T., Yoshioka K., Nakamura Y., Umekawa T., Kogure A., Takakura Y., Kondo M. 1997. β_3 -adrenoreceptor gene polymorphism: a newly identified risk factor for proliferative retinopathy in NIDDM patients. *Diabetes*. 46 : 1633—1636.
- Sakane N., Yoshida T., Yoshioka K., Nakamura Y., Umekawa T., Kogure A., Takakura Y., Kondo M. 1998. Trp⁶⁴Arg mutation of β_3 -adrenoreceptor gene is associated with diabetic nephropathy in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 41 : 1533—1534.
- Schaffer S. W., Allo S., Punna S., White T. 1991. Defective response to cAMP-dependent protein kinase in non-insulin-dependent diabetic heart. *Amer. J. Physiol.* 261 : E376—E396.
- Setty S., Sun W., Martinez R., Downey H. F., Tune J. D. 2004. α -adrenoreceptor-mediated coronary vasoconstriction is augmented during exercise in experimental diabetes mellitus. *J. Appl. Physiol.* 97 : 431—438.
- Shima S., Fukase H., Akamatsu N. 1992. Adrenergic receptors and adenylyl cyclase activity in hepatocytes of the streptozotocin-diabetic rat. *Endocrinol. Jpn.* 39 : 157—163.
- Shpakov A. O. 2012. Alterations in hormonal signaling systems in diabetes mellitus: origin, causality and specificity. *Endocrinol. Metab. Syndrome*. 1 : e106. doi: 10.4172/2161-1017.1000e106.
- Shpakov A., Chistyakova O., Derkach K., Bondareva V. 2011. Hormonal signaling systems of the brain in diabetes mellitus. *Neurodegenerative Diseases*. Rijeka, Croatia: Intech. Open Access Publisher. 349—386.
- Shpakov A. O., Chistyakova O. V., Derkach K. V., Moiseyuk I. V., Bondareva V. M. 2012a. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes. *Central Eur. J. Biol.* 7 : 33—47.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Chistyakova O. V., Sukhov 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. Metab. Syndr.* 1 : 104. <http://dx.doi.org/10.4172/jms.1000104>.
- Shpakov A., Derkach K., Moiseyuk I., Chistyakova O. 2013a. Alterations of hormone-sensitive adenylyl cyclase system in the tissues of rats with long-term streptozotocin diabetes and the influence of intranasal insulin. *Dataset Papers Pharmacol.* 2013 : 698435.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Moiseyuk I. V., Chistyakova O. V., Bondareva V. M. 2013b. Hormonal sensitivity of adenylyl cyclase in the myocardium, brain and testes of 18-month-old non-diabetic and diabetic rats. *Int. J. Biochem. Res. Rev.* 3 : 1—20.
- 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.
- Song X., Zheng X., Malbon C. C., Wang H. 2001. $G\alpha_{i2}$ enhances *in vivo* activation of and insulin signaling to GLUT4. *J. Biol. Chem.* 276 : 34 651—34 658.
- Soumaya K. 2012. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 771 : 240—251.
- Stanley W. C., Dore J. J., Hall J. L., Hamilton C. D., Pizzurro R. D., Roth D. A. 2001. Diabetes reduces right atrial beta-adrenergic signaling but not agonist stimulation of heart rate in swine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79 : 346—351.
- Strassheim D., Milligan G., Houslay M. D. 1990. Diabetes abolishes the GTP-dependent, but not the receptor-dependent inhibitory function of the inhibitory guanine-nucleotide-binding regulatory protein (G_i) on adipocyte adenylyl cyclase activity. *Biochem. J.* 266 : 521—526.
- Sundaresan P. R., Sharma V. K., Gingold S. I., Banerjee S. P. 1984. Decreased β -adrenergic receptors in rat heart in streptozotocin-induced diabetes: role of thyroid hormones. *Endocrinology*. 114 : 1358—1363.
- Traish A. M., Saad F., Guay A. 2009. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J. Androl.* 30 : 23—32.
- Ursino M. G., Vasina V., Raschi E., Crema F., De Ponti F. 2009. The β_3 -adrenoreceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol. Res.* 59 : 221—234.
- Vendrell J., El Bekay R., Peral B., García-Fuentes E., Megia A., Macias-Gonzalez M., Fernandez Real J., Jimenez-Gomez Y., Escoté X., Pachon G., Simó R., Selva D. M., Malagón M. M., Tinahones F. J. 2011. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance. *Endocrinology*. 152 : 4072—4079.
- Vodstrcil L. A., Tare M., Novak J., Dragomir N., Ramirez R. J., Wlodek M. E., Conrad K. P., Parry L. J. 2012. Relaxin mediates uterine artery compliance during pregnancy and increases uterine blood flow. *FASEB J.* 26 : 4035—4044.
- Wald M., Borda E. S., Sterin-Borda L. 1988. α -adrenergic supersensitivity and decreased number of α -adrenoreceptors in heart from acute diabetic rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66 : 1154—1160.
- Walston J., Silver K., Bogardus C., Knowler W. C., Celi F. S., Austin S., Manning B., Strosberg A. D., Stern M. P., Raben N., Sorokin J. D., Roth J., Shuldiner A. R. 1995. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene. *N. Engl. J. Med.* 333 : 343—347.
- Watanabe K., Thandavarayan R. A., Harima M., Sari F. R., Gurusamy N., Veeraveedu P. T., Mito S., Arozal W., Sukumaran V., Lakshmanan A. P., Soetikno V., Kodama M., Aizawa Y. 2010. Role of differential signaling pathways and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Curr. Cardiol. Rev.* 6 : 280—290.
- Weems J. C., Griesel B. A., Olson A. L. 2012. Class II histone deacetylases downregulate GLUT4 transcription in response to increased cAMP signaling in cultured adipocytes and fasting mice. *Diabetes*. 61 : 1404—1414.
- Westley R. L., May F. E. 2013. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *Int. J. Endocrinol.* 2013 : 632461. doi: 10.1155/2013/632461.
- Wichelhaus A., Russ M., Petersen S., Eckel J. 1994. G protein expression and adenylyl cyclase regulation in ventricular cardiomyocytes from STZ-diabetic rats. *Amer. J. Physiol.* 267 : H548—H555.
- Woehler A., Ponimaskin E. G. 2009. G protein-mediated signaling: same receptor, multiple effectors. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2 : 237—248.
- Xiu L. L., Weng J. P., Sui Y., Wang J., Yan J. H., Huang Z. M. 2004. Common variants in β_3 -adrenergic-receptor and uncoupling protein-2 genes are associated with type 2 diabetes and obesity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 84 : 375—379.
- Young P., Kirkham D. M., Murphy G. J., Cawthorne M. A. 1991. Evaluation of inhibitory guanine nucleotide regulatory protein G_i function in hepatocyte and liver membranes from obese Zucker (*fa/fa*) rats and their lean (*Fa/?*) littermates. *Diabetologia*. 34 : 565—569.
- Zemva J., Schubert M. 2011. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. *Curr. Diabetes Rev.* 7 : 356—366.
- Zheng X. L., Guo J., Wang H. Y., Malbon C. C. 1998. Expression of constitutively activated $G\alpha_{i2}$ *in vivo* ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *J. Biol. Chem.* 273 : 23 649—23 651.

THE FUNCTIONING OF HORMONE-SENSITIVE ADENYLYL CYCLASE SYSTEM
IN THE PERIPHERAL TISSUES IN DIABETES MELLITUS*A. O. Shpakov, K. V. Derkach*I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg;
e-mail: alex_shpakov@list.ru

Diabetes mellitus (DM) induces changes in the functioning of hormonal signaling systems in the peripheral organs and tissues, which is one of the key reasons for the development of DM complications. The main factors that lead to such changes are insulin deficiency and hyperglycemia in type 1 DM (DM1), and insulin resistance and hyperinsulinemia in type 2 DM (DM2). Of greatest interest are the alterations in hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system (ACSS), that controls a wide range of biochemical and physiological processes, and is subject to significant changes in pathology. There is a lot of evidence to suggest that in DM in the peripheral tissues there are significant abnormalities of the functional activity of ACSS, which leads to the development of diseases of the cardiovascular system, metabolic disorders, diabetic peripheral neuropathy, and reduced reproductive functions. These disorders affect different stages of hormonal signal transduction via ACSS and are characterized by hormone, receptor, and tissue specificity, and are strongly dependent on the type of DM, its duration and severity. This review summarizes and analyzes the literature data and the results of authors' studies on the functional state of ACSS in the peripheral tissues (the myocardium, skeletal muscle, liver, adipose tissue, and reproductive organs) in animals with experimental models of DM1 and DM2 and in patients with these diseases. It has been concluded that the study of the changes and abnormalities of ACSS in the peripheral tissues in DM necessary for understanding the etiology and pathogenesis of this disease, and for developing effective approaches to prevent and treat its complications.

Key words: adenylyl cyclase adrenergic receptor, heterotrimeric G-protein, adipose tissue, myocardium, liver, diabetes mellitus, testis, skeletal muscle, somatostatin.
