

ДОФАМИНОВАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

© А. О. Шпаков,¹ К. В. Деркач, И. Б. Сухов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, 194223;*

¹ электронный адрес: *alex_shpakov@list.ru*

В последние годы установлено, что нарушения функций дофаминовой сигнальной системы мозга приводят не только к развитию нейродегенеративных заболеваний, но и играют важную роль в этиологии и патогенезе метаболических расстройств, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС). В основе этого лежит осуществляемая дофамином через центральные механизмы регуляция пищевого поведения, периферической инсулиновой чувствительности, углеводного и липидного обменов. Нарушения этой регуляции ведут к инсулиновой резистентности, нарушенной толерантности к глюкозе, дислипидемии, стрессу эндоплазматического ретикулума и в конечном итоге — к развитию СД2 и МС. Патологические изменения в дофаминовой системе мозга могут возникать в условиях уже сформировавшихся СД2 и МС, являясь одной из причин их осложнений со стороны нервной, сердечно-сосудистой и выделительной систем. В обзоре проанализированы и систематизированы данные литературы и результаты собственных исследований о структурно-функциональной организации дофаминовой системы мозга, молекулярных нарушениях в этой системе, возникающих при СД2 и МС, а также о подходах, направленных на коррекцию этих нарушений и восстановление метаболического и гормонального статуса. Сделан вывод о том, что дофаминовая система мозга является одной из важнейших мишени для лечения и профилактики СД2, МС и их осложнений.

Ключевые слова: дофамин, дофаминовая система, гипоталамус, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, бромокриптин, лептин, инсулиновая резистентность.

Принятые сокращения: АЦ — аденилатцилаза, ДА₁Р, ДА₂Р и ДА₃Р — дофаминовые рецепторы 1-го, 2-го и 3-го типов, МС — метаболический синдром, ПКА — цАМФ-зависимая протеинкиназа А, СД1 и СД2 — сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ФИ-3-К — фосфатидилинозитол-3-киназа, ФЛС — фосфоинозитид-специфичная фосфолипаза С, АКТ-киназа — протеинкиназа В (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*), BDNF — нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor*), NF-κB — ядерный фактор κappa-light-chain-enhancer of activated B cells).

Нейротрансмиттер дофамин, производное аминокислоты тирозина, действуя на чувствительные к нему нейроны в ЦНС, контролирует двигательную активность, когнитивные процессы, эмоции, пищевое поведение. Дофаминовая сигнальная система мозга также вовлечена в регуляцию функциональной активности эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и репродуктивной систем. Нарушения ее функционирования приводят к широкому спектру заболеваний, включая болезнь Паркинсона, шизофрению, обсессивно-компульсивные расстройства. Однако в последние годы все большее внимание уделяют роли дофаминовой системы мозга в этиологии и патогенезе метаболических расстройств, в первую очередь сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС). Способность этой системы контролировать метаболический и гормональный статус на периферии обусловлена запуском зависимых от дофамина центральных механизмов регуляции пищевого поведения, периферической инсулиновой чувствительности, уг-

леводного и липидного обменов. Дисфункции в работе этих механизмов приводят к инсулиновой резистентности, нарушенной толерантности к глюкозе, дислипидемии, стрессу эндоплазматического ретикулума и могут стать одними из первопричин развития преддиабетических состояний, СД2 и МС. В свою очередь нарушения в дофаминовой системе мозга могут возникать в условиях уже сформировавшихся СД2 и МС вследствие негативного воздействия гипергликемии, окислительного стресса, липидной токсичности на дофаминергические нейроны. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что изучение молекулярных механизмов, связывающих изменения в дофаминовой системе мозга с развитием системных метаболических расстройств, а также поиск путей для коррекции этих изменений является одной из актуальных проблем молекулярной медицины и нейроэндокринологии. Современному состоянию этой проблемы и посвящен настоящий обзор.

Структурно-функциональная организация дофаминовой сигнальной системы

Регуляторные эффекты дофамина реализуются через пять типов дофаминовых рецепторов (ДАР), которые функционально сопряжены с ферментом аденилатциклизазой (АЦ), причем через ДАР 1-го и 5-го типов, которые относятся к D₁-классу, осуществляется стимуляция АЦ, в то время как через ДАР 2-го, 3-го и 4-го типов, которые относятся к D₂-классу, активность фермента ингибируется (Undieh, 2010; Beaulieu, Gainetdinov, 2011). Все ДАР относятся к суперсемейству рецепторов серпантинного типа, которые семь раз пронизывают плазматическую мембрану и функционально сопряжены с гетеротримерными G-белками.

ДА₁Р и ДА₂Р широко представлены в большинстве отделов мозга, в то время как другие типы ДАР экспрессируются лишь в некоторых его отделах. ДА₂Р представлены длинной и короткой изоформами, которые различаются по функциональной активности и локализации в ЦНС и генерируются вследствие альтернативного спlicing гена *Drd2*. ДА₁Р и ДА₂Р располагаются в основном на постсинаптической мемbrane, но могут быть локализованы и на пресинаптической мемbrane, выполняя функции ауторецепторов. ДА₂Р могут функционировать как соматодендритные ауторецепторы, снижая возбудимость нейронов, и как терминальные ауторецепторы, снижая

синтез дофамина и подавляя его запасание в секреторных везикулах (Pothos et al., 1998; Congar et al., 2002). У мышей, нокаутных по гену *Drd2*, в среднем мозге, где ДА₂Р выполняют функции соматодендритных ауторецепторов, нарушаются опосредуемые дофамином соматодендритные синаптические ответы, повышается интенсивность синтеза и высвобождения дофамина, отмечается гиперподвижность и гиперчувствительность к психотропным препаратам. Показано также, что функциональное состояние пресинаптических ДА₂Р в значительной степени определяет пищевое поведение и метаболический статус (Bello et al., 2011).

Основной мишенью дофамина, как отмечалось выше, являются АЦ и зависящие от нее внутриклеточные сигнальные каскады. Повышение уровня цАМФ при действии ДА₁Р-агонистов приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА), которая фосфорилирует по остатку Thr³⁴ белок DARPP32 (32-kD dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein), являющийся регуляторной субединицей протеинфосфатазы-1 (Walaas et al., 2011). При связывании дофамина с ДА₂Р отмечается ингибирование АЦ, что ведет к снижению уровня цАМФ и активности ПКА (рис. 1). Вследствие этого меняется зависимая от DARPP32 активность протеинфосфатазы-1, от которой зависит содержание фосфорилированных форм цАМФ-зависимых транскрипционных факторов CREB (cAMP Response Element-Binding Protein), CREM (cAMP Response Element Modulator) и ATF1 (Activating Transcription Factor-1). Эти факторы только в фосфорилиированном состоянии взаимодействуют с активаторами транскрипции CBP (CREB-Binding Protein) и белком p300 (Parker et al., 1996; Greengard et al., 1999). Функциональное состояние транскрипционных факторов CREB, CREM и ATF1 влияет на экспрессию большого числа генов и определяет протекание фундаментальных клеточных процессов в нейронах. Вызываемое протеинфосфатазой-1 дефосфорилирование этих факторов, являющееся следствием нарушений в регулируемых дофамином цАМФ-зависимых каскадах, может стать причиной широкого спектра психических заболеваний — шизофрении, болезни Паркинсона, обсессивно-компульсивных расстройств, болезни Хантингтона, привыкания к психотропным и наркотическим препаратам. Важную роль в передаче дофаминового сигнала через систему АЦ—цАМФ—ПКА играет регуляторный белок AKAP9, который образует комплекс с ПКА и способствует взаимодействию активированной формы фермента с ионными каналами (Chen, Kass, 2011). Вызываемое дофамином изменение внутриклеточного уровня цАМФ и активности ПКА в нейронах приводит к изменению в них активности потенциалзависимых калиевых каналов, AMPA- и NMDA-рецепторов, кальциевых каналов L-типа, играющих ключевую роль в контроле возбудимости клеток, поведенческих реакций и памяти.

Наряду с АЦ дофамин регулирует функциональную активность ряда других эффекторных белков, выбор которых в значительной степени определяется микромкружением ДАР и способностью рецепторов образовывать гетеродимерные комплексы, которые по своим сигнальным свойствам отличаются от гомодимерных форм рецепторов (Perreault et al., 2014). Гетеродимерный комплекс ДА₁Р/ДА₂Р функционально взаимодействует с G_{q/11}-белками и активирует фосфоинозитид-специфичную фосфолипазу С (ФЛС), что приводит к стимуляции Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы IIα и повышению

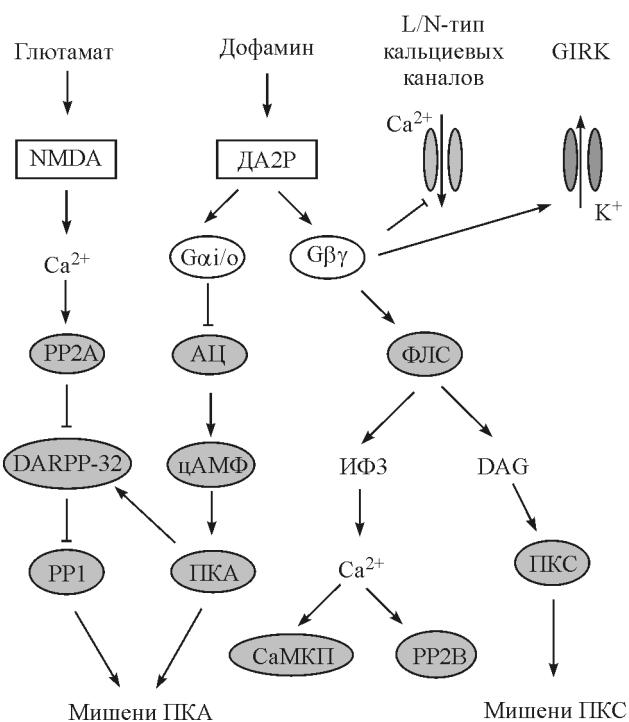


Рис. 1. Сигнальные пути дофамина, регулируемые через дофаминовые рецепторы 2-го типа.

ДА2Р — дофаминовый рецептор 2-го типа; NMDA — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA); PP2A — протеинфосфатаза подтипа 2A; DARPP-32 — 32-kDa фосфобелок, регулируемый дофамином и цАМФ (32-kD dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein); PP1 — протеинфосфатаза 1-го типа; Gαi/o — α_{i/o}-субединица G-белка; АЦ — аденилатциклизаза; ПКА — протеинкиназа А; GIRK — G-белокуправляемый калиевый канал; Gβγ — βγ-димер G-белка; ФЛС — фосфолипаза С; ПКС — протеинкиназа С; ИФЗ — инозитол-3,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерин; СаМКII — Ca²⁺/кальмодулин-зависимая киназа-II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II).

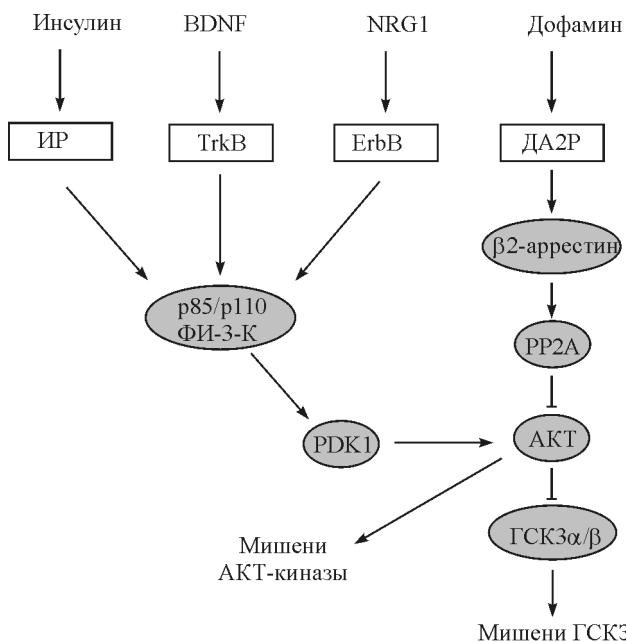


Рис. 2. Взаимосвязь между дофаминовыми и 3-fosfoinosитидными сигнальными каскадами.

ДА2Р — дофаминовый рецептор 2-го типа; PP2A — протеинфосфатаза подтипа 2A; АКТ — АКТ-киназа; ГСК3 α/β — киназа-3 α/β гликогенсинтетазы; NRG1 — нейротрофил-1; BDNF — нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); ErbB — рецепторная тирозинкиназа Erb-семейства; TrkB — рецепторная тирозинкиназа Trk-семейства; ФИ-3-К — фосфатидилинозитол-3-киназа; PDK1 — фосфоинозитол- зависимая протеинкиназа 1-го типа.

шению экспрессии нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в прилежащем ядре переднего мозга и вентральной области покрышки среднего мозга (Hasbi et al., 2009; Ng et al., 2010; Perreault et al., 2012) (рис. 1). Ca^{2+} /кальмодулинзависимая протеинкиназа II и фактор BDNF в прилежащем ядре переднего мозга и вентральной области покрышки среднего мозга вовлечены в контроль привыкания к кокаину, морфину и другим психостимуляторам, а также ответственны за развитие некоторых психических расстройств (Anderson et al., 2008; Koo et al., 2012). Связывание дофамина с гетеродимерными комплексами, которые образуются при взаимодействии ДА₁Р и ДА₂Р, а также при взаимодействии ДА₂Р с аденоzinовыми рецепторами 2A-подтипа или σ_1 -рецептором, лежит в основе дофаминовой регуляции ключевых звеньев 3-фосфоинозитидного каскада — АКТ-киназы (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*, протеинкиназы B), киназы-3 гликогенсинтетазы и провоспалительного ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Beaulieu et al., 2005, 2007; Rau et al., 2011; Hsieh et al., 2014). Такая регуляция осуществляется через посредство ассоциированных с ДАР регуляторных белков β -аррестинов, находящихся в комплексе с протеинфосфатазой PP2A. Активация дофамином β -аррестиновых сигнальных путей ведет к ингибированию АКТ-киназы и снятию ее негативного влияния на активность киназы-3 гликогенсинтетазы (Perreault et al., 2014) (рис. 2). ДА₁Р и ДА₂Р образуют гетеродимерные комплексы с NMDA-рецепторами, аденоzinовыми рецепторами, TrkB-рецепторами нейротрофиков, влияя на их функциональную активность, причем взаимодействие между этими рецепторами осуществляется, как правило, с участием компонентов 3-фосфоинозитидного пути (Iwakura et al., 2008; Nai et al., 2010; Shen et al., 2013). Показано также, что в эмбриональный период развития связывание ДА₂Р с дофамином вызывает активацию каскада митогенактивируемых протеинкиназ, что является одним из механизмов регуляции нейрогенеза и нейродифференцировки (Kim et al., 2006; Yoon et al., 2011, 2013) (рис. 1).

нозитидного пути (Iwakura et al., 2008; Nai et al., 2010; Shen et al., 2013). Показано также, что в эмбриональный период развития связывание ДА₂Р с дофамином вызывает активацию каскада митогенактивируемых протеинкиназ, что является одним из механизмов регуляции нейрогенеза и нейродифференцировки (Kim et al., 2006; Yoon et al., 2011, 2013) (рис. 1).

Дисфункции дофаминовой системы мозга при сахарном диабете и метаболическом синдроме

Данные о нарушениях в дофаминовой сигнальной системе мозга относятся в основном к СД 1-го типа (СД1), причем характер и выраженность этих нарушений зависят от отдела ЦНС (Шпаков и др., 2006, 2007а, 2007б; Shankar et al., 2007; Kumar et al., 2010; Shpakov et al., 2012). Необходимо отметить, что эти данные получены при изучении животных с экспериментальными моделями СД1, в то время как сведения о функционировании дофаминовой системы мозга у пациентов с СД1 в настоящее время отсутствуют. Значительный вклад в нарушение функций дофаминовой системы при СД1 вносит изменение концентрации дофамина в нейронах вследствие подавления экспрессии генов, кодирующих мембранные дофаминовые транспортеры (Carvelli et al., 2002; Garcia et al., 2005). Дофаминовые транспортеры обеспечивают обратный захват дофамина в синаптической щели и поступление его в цитозоль нейронов, где он накапливается в везикулах и в дальнейшем вновь секретируется в синаптическое пространство. Экспрессия генов, кодирующих дофаминовые транспортеры, контролируется через сигнальные пути, которые включают в себя фосфатидилинозитол-3-киназу (ФИ-3-К) и АКТ-киназу и регулируются инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1. Поскольку в условиях СД1 активность систем мозга, регулируемых инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1, ослабляется (Shpakov et al., 2011), это приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих дофаминовые транспортеры, повышению концентрации дофамина в синаптической щели и снижению базального уровня дофамина в нейронах (Yamato et al., 2004).

Сведения о состоянии дофаминовой системы мозга в условиях СД2 и МС немногочисленны и противоречивы (Gelling et al., 2006; Shpakov et al., 2011, 2015; Шпаков, 2012). Полагают, что определяющую роль в развитии дисфункций этой системы, как и при СД1, играет ослабление регуляторного влияния инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на активность 3-фосфоинозитидного пути и вызванное этим нарушение транспорта дофамина в нейронах (Gelling et al., 2006). Показано, что в вентральной области покрышки среднего мозга инсулин снижает уровень дофамина в соматодендритных компартментах дофаминергических нейронов через посредство активации ФИ-3-К и никележащего комплекса mTORC1. В основе этого лежит стимулирующее влияние инсулина на дофаминовые транспортеры, поскольку в нейронах, лишенных гена DAT, а также при обработке культуры нервных клеток селективным ингибитором дофаминовых транспортеров (GBR 12909) регуляторное влияние инсулина на уровень дофамина исчезает (Mebel et al., 2012). Возможно и прямое влияние ослабления активности ФИ-3-К и зависимых от нее каскадов на до-

аминовые сигнальные пути, поскольку, как отмечалось выше, в нейронах гетеродимерные комплексы, образуемые DA_2P с DA_1P и с некоторыми другими рецепторами серпантинного типа, функционально связаны с 3-фосфоинозитидными каскадами (Beaulieu et al., 2005, 2007; Rau et al., 2011). Дофамин способен регулировать АКТ-киназу, ключевой компонент 3-фосфоинозитидного пути, также через посредство пресинаптических DA_3P . Так, фармакологическая блокада DA_3P полностью предотвращает эффекты дофамина на активность АКТ-киназы (Collo et al., 2012). Однако взаимосвязь между нарушениями в 3-фосфоинозитидных каскадах и функциональной активностью ДАР в мозге в условиях СД2 и МС практически не изучена (Gelling et al., 2006), что открывает широкие перспективы для исследований в этом направлении.

Другим компонентом дофаминовой системы мозга, функции которого меняются при СД2, являются G_i -белки. Нами обнаружено, что в тканях мозга крыс с неонатальной моделью СД2 чувствительность АЦ к DA_2P -агонисту бромокриптину отчетливо снижается, а в гипоталамусе диабетических животных снижаются как функциональная активность DA_2P , так и их экспрессия (Шпаков и др., 2006, 2007а, 2007б; Сухов и др., 2015). Восстановление функций дофаминовой и инсулиновой сигнальных систем мозга с помощью длительного лечения крыс с СД2 бромокриптином и интраназально вводимым инсулином нормализует ингибирующее влияние дофамина и бромокриптина на активность АЦ, а также экспрессию DA_2P в тканях мозга диабетических животных, в первую очередь в гипоталамусе (Shpakov et al., 2012; Сухов и др., 2015). К сходному эффекту приводит и лечение крыс с помощью метформина, который является наиболее широко используемым препаратом для лечения СД2 и МС (Сухов и др., 2015).

Полученные нами данные свидетельствуют о системных нарушениях в DA_2P -опосредуемых сигнальных путях в ЦНС в условиях СД2 и об изменениях передачи дофаминового сигнала в условиях центральной инсулиновой резистентности. Наряду с этим они указывают на возможное участие дофаминовой системы мозга в развитии метаболических расстройств, что в значительной степени определяется ее ролью в регуляции мотивации приема пищи и, если говорить более широко, стратегии пищевого поведения.

Роль дофаминовой системы мозга в контроле пищевого поведения

Экспериментальные данные и результаты клинических исследований показывают, что дофамин и DA_2P -зависимые каскады мозга вовлечены в контроль пищевого поведения (Baik, 2013; Kenny et al., 2013). Наиболее важную роль здесь играют DA_2P , локализованные в прилежащем ядре переднего мозга, поскольку их блокирование в этой области мозга крыс приводит к усилению продолжительности и частоты приема пищи (Baldo et al., 2002). У мышей, находящихся на высокожировой диете и имеющих сниженное число DA_2P в базальном ядре переднего мозга, набор массы тела происходил значительно быстрее, чем у мышей с нормальной плотностью DA_2P (Huang et al., 2006).

В мезолимбической системе мышей, находящихся на высококалорийной диете, метabolizm дофамина в значи-

тельной степени снижался в сравнении с мышами, которые находились на низкокалорийной диете. Важно отметить, что снижение обмена дофамина и повышение его уровня отмечали только в прилежащем ядре переднего мозга, в то время как в других отделах ЦНС, в частности в орбитофронтальной коре, уровень дофамина почти не менялся (Davis et al., 2008). Глубокая стимуляция мозга в прилежащем ядре переднего мозга предотвращала неумеренное потребление пищи экспериментальными животными. Раклоприд (Raclopride), селективный DA_2P -антагонист, подавлял анорексический эффект глубокой стимуляции мозга, в то время как SCH-23390, селективный DA_1P -антагонист, в этом отношении был неэффективным (Halpern et al., 2013). У крыс, которые находились на высококалорийной диете с большим количеством углеводов, отмечали снижение содержания DA_2P в стриатуме, причем степень такого снижения была выше у тех животных, которые характеризовались неумеренным потреблением пищи и как следствие имели большой избыток массы тела (Johnson, Kenney, 2010).

Избирательный нокаут гена, кодирующего инсулиновый receptor, в дофаминергических нейронах среднего мозга мышей приводил к повышению массы тела и жировой ткани, гиперфагии, и эти функциональные нарушения сопровождались значительным снижением содержания DA_2P вentralной области покрышки среднего мозга (Konner et al., 2011). У мышей, нокаутных по гену *Drd2*, развивалась гиперлептинемия, что также можно рассматривать как один из механизмов влияния центральной дофаминовой системы на пищевое поведение (Kim et al., 2010).

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показывают, что при потреблении пищи уровень дофамина в мозге возрастает, что ассоциировано со снижением экспрессии DA_2P в строго определенных локусах мозга, в первую очередь в прилежащем ядре переднего мозга и в ventralной области покрышки среднего мозга. При этом экспрессия и функциональная активность других типов ДАР в мозге при метаболических расстройствах обычно существенно не меняются. Следует подчеркнуть, что выраженность изменений дофаминовой сигнальной системы и их динамика зависят от многих факторов, в том числе от степени насыщения, наличия стрессовых воздействий, выраженности уже имеющихся метаболических расстройств и вызванного ими стресса эндоплазматического ретикулума (Baik, 2013).

Экспериментальные результаты получили свое подтверждение при изучении пациентов с ожирением. У этих пациентов функции DA_2P в некоторых отделах мозга менялись, и эти изменения были ассоциированы с гиперфагией и другими расстройствами пищевого поведения. При этом до конца не выяснено, в каких случаях дисфункции DA_2P являются следствием метаболических расстройств, а в каких их первопричиной. Показано, что в стриатуме пациентов с ожирением снижаются экспрессия и функциональная активность DA_2P , и эти изменения положительно коррелируют с повышением индекса массы тела (Wang et al., 2001, 2009; Volkow et al., 2009; Stice et al., 2011; Salamone et al., 2013). Пациенты с избыточной массой тела попадают в заколдованный круг, когда уменьшение активности DA_2P в стриатуме, вызванное нарушением периферического энергетического обмена и гормональным дисбалансом, стимулирует переедание и провоцирует дальнейший набор массы тела, приводя к

тяжелым формам ожирения и МС. Не исключено также, что первопричиной переедания, еще на той стадии, когда метаболические расстройства не выявляются, как раз и является ослабление функций ДА₂Р, вызванное факторами, не связанными с пищевым поведением. Показано, что в условиях дефицита или снижения функциональной активности ДА₂Р нарушаются функции таких отделов префронтальной области мозга, как поясная извилина, дорсолатеральная префронтальная кора и орбитофронтальная кора, ответственных за ингибицию функциональной активности ЦНС, что ведет к интенсификации приема пищи и в конечном итоге к ожирению, МС и СД2 (Volkow et al., 2008). Причиной дефицита ДА₂Р может быть полиморфизм гена *Drd2* по локусам Taq1A и Taq1B в инtronу 6, что приводит к снижению экспрессии полиморфного варианта этого гена на 30—40 % (Ritchie, Noble, 2003; Fossella et al., 2006). Пациенты с полиморфизмом гена *Drd2* по локусу Taq1A характеризуются компульсивным пищевым поведением и имеют высокие риски развития МС и СД2 (Stice et al., 2010, 2011; Davis et al., 2012).

Одним из механизмов влияния дофаминовой системы мозга на пищевое поведение является ее тесное взаимодействие с другими центральными сигнальными системами, которые также вовлечены в этот процесс. Наибольший интерес здесь представляют сигнальные системы гипоталамуса, регулируемые пептидами меланокортикового семейства и нейропептидом Y. Показано, что ингибирование ДАР в гипоталамических нейронах приводит к повышению синтеза и секреции нейропептида Y, ответственного за усиление приема пищи, и напротив, подавляет экспрессию гена для меланокортикового рецептора 4-го типа, определяющего активность меланокортиковой системы, ингибирование которой приводит к гиперфагии, ожирению и МС. Наряду с этим снижается экспрессия генов, кодирующих ФИ-3-К и АКТ-киназу, которые вовлечены в реализацию анорексигенных эффектов целого ряда гормонов и нейромедиаторов (Hsieh et al., 2014). В условиях подавления дофаминовой регуляции в гипоталамических нейронах ослабляется экспрессия фактора NF-кВ, который участвует в центральной регуляции пищевого поведения и расходования энергии и вовлечен в механизмы снижения аппетита препаратами с аноректическим действием (Hsieh et al., 2013; Shi et al., 2013).

Амфетамин является одним из регуляторов дофаминовой системы мозга, в основе чего лежит его способность взаимодействовать с дофаминовыми транспортерами в везикулах нервных клеток, результатами чего являются их опустошение и выход дофамина сначала в цитоплазму, а затем в синаптическую щель, где его концентрация в значительной степени повышается. Показано, что повышение уровня дофамина в синаптических контактах гипоталамических нейронов, обогащенных ДА₂Р, приводит к активации последних и вызывает аноректический эффект (Hsieh et al., 2014). Одними из молекулярных механизмов этого являются вызываемое амфетамином повышение экспрессии генов для меланокортикового рецептора 4-го типа, ФИ-3-К, АКТ-киназы и NF-кВ и снижение уровня орексигенного нейропептида Y. Приведенные данные свидетельствуют о перспективности разработки регуляторов зависимого от дофамина 3-fosфоинозитидного пути с целью контроля аппетита и энергетического обмена, в том числе в условиях патологического ожирения, МС и СД2.

Подходы для лечения метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа на основе восстановления функций дофаминовой системы мозга

Поскольку нарушения в ДА₂Р-сигнальных каскадах мозга влияют на пищевое поведение и приводят к ожирению, а у пациентов с метаболическими расстройствами с высокой частотой встречается полиморфизм по гену *Drd2*, восстановление функций ДА₂Р может быть одним из многообещающих подходов для лечения ожирения, МС и предотвращения перехода преддиабетических состояний в явные формы СД2 (Grunberger, 2013). Восстановление активности ДА₂Р-зависимых сигнальных каскадов достигается с помощью селективных ДА₂Р-агонистов, которые положительно влияют на функции ЦНС в условиях дефицита ДА₂Р. Наибольшей эффективностью среди них обладает выделенный из спорыни алкалоид бромокриптина, который ингибирует активность гипоталамических нейронов, регулирующих повышение продукции глюкозы и синтеза липидов в печени, а также активирует дофаминергические нейроны, контролирующие чувствительность тканей к инсулину (Scranton et al., 2007; Scranton, Cincotta, 2010). В основе действия бромокриптина лежит его способность активировать ДА₂Р и ингибировать цАМФ-зависимые каскады в нейронах. Среди других молекулярных механизмов действия бромокриптина необходимо отметить его способность модулировать активность α_2 -адренергических рецепторов, которые ингибирующими способом сопряжены с АЦ и вовлечены в контроль функций ЦНС, а также его ингибирующее влияние на секрецию пролактина лактотрофами гипофиза, которое осуществляется через ДА₂Р, локализованные на нейронах дугообразного ядра гипоталамуса. Предполагается, что оба механизма вовлечены в вызываемое бромокриптином снижение уровня глюкозы и продукции липидов гепатоцитами, а также в регуляторные эффекты бромокриптина на периферические инсулиновые сигнальные каскады (Kerr et al., 2010).

Как известно, бромокриптина обычно используется для лечения паркинсонизма и гиперпролактинемии. Первое сообщение о применении бромокриптина (Cycloset) для коррекции гипергликемии и нарушенной толерантности к глюкозе относятся к 1999 г. (Cincotta et al., 1999). В настоящее время имеется много сообщений, свидетельствующих о его высокой эффективности для лечения МС и СД2, и число таких сообщений постоянно растет (Pijl et al., 2000; Aminogroaya et al., 2004; Mahajan, 2009; Holt et al., 2010; Kerr et al., 2010; Scranton, Cincotta, 2010; Mikhail, 2011; Vinik et al., 2012; Garber et al., 2013; Grunberger, 2013). Длительное лечение бромокриптином пациентов с МС и СД2 снижает индекс инсулиновой резистентности, а также повышенные в условиях диабетической патологии уровни гликированного гемоглобина, триглицеридов и комплекса холестерин-липопротеиды низкой плотности, что указывает на нормализацию липидного и углеводного обмена (Pijl et al., 2000; Aminogroaya et al., 2004; Holt et al., 2010; Scranton, Cincotta, 2010; Vinik et al., 2012).

Эффективность бромокриптина как антидиабетического препарата подтверждается результатами экспериментов с животными. Бромокриптина улучшал функциональное состояние сирийских хомячков с СД2, повышал у них чувствительность к инсулину, снижал уровни глю-

козы, инсулина и свободных жирных кислот (Luo et al., 2000). При изучении влияния бромокриптина на уровень биогенных аминов в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и на суточный ритм секреции гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболических процессов, было установлено, что у хомячков с СД2 бромокриптин сдвигал пики повышения уровня серотонина и его основного метаболита 5-гидроксизиндолилуксусной кислоты на 12 ч, вследствие чего они отмечались в темный период суток. Это приводило к повышению содержания серотонина и его производных в гипоталамусе в темное время суток до значений, наблюдавшихся у здоровых животных, и нормализовало функции всей нейрональной сети мозга, в том числе восстанавливала функциональное взаимодействие между гипоталамическими сигнальными системами — серотониновой, меланокортиковой и лептиновой (Luo et al., 2000). Обработка бромокриптином крыс с моделью МС приводила к нормализации у них уровней постпрандиальной глюкозы, инсулина и триглицеридов (Nade et al., 2012).

Влияние бромокриптина на гликометabolические параметры у пациентов с МС и СД2 было сравнимым с таековым метформином. Несмотря на высокую эффективность монотерапии бромокриптином, его совместное применение с метформином и другими сахароснижающими препаратами повышало эффективность гликемического контроля и положительно влияло на функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 и МС (Scranton et al., 2007; Ramteke et al., 2011; Vinik et al., 2012; Ghosh et al., 2014). Совместное введение пациентам с СД2 бромокриптина и метформина усиливало их гипогликемический эффект, приводило к снижению эффективных доз, что предотвращало ряд побочных эффектов этих препаратов (Ramteke et al., 2011). Терапевтический эффект бромокриптина на метаболические показатели у пациентов с СД2 значительно усиливается при его сочетании с небольшими дозами инсулина (Scranton et al., 2007). Потенцирование гипогликемического эффекта метформина и бромокриптина при их совместном применении было показано у экспериментальных животных с аллоксановой моделью СД1 (Kumar et al., 2013). Потенцирование гипогликемического эффекта инсулина и снижение его эффективных доз в условиях его совместного применения с бромокриптином при СД представляет большой интерес, поскольку позволяет снизить дозы инсулина и избежать, таким образом, гипогликемических эпизодов.

Поскольку дофаминовая сигнальная система мозга, в первую очередь зависимая от DA₂R, является одним из регуляторов пищевого поведения и периферического энергетического обмена, обработка DA₂R-агонистом бромокриптином приводит к улучшению функций этой системы в гипоталамических нейронах и стриатуме, ответственных за взаимосвязь между дофаминовыми сигнальными каскадами в ЦНС и влиянием дофамина на метаболические функции и инсулиновую резистентность (Kok et al., 2006; Scranton, Cincotta, 2010). Способность дофамина и селективных агонистов DA₂R вызывать повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, сниженную в условиях МС и СД2, в значительной степени связана с тем, что периферическая инсулиновая резистентность во многих случаях имеет центральный генез. Вследствие этого восстановление активности нейромедиаторных систем мозга, вовлеченных в контроль периферической инсулиновой чувствительности, в том чис-

ле активности дофаминовой системы, является одним из подходов для снижения инсулиновой резистентности (Shpakov, 2012).

Нарушения функций сигнальных систем гипоталамуса, в том числе ослабление дофаминовой сигнализации, повышение активности норадренергической и серотониновой сигнальных систем в вентрамедиальном гипоталамусе, повышение уровней нейропептида Y и кортиколиберина в паравентрикулярных ядрах, являются причинами гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, стимулируют высвобождение кортизола, повышают активность симпатической нервной системы и усиливают ее влияние на печень, жировую ткань и сердечно-сосудистую систему (Liang, Cincotta, 2001; Cincotta, 2002; Gaziano et al., 2012). Длительное повышение активности симпатической нервной системы в жировой ткани вызывает изменения метаболизма липидов, усиливает секрецию провоспалительных факторов и в итоге приводит к развитию инсулиновой резистентности (Cusi, 2010). Повышение уровня кортизола и активация симпатической нервной системы в печени усиливают высвобождение глюкозы и снижают ее поглощение гепатоцитами, следствием чего являются постпрандиальная гипергликемия и снижение чувствительности тканей к инсулину, ведущие к развитию преддиабетических состояний (Nielsen et al., 2004; Dicostanzo et al., 2006). Основываясь на этих фактах, можно предположить, что восстановление DA₂R и зависимых от него сигнальных каскадов в мозге с помощью бромокриптиновой терапии предотвращает нарушение функций нейромедиаторных систем в гипоталамических нейронах и прерывает цепь патологических изменений в ЦНС и на периферии, ведущих к развитию МС и СД2.

Уже длительное время общепринятой является точка зрения о том, что функции сердечно-сосудистой системы в значительной степени зависят от функционального состояния нейромедиаторных систем мозга, в том числе дофаминовой системы. Снижение ее активности приводит к гиперактивации симпатической нервной системы миокарда и вносит заметный вклад в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда (Vinik et al., 2011; Zheng et al., 2014). Наряду с этим нарушение функций дофаминовой системы мозга, как отмечалось выше, вызывает нарушение углеводного и липидного обменов и окислительного баланса, индуцирует инсулиновую резистентность, а также повышает активность провоспалительных факторов, повреждающих клетки эндотелия сосудов и индуцирующих в них воспалительные процессы, способствуя образованию атеросклеротических бляшек (Schulz et al., 2011). Весь этот комплекс метаболических и функциональных расстройств также связан с развитием сердечно-сосудистой патологии. Лечение пациентов с СД2 бромокриптином восстанавливает центральную регуляцию симпатической нервной системы, контролирующую функции миокарда, снижает негативное влияние окислительного стресса, факторов воспаления и метаболических нарушений на сердечно-сосудистую систему, и это указывает на перспективность применения бромокриптина для профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии в условиях МС и СД2 (Gaziano et al., 2010, 2012). Результаты, полученные при использовании бромокриптина в условиях клиники, а также эксперименты с гипертензивными крысами показали, что наличие нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях МС и СД2 рассматривается как показание

для включения бромокриптина в схему лечения этих метаболических расстройств (Scranton, Cincotta, 2010; Gazi-an et al., 2012). Установлено также, что бромокриптина предотвращает нарушения в выделительной системе у пациентов с СД2, а в случае хронических заболеваний почек замедляет их прогрессирование (Mejia-Rodriguez et al., 2013). В основе этого лежит способность бромокриптина ослаблять гипертензию и ингибиовать воспалительные процессы в эндотелии сосудов почки.

С целью изучения эффективности системной терапии бромокриптином при СД2 нами было исследовано влияние длительного (до 2 мес) лечения этим препаратом крыс с моделью СД2, которую вызывали высокожировой диетой и низкими дозами стрептозотоцина, а также крыс с неонатальной моделью СД2 на их гликометаболические показатели и инсулиновую резистентность (Деркач и др., 2014; Шпаков и др., 2014; Сухов и др., 2015). Лечение бромокриптином диабетических крыс улучшало толерантность к глюкозе, препятствовало повышению постпрандиальной глюкозы, повышало чувствительность периферических тканей к инсулину. При изучении неонатальной модели СД2 сравнивали различные сроки лечения. Лечение на протяжении 5 нед было существенно более эффективным, чем на протяжении 2 мес. Причиной этого может быть нарастание интоксикации организма крыс вследствие декомпенсации функций β -клеток поджелудочной железы в условиях длительно текущего СД2, что ослабляет позитивный эффект бромокриптина на гликемический контроль и метаболические показатели. С другой стороны, нельзя исключить постепенное снижение чувствительности DA_2P гипоталамических нейронов к бромокриптину в условиях его длительного применения, а также негативное влияние гиперактивации DA_2P -дофаминовой системы мозга.

Нами установлено, что бромокриптина частично восстанавливает ингибирующее влияние 5-нонилоксиритропамина, селективного агониста серотониновых рецепторов 1B-подтипа, и пептидного гормона соматостатина на активность АЦ в мозге диабетических крыс (Шпаков и др., 2014). Эти данные указывают на тесные взаимосвязи между DA_2P -зависимыми сигнальными каскадами, с одной стороны, и соматостатиновыми и серотониновыми путями — с другой. Лечение бромокриптином приводило к нормализации адренергической сигнализации и регулирующих активность АЦ эффектов релаксина и соматостатина в миокарде крыс с СД2, что свидетельствует о его восстанавливающем влиянии на активность гормональных систем, контролирующих функции сердечно-сосудистой системы. Обнаружено также восстанавливающее влияние длительного лечения бромокриптином на чувствительность АЦ к гонадотропинам в клетках Лейдига, сниженную в условиях диабетической патологии (Деркач и др., 2014). Таким образом, терапевтические эффекты бромокриптина при лечении МС и СД2 не ограничиваются улучшением только их метаболических показателей, а распространяются на широкий спектр физиологических процессов и функциональных систем организма.

Наряду с DA_2P при СД отмечены изменения функциональной активности DA_1P , включая снижение стимулирующих эффектов DA_1P -агонистов на активность АЦ (Kumar et al., 2010). Совместное введение агонистов DA_1P и DA_2P *ob/ob*-мышам с СД2 и крысам со стрептозотоциновой моделью СД1 приводило к более эффективному подавлению аппетита и гиперфагии, чем введение только одного DA_2P -агониста (Bina, Cincotta, 2000; Kuo, 2006).

Было показано, что анорексический эффект агонистов ДАР связан с их способностью снижать активность гипоталамических нейронов и ингибировать повышенную в условиях диабетической патологии экспрессию орексигенного нейропептида Y и его рецептора, что приводит к нормализации пищевого поведения. В связи с вышеизложенным есть основания утверждать, что в будущем комбинированное лечение с помощью DA_1P - и DA_2P -агонистов найдет применение при лечении СД2 и МС. Следует также отметить, что лечение инсулином улучшает эффекты ДАР-агонистов на пищевое поведение, вследствие чего наиболее целесообразным представляется совместное использование инсулиновой терапии и активаторов DA_1P и DA_2P . Перспективным является и совместное применение активаторов DA_2P и глюкагоноподобного пептида-1, поскольку, как недавно было показано, анорексигенный эффект глюкагоноподобного пептида-1 в значительной степени вызван ускорением обмена дофамина в миндалевидном теле (Anderberg et al., 2014). Эффективными могут оказаться и другие комбинации бромокриптиновой терапии с гормональными препаратами, положительно влияющими на энергетический метabolизм, но это требует дальнейших исследований.

Таким образом, дофаминовая система мозга, которая испытывает значительные изменения в условиях СД2 и МС, может рассматриваться как одна из важнейших мишней для лечения и профилактики этих метаболических расстройств, а также их осложнений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и выделительной систем. Полученные данные свидетельствуют о системном характере гормональных нарушений при СД2 и МС, что открывает новые возможности и перспективы для разработки новых подходов к их лечению. Это также указывает на необходимость дальнейших исследований тех молекулярных механизмов, которые лежат в основе функционирования дофаминовой системы мозга, и их изменений в условиях диабетической патологии.

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

Список литературы

- Деркач К. В., Бондарева В. М., Мойсеюк И. В., Шпаков А. О. 2014. Влияние 2-месячного лечения бромокриптином на активность аденилатциклазной сигнальной системы в миокарде и семенниках крыс с сахарным диабетом 2-го типа. Цитология. 56 (12) : 907—918. (Derkach K. V., Bondareva V. M., Moiseyuk I. V., Shpakov A. O. 2015. The effect of 2-month bromocriptine treatment on the activity of the adenylate cyclase signaling system in the myocardium and testes of rats with type 2 diabetes. Cell Tissue Biol. 9 (5) : 395—405.)
- Сухов И. Б., Деркач К. В., Кузнецова Л. А., Шпаков А. О. 2015. Влияние лечения бромокриптином и метформином крыс с неонатальной моделью диабета 2-го типа на функциональную активность гормональных сигнальных систем мозга. Сб. статей Междунар. конф. «Рецепция и внутриклеточная сигнализация», 25—28 мая 2015 г. Пущино. 679—683. (Sukhov I. B., Derkach K. V., Kuznetsova L. A., Shpakov A. O. 2015. The effect of treatment with bromocryptine and metformin of rats with the neonatal model of type 2 diabetes on functional activity of the brain hormonal signaling systems. Proc. Int. Conference «Reception and intracellular signaling», May 25—28, 2015. Puschno. 679—683.)
- 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., Чистякова О. В., Бондарева В. М. 2014. Влияние лечения бромокриптином на активность аденилатциклазной системы в мозге крыс с сахарным диабетом 2-го типа, вызванным высокожировой диетой. *Докл. РАН*. 459 (2) : 243—247. (*Shpakov A. O., Derkach K. V., Chistyakova O. V., Bondareva V. M. 2014. The influence of bromocryptine treatment on activity of the adenylyl cyclase system in the brain of rats with type 2 diabetes mellitus induced by high-fat diet. Dokl. Biochem. Biophys.* 459 (1) : 186—189.)
- 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 adenylate 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., Гурьянов И. А., Власов Г. П., Перцева М. Н. 2007а. Идентификация нарушений в гормоночувствительной АЦ-системе в тканях крыс с диабетом 1-го и 2-го типов с использованием функциональных зондов и синтетических наноразмерных пептидов. *Технологии живых систем*. 4 (5—6) : 96—108. (*Shpakov A. O., Kuznetsova L.A., Plesneva S.A., Guryanov I.A., Vlasov G.P., Pertseva M.N. 2007a. The identification of the disturbances in hormone-sensitive adenylyl cyclase system in the tissues of rats with the types 1 and 2 diabetes mellitus using the functional probes and synthetic nanosized peptides. Tekhnologii Zhivikh System.* 4 (5—6) : 96—108.)
- Шпаков А. О., Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Перцева М. Н. 2007б. 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. 2007b. 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.)
- Aminorroaya A., Janghorbani M., Ramezani M., Haghghi S., Amini M. 2004. Does bromocriptine improve glycemic control of obese type-2 diabetics? *Horm. Res.* 62 : 55—59.
- Anderberg R. H., Anefors C., Bergquist F., Nissbrandt H., Skibicka K. P. 2014. Dopamine signaling in the amygdala, increased by food ingestion and GLP-1, regulates feeding behavior. *Physiol. Behav.* 136 : 135—144.
- Anderson S. M., Famous K. R., Sadri-Vakili G., Kumaresan V., Schmidt H. D., Bass C. E., Terwilliger E. F., Cha J. H., Pierce R. C. 2008. CaMKII: a biochemical bridge linking accumbens dopamine and glutamate systems in cocaine seeking. *Nat. Neurosci.* 11 : 344—353.
- Baik J. H. 2013. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D₂ receptors. *BMB Rep.* 46 : 519—526.
- Baldo B. A., Sadeghian K., Basso A. M., Kelley A. E. 2002. Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behav. Brain Res.* 137 : 165—177.
- Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 63 : 182—217.
- Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R., Caron M. G. 2007. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol. Sci.* 28 : 166—172.
- Beaulieu J. M., Sotnikova T. D., Marion S., Lefkowitz R. J., Gainetdinov R. R., Caron M. G. 2005. An Akt/β-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*. 122 : 261—273.
- Bello E. P., Mateo Y., Gelman D. M., Noain D., Shin J. H., Low M. J., Alvarez V. A., Lovinger D. M., Rubinstein M. 2011. Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D₂ autoreceptors. *Nat. Neurosci.* 14 : 1033—1038.
- Bina K. G., Cincotta A. H. 2000. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in *ob/ob* mice. *Neuroendocrinology*. 71 : 68—78.
- Carvelli L., Moron J. A., Kahlig K. M., Ferrer J. V., Sen N., Lechleiter J. D., Leeb-Lundberg L. M., Merrill G., Lafer E. M., Ballou L. M., Shippenberg T. S., Javitch J. A., Lin R. Z., Galli A. 2002. PI 3-kinase regulation of dopamine uptake. *J. Neurochem.* 81 : 859—869.
- Chen L., Kass R. S. 2011. A-kinase anchoring protein 9 and IKs channel regulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 58 : 459—463.
- Cincotta A. H. 2002. Hypothalamic role in insulin resistance and insulin resistance syndrome. In: *Frontiers in animal diabetes research*. (Eds B. Hansen, E. Shafrir). London: Taylor and Francis. 271—312.
- Cincotta A. H., Meier A. H., Cincotta M. 1999. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 8 : 1683—1707.
- Collo G., Bono F., Cavalleri L., Plebani L., Merlo Pich E., Millan M.J., Spano P.F., Missale C. 2012. Pre-synaptic dopamine D₃ receptor mediates cocaine-induced structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons via ERK and Akt pathways. *J. Neurochem.* 120 : 765—778.
- Congar P., Bergevin A., Trudeau L. E. 2002. D₂ receptors inhibit the secretory process downstream from calcium influx in dopaminergic neurons: implication of K⁺ channels. *J. Neurophysiol.* 87 : 1046—1056.
- Cusi K. 2010. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 10 : 306—315.
- Davis C., Levitan R.D., Yilmaz Z., Kaplan A.S., Carter J.C., Kennedy J.L. 2012. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: Genotypes and sub-phenotypes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 38 : 328—335.
- Davis J. F., Tracy A. L., Schurdak J. D., Tschoop M. H., Lipton J. W., Clegg D. J., Benoit S. C. 2008. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav. Neurosci.* 122 : 1257—1263.
- Dicostanzo C. A., Dardevet D. P., Neal D. W., Lautz M., Allen E., Snead W., Cherrington A. D. 2006. Role of the hepatic sympathetic nerves in the regulation of net hepatic glucose uptake and the mediation of the portal glucose signal. *Amer. J. Physiol.* 290 : 9—16.
- Fossella J., Green A. E., Fan J. 2006. Evaluation of a structural polymorphism in the ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) gene and the activation of executive attention networks. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 6 : 71—78.
- 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.
- Garcia B. G., Wei Y., Moron J. A., Lin R. Z., Javitch J. A., Galli A. 2005. Akt is essential for insulin modulation of amphetamine-induced human dopamine transporter cell-surface redistribution. *Mol. Pharmacol.* 68 : 102—109.
- Gaziano J. M., Cincotta A. H., O'Connor C. M., Ezrokhi M., Rutty D., Ma Z. J., Scranton R. E. 2010. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 33 : 1503—1508.
- Gaziano J. M., Cincotta A. H., Vinik A., Blonde L., Bohannon N., Scranton R. 2012. Effect of bromocriptine-QR (a quick-release formulation of bromocriptine mesylate) on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes subjects. *J. Amer. Heart Assoc.* 1 : e002279.
- 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.
- Ghosh A., Sengupta N., Sahana P., Giri D., Sengupta P., Das N. 2014. Efficacy and safety of add on therapy of bromocriptine with metformin in Indian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized open labeled phase IV clinical trial. *Indian J. Pharmacol.* 46 : 24—28.
- Greengard P., Allen P. B., Nairn A. C. 1999. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron*. 23 : 435—447.
- Grunberger G. 2013. Novel therapies for the management of type 2 diabetes mellitus: part 1. Pramlintide and bromocriptine-QR. *J. Diabetes*. 5 : 110—117.
- Halpern C. H., Tekriwal A., Santollo J., Keating J. G., Wolf J. A., Daniels D., Bale T. L. 2013. Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves D₂ receptor modulation. *J. Neurosci.* 33 : 7122—7129.
- Hasbi A., Fan T., Aljaniaram M., Nguyen T., Perreault M. L., O'Dowd B. F., George S. R. 2009. Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 106 : 21 377—21 382.
- Holt R. I., Barnett A. H., Bailey C. J. 2010. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obes. Metab.* 12 : 1048—1057.
- Hsieh Y. S., Chen P. N., Yu C. H., Kuo D. Y. 2014. Central dopamine action modulates neuropeptide-controlled appetite via the hypothalamic PI3K/NF-κB-dependent mechanism. *Genes Brain Behav.* 13 : 784—793.
- Hsieh Y. S., Chen P. N., Yu C. H., Liao J. M., Kuo D. Y. 2013. Inhibiting neuropeptide Y Y1 receptor modulates melanocortin receptor- and NF-κB-mediated feeding behavior in phenylpropanolamine-treated rats. *Horm. Behav.* 64 : 95—102.
- Huang X. F., Zavitsanou K., Huang X., Yu Y., Wang H., Chen F., Lawrence A. J., Deng C. 2006. Dopamine transporter and D₂ receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behav. Brain Res.* 175 : 415—419.
- Iwakura Y., Nawa H., Sora I., Chao M. V. 2008. Dopamine D₁ receptor-induced signaling through TrkB receptors in striatal neurons. *J. Biol. Chem.* 283 : 15 799—15 806.
- Johnson P. M., Kenney P. J. 2010. Dopamine D₂ receptors in addictionlike reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat. Neurosci.* 13 : 635—641.
- Kenny P. J., Voren G., Johnson P. M. 2013. Dopamine D₂ receptors and striatopallidal transmission in addiction and obesity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23 : 535—538.
- Kerr J. L., Timpe E. M., Petkewicz K. A. 2010. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* 44 : 1777—1785.
- Kim K. S., Yoon Y. R., Lee H. J., Yoon S., Kim S. Y., Shin S. W., An J. J., Kim M. S., Choi S. Y., Sun W., Baik J. H. 2010. Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D₂ receptors. *J. Biol. Chem.* 285 : 8905—8917.
- Kim S. Y., Choi K. C., Chang M. S., Kim M. H., Kim S. Y., Na Y. S., Lee J. E., Jin B. K., Lee B. H., Baik J. H. 2006. The dopamine D₂ receptor regulates the development of dopaminergic neurons via extracellular signal-regulated kinase and Nurr1 activation. *J. Neurosci.* 26 : 4567—4576.
- Kok P., Roelfsema F., Frölich M., van Pelt J., Stokkel M. P., Meinders A. E., Pijl H. 2006. Activation of dopamine D₂ receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Amer. J. Physiol.* 291 : 1038—1043.
- Könner A. C., Hess S., Tovar S., Mesaros A., Sánchez-Laseras C., Evers N., Verhagen L. A., Brönnike H. S., Kleinridders A., Hampel B., Kloppenburg P., Brüning J. C. 2011. Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell. Metab.* 13 : 720—728.
- Koo J. W., Mazei-Robison M. S., Chaudhury D., Juarez B., LaPlant Q., Ferguson D., Feng J., Sun H., Scobie K. N., Damaz-Werno D., Crumiller M., Ohnishi Y. N., Ohnishi Y. H., Mouzon E., Dietz D. M., Lobo M. K., Neve R. L., Russo S. J., Han M. H., Nestler E. J. 2012. BDNF is a negative modulator of morphine action. *Science*. 338 : 124—128.
- Kumar T. P., Antony S., Gireesh G., George N., Paulose C. S. 2010. Curcumin modulates dopaminergic receptor, CREB and phospholipase C gene expression in the cerebral cortex and cerebellum of streptozotocin induced diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 17 : 43.
- Kumar V. S. H., Vinutha M. B., Aithal S., Baleed S. R., Patil U. N. 2013. Bromocriptine, a dopamine (D₂) receptor agonist, used alone and in combination with glipizide in sub-therapeutic doses to ameliorate hyperglycaemia. *J. Clin. Diagn. Res.* 7 : 1904—1907.
- Kuo D. Y. 2006. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) and the attenuation of hyperphagia in streptozotocin diabetic rats treated with dopamine D₁/D₂ agonists. *Br. J. Pharmacol.* 148 : 640—647.
- Liang Y., Cincotta A. H. 2001. Increased responsiveness to the hyperglycemic, hyperglucagonemic and hyperinsulinemic effects of circulating norepinephrine in ob/ob mice. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 : 698—704.
- Luo S., Luo J., Cincotta A. H. 2000. Association of the antidiabetic effects of bromocriptine with a shift in the daily rhythm of monoamine metabolism within the suprachiasmatic nuclei of the Syrian hamster. *Chronobiol. Int.* 17 : 155—172.
- Mahajan R. 2009. Bromocriptinemesylate: FDA-approved novel treatment for type-2 diabetes. *Indian J. Pharmacol.* 41 : 197—198.
- Mebel D. M., Wong J. C., Dong Y. J., Borgland S. L. 2012. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur. J. Neurosci.* 36 : 2336—2346.
- Mejía-Rodríguez O., Herrera-Abarca J. E., Ceballos-Reyes G., Avila-Díaz M., Prado-Uribe C., Belio-Caro F., Salinas-González A., Vega-Gómez H., Alvarez-Aguilar C., Lindholm B., García-López E., Paniagua R. 2013. Cardiovascular and renal effects of bromocriptine in diabetic patients with stage 4 chronic kidney disease. *Biomed. Res. Int.* 2013 : 104059.
- Mikhail N. 2011. Quick-release bromocriptine for treatment of type 2 diabetes. *Curr. Drug Deliv.* 8 : 511—516.
- Nade V. S., Kawale L. A., Todmal U. B., Tajanpure A. B. 2012. Effect of bromocriptine on cardiovascular complications associated with metabolic syndrome in fructose fed rats. *Indian J. Pharmacol.* 44 : 688—693.
- Nai Q., Li S., Wang S. H., Liu J., Lee F. J., Frankland P. W., Liu F. 2010. Uncoupling the D1-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex promotes NMDA-dependent long-term potentiation and working memory. *Biol. Psychiatry*. 67 : 246—254.
- Ng J., Rashid A. J., So C. H., O'Dowd B. F., George S. R. 2010. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIalpha in the striatum by the heteromeric D₁-D₂ dopamine receptor complex. *Neuroscience*. 165 : 535—541.
- Nielsen M. F., Caumo A., Chandramouli V., Schumann W. C., Cobelli C., Landau B. R., Vilstrup H., Rizza R. A., Schmitz O. 2004. Impaired basal glucose effectiveness but unaltered fasting glucose release and gluconeogenesis during short-term hypercortisolism in healthy subjects. *Amer. J. Physiol.* 286 : 102—110.
- Parker D., Ferreri K., Nakajima T., Lamorte V. J., Evans R., Koerber S. C., Hoeger C., Montminy M. R. 1996. Phosphorylation of CREB at Ser-133 induces complex formation with CREB-binding protein via a direct mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 16 : 694—703.
- Perreault M. L., Fan T., Aljaniaram M., O'Dowd B. F., George S. R. 2012. Dopamine D₁-D₂ receptor heteromer in dual phenotype GABA/glutamate-coexpressing striatal medium spiny neurons: regulation of BDNF, GAD67 and VGLUT1/2. *PLoS ONE*. 7 : e33348.
- Perreault M. L., Hasbi A., O'Dowd B. F., George S. R. 2014. Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: emerging neurobiology and disease relevance. *Neuropsychopharmacology*. 39 : 156—168.
- Pijl H., Ohashi S., Matsuda M., Miyazaki Y., Mahankali A., Kumar V., Pipek R., Iozzo P., Lancaster J. L., Cincotta A. H., DeF-

- ronzo R.A. 2000. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 23 : 1154—1161.
- Pothos E. N., Davila V., Sulzer D. 1998. Presynaptic recording of quanta from midbrain dopamine neurons and modulation of the quantum size. *J. Neurosci*. 18 : 4106—4118.
- Ramteke K. B., Ramanand S. J., Ramanand J. B., Jain S. S., Raparti G. T., Patwardhan M. H., Murthy M., Ghanghas R. G. 2011. Evaluation of the efficacy and safety of bromocriptine QR in type 2 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 15 (Suppl. 1) : 33—39.
- Rau T. F., Kothiyal A., Zhang L., Ulatowski S., Jacobson S., Brooks D. M., Cardozo-Pelaez F., Chopp M., Poulsen D. J. 2011. Low dose methamphetamine mediates neuroprotection through a PI3K-AKT pathway. *Neuropharmacology*. 61 : 677—686.
- Ritchie T., Noble E. P. 2003. Association of seven polymorphisms of the D₂ dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochem. Res.* 28 : 73—82.
- Salamone J. D., Correa M. 2013. Dopamine and food addiction: lexicon badly needed. *Biol. Psychiatry*. 73 : 15—24.
- Schulz E., Gori T., Munzel T. 2011. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* 34 : 665—673.
- Scranton R., Cincotta A. 2010. Bromocriptine — unique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Expert. Opin. Pharmacother.* 11 : 269—279.
- Scranton R. E., Gaziano J. M., Rutty D., Ezrokhi M., Cincotta A. 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr. Disord.* 7 : 3.
- Shankar P. N., Joseph A., Paulose C. S. 2007. Decreased [³H]YM-09151-2 binding to dopamine D₂ receptors in the hypothalamus, brainstem and pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 557 : 99—105.
- Shen J., Zhang L., Song W. L., Meng T., Wang X., Chen L., Feng L. Y., Xu Y. C., Shen J. K. 2013. Design, synthesis and biological evaluation of bivalent ligands against A₁-D₁ receptor heteromers. *Acta Pharm. Sin.* 34 : 441—452.
- Shi X., Wang X., Li Q., Su M., Chew E., Wong E. T., Lacza Z., Radda G. K., Tergaonkar V., Han W. 2013. Nuclear factor κB (NF-κB) suppresses food intake and energy expenditure in mice by directly activating the Pomp promoter. *Diabetologia*. 56 : 925—936.
- Shpakov A. O. 2012. Alterations in hormonal signaling systems in diabetes mellitus: origin, causality and specificity. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 1 : 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* (Ed. R.C.-C. Chang). Rijeka, Croatia: Intech Open Access Publisher. 349—386.
- Shpakov A. O., Chistyakova O. V., Derkach K. V., Moiseyuk I. V., Bondareva V. M. 2012. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes. *Central Eur. J. Biol.* 7 : 33—47.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Bernstein L. M. 2015. Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Science Open*. 1 : doi: 10.4155/FSO.15.23.
- Stice E., Yokum S., Bohon C., Marti N., Smolen A. 2010. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 50 : 1618—1625.
- Stice E., Yokum S., Zald D., Dagher A. 2011. Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics, and overeating. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 6 : 81—93.
- Undieh A. S. 2010. Pharmacology of signaling induced by dopamine D₁-like receptor activation. *Pharmacol. Ther.* 128 : 37—60.
- Vinik A. I., Cincotta A. H., Scranton R. E., Bohannon N., Ezrokhi M., Gaziano J. M. 2012. Effect of bromocriptine-QR on glycemic control in subjects with uncontrolled hyperglycemia on one or two oral anti-diabetes agents. *Endocr. Pract.* 18 : 931—943.
- Vinik A. I., Maser R. E., Ziegler D. 2011. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet. Med.* 28 : 643—651.
- Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J., Baler R., Telang F. 2009. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 56 : 3—8.
- Volkow N. D., Wang G. J., Telang F., Fowler J. S., Thanos P. K., Logan J., Alexoff D., Ding Y. S., Wong C., Ma Y., Pradhan K. 2008. Low dopamine striatal D₂ receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*. 42 : 1537—1543.
- Walaas S. I., Hemmings H. C. Jr., Greengard P., Nairn A. C. 2011. Beyond the dopamine receptor: regulation and roles of serine/threonine protein phosphatases. *Front. Neuroanat.* 5 : 50.
- Wang G. J., Volkow N. D., Logan J., Pappas N. R., Wong C. T., Zhu W., Netusil N., Fowler J. S. 2001. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 357 : 354—357.
- Wang G. J., Volkow N. D., Thanos P. K., Fowler J. S. 2009. Imaging of brain dopamine pathways: Implications for understanding obesity. *J. Addict Med.* 3 : 8—18.
- Yamato T., Misumi Y., Yamasaki S., Kino M., Aomine M. 2004. Diabetes mellitus decreases hippocampal release of neurotransmitters: an *in vivo* microdialysis study of awake, freely moving rats. *Diabet. Nutr. Metab.* 17 : 128—136.
- Yoon S., Baik J. H. 2013. Dopamine D₂ receptor-mediated epidermal growth factor receptor transactivation through a disintegrin and metalloprotease regulates dopaminergic neuron development via extracellular signal-related kinase activation. *J. Biol. Chem.* 288 : 28 435—28 446.
- Yoon S., Choi M. H., Chang M. S., Baik J. H. 2011. Wnt5a-dopamine D₂ receptor interactions regulate dopamine neuron development via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. *J. Biol. Chem.* 286 : 15 641—15 651.
- Zheng H., Liu X., Li Y., Mishra P. K., Patel K. P. 2014. Attenuated dopaminergic tone in the paraventricular nucleus contributing to sympathetic excitation in rats with Type 2 diabetes. *Amer. J. Physiol.* 306 : 138—148.

Поступила 23 IX 2015

THE BRAIN DOPAMINE SIGNALING SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME

A. O. Shpakov,¹ K. V. Derkach, I. B. Sukhov

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223;

¹ e-mail: alex_shpakov@list.ru

Recently it has been found that the dysfunction of the brain dopamine signaling system not only lead to the development of neurodegenerative diseases but also play an important role in the etiology and pathogenesis of metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus (DM2) and metabolic syndrome (MS). The basis of this

is the dopamine-induced central regulation of feeding behavior, peripheral insulin sensitivity, and glucose and lipid metabolism. The abnormalities in this regulation lead to insulin resistance, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, endoplasmic reticulum stress, and eventually to the development of DM2 and MS. The pathological changes in the brain dopamine system can occur in overt DM2 and MS, being one of the causes of their complications in the nervous, cardiovascular and excretory systems. In the review, the literature and our own results on the structural-functional organization of the brain dopamine system, on the molecular alterations in this system in DM2 and MS, as well as on the approaches to correct these alterations and to restore metabolic and hormonal status were analyzed and systematized. It has been concluded that the brain dopamine system is one of the most important targets for the treatment and prevention of DM2, MS and their complications.

K e y w o r d s: dopamine, dopamine system, hypothalamus, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, bromocriptine, leptin, insulin resistance.
