

Нарушение дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета

Юрий Витальевич Быков✉, Владимир Александрович Батурин

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ yubikov@gmail.com

Аннотация

Введение. Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенная эндокринопатия с высоким ростом заболеваемости и большим количеством осложнений. **Цель работы** – провести аналитический обзор литературы с оценкой состояния проблемы нарушения дофаминергической системы при СД с патофизиологических позиций. **Материалы и методы.** Поиск проведен в базах данных и электронных библиотеках Cochrane Library, PubMed, eLibrary, Medscape по поисковым словам: сахарный диабет (diabetes mellitus), дофамин (dopamine), инсулин (insulin), дофаминергическая система (dopaminergic system), диабетическая энцефалопатия (diabetic encephalopathy). Для обзора отобрано 66 источников. **Результаты и обсуждение.** Дисфункция дофаминергической системы может рассматриваться в качестве важного компонента патофизиологии СД. Гиперактивация выработки дофамина (ДА) на фоне СД ингибирует синтез инсулина, что приводит к гипергликемии. С другой стороны, гипоинсулинемия запускает активацию дофаминергической системы, формируя порочный круг. Увеличение выработки ДА при СД играет важную роль в формировании вторичной дисфункции центральной нервной системы, в первую очередь за счет развития церебральной недостаточности. Многочисленные доклинические исследования подтверждают дисфункцию дофаминергической системы (ее активацию) при СД. Клинические исследования по данной проблематике малочисленны и требуют дальнейшего изучения. **Заключение.** Дисфункция дофаминергической системы при СД является актуальным направлением изучения патофизиологии симптомов неврологических нарушений данного заболевания. СД 1 и 2 типа – патогенетически разные заболевания, и поэтому нарушения выработки ДА могут быть обусловлены недостаточностью инсулина у больных с СД 1 типа, разными сроками манифестации, с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью при СД 2 типов. Поиск достоверных методов диагностики дисфункции дофаминергической системы может улучшить понимание происходящих патологических процессов в нейроэндокринной системе при СД, что важно в решении вопросов их коррекции в дополнение к патогенетической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, дофаминергическая система, дофамин, инсулин, церебральная недостаточность

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А. Нарушение дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):119–127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-119-127>

© Быков Ю.В., Батурин В.А., 2023

© Bykov Yu.V., Baturin V.A., 2023

Disruption of the dopaminergic system in the pathophysiology of diabetes mellitus

Yuri V. Bykov[✉], Vladimir A. Baturin

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
[✉]yubykov@gmail.com

Abstract

Introduction Diabetes mellitus (DM) is the most common endocrinopathy with a high incidence and a high number of complications. **The aim of this work** was to conduct an analytical literature review assessing the state of the problem of dopaminergic dysfunction in diabetes from a pathophysiological perspective. **Materials and methods** Searching Cochrane Library, PubMed, eLibrary, Medscape databases and digital libraries using the search words: diabetes mellitus, dopamine, insulin, dopaminergic system, diabetic encephalopathy. A total of 66 sources were selected for the review. **Results and discussion** Dopaminergic system dysfunction can be considered an important component of the pathophysiology of diabetes. Hyperactivation of dopamine (DA) production in the setting of diabetes inhibits insulin synthesis, resulting in hyperglycemia. On the other hand, hypoinsulinemia triggers activation of the dopaminergic system, forming a vicious circle. Increased DA production in diabetes plays an important role in the development of secondary central nervous system dysfunction, primarily through the development of cerebral insufficiency. Numerous preclinical studies confirm the dysfunction of the dopaminergic system (its activation) in diabetes. Clinical studies on this issue are scarce and require further investigation. **Conclusion** Dysfunction of the dopaminergic system in diabetes is an important area of research into the pathophysiology of symptomatic neurological disorders in this disease. Type 1 and type 2 diabetes are pathogenetically different diseases, and therefore impaired DA production may be due to insulin deficiency in patients with type 1 diabetes, different timing of manifestation, with hyperinsulinemia and insulin resistance in type 2 diabetes. Finding reliable methods to diagnose dysfunction of the dopaminergic system may improve understanding of the ongoing pathological processes in the neuroendocrine system in diabetes, which is important in addressing their correction in addition to pathogenetic therapy.

Key words: diabetes mellitus, dopaminergic system, dopamine, insulin, cerebral insufficiency

For citation:

Bykov YuV, Baturin VA. Disruption of the dopaminergic system in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):119–127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-119-127>

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – гетерогенное хроническое нарушение обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, которое представляет собой глобальную эпидемическую проблему общественного здравоохранения [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения на данный момент СД страдают более 400 миллионов человек во всем мире [3]. СД 1 и 2 типа – две наиболее распространенные формы СД, которые различаются как по эпидемиологии, так и по патогенезу [2, 3]. СД 1 типа чаще всего возникает в детском и подростковом возрасте из-за аутоиммунного и неаутоиммунного разрушения β-клеток поджелудочной железы (ПЖ), что приводит к абсолютному дефициту выработки инсулина [2, 3]. СД 2 типа составляет 90–95 % от всех случаев СД и представляет собой эндокринопатию, характерную как для взрослых людей (чаще), так и для детей (реже), возникающую в результате резистентности к инсулину, сопровождающуюся прогрессирующим дефицитом функции β-клеток ПЖ [3, 5]. Сокращение продолжительности жизни и высокие показатели смер-

ности при СД обусловлены длительными диабетическими осложнениями, включая диабетическую ретинопатию, энцефалопатию, нефропатию, заболевания периферических сосудов и болезни сердца (микро- и макрососудистые осложнения) [2, 6].

Лежащие в основе патогенеза СД 1 и 2 типов патофизиологические механизмы на данный момент окончательно не изучены, и исследования в этой области активно продолжаются [2, 7, 8]. Интересным и многообещающим патофизиологическим механизмом при данной эндокринопатии представляется потенциальная роль дисфункции дофаминергической системы [2, 9] в развитии вторичных нейроэндокринных нарушений.

Цель работы – провести аналитический обзор литературы с оценкой состояния проблемы нарушения дофаминергической системы в развитии нейроэндокринных нарушений при СД 1 и 2 типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами статьи проведен поиск и анализ отечественных и иностранных работ по изучаемой проблематике в электронных базах данных и библиотеках Cochrane Library, PubMed, eLibrary,

Medscape. Поиск научных источников проводился с помощью поисковых слов: сахарный диабет (diabetes mellitus), дофамин (dopamine), инсулин (insulin), дофаминергическая система (dopaminergic system), диабетическая энцефалопатия (diabetic encephalopathy). При поиске источников было найдено 107 работ, опубликованных в передовых и высокорейтинговых журналах с 2016 по 2022 гг. После тщательного анализа имеющейся информации для данного научного обзора было отобрано 66 работ, которые четко отвечали цели нашего исследования. Критерии включения источников в обзор: результаты исследований, в которых представлена информация о патофизиологических нарушениях дофаминергической системы при СД 1 и 2 типов. Критерии невключения статей: работы о возможном нарушении дофаминергической системы при гестационном и других формах СД. Кроме того, исключались источники, в которых приводились данные о состоянии дофаминергической системы при других эндокринопатиях, помимо СД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дофаминергическая система

Физиология дофамина и его рецепторы

Дофамин (ДА) представляет собой основной нейротрансмиттер центральной нервной системы (ЦНС), синтезируемый в цитозоле дофаминергических нейронов [2]. Везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2) переносит ДА в синаптическую щель, где ДА связывается с пресинаптическими и постсинаптическими рецепторами [10, 11]. Дофаминергическая передача сигналов прекращается за счет быстрого отсоединения ДА от рецепторов и удаления этого нейротрансмиттера транспортером ДА с последующим захватом глияльными клетками [2]. Известно, что ДА вырабатывается в нескольких областях головного мозга (ГМ), включая черную субстанцию, вентральную область покрышки, полосатое тело, центральное ядро миндалевидного тела и в некоторых областях лобной коры [12–14]. Помимо этого, приводятся данные о возможности синтеза ДА в различных популяциях иммунных клеток, включая CD4, CD25 и регуляторные Т-клетки [13].

Функции ДА опосредуются пятью основными дофаминовыми рецепторами (D_1 – D_5) [12, 15–17]. Это тесно связанные с G-белком рецепторы, которые делятся на две основные группы: D_1 -подобные (D_1 и D_5) и D_2 -подобные рецепторы (D_2 , D_3 и D_4) [2, 17, 18]. Рецепторы D_1 и D_5 локализованы в постсинаптических нейронах, связаны со стимулирующим G-белком и активируют аденилатциклазу, что приводит к усиленной продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [2]. Напротив, D_2 и D_3 , оказывающие ингибирующее действие на аденилатциклазу, что связано с инактивацией цАМФ, локализованы пресинаптически [2, 12, 19]. Дофаминовые рецепторы в основном

распределены в ЦНС, но они также экспрессируются в периферических тканях, таких как сердце, почки и ткани гладкой мускулатуры сосудов [18]. Таким образом, ДА рецепторы распределены во многих органах и тканях организма, что создает фундамент для многофункционального действия данного нейротрансмиттера (помимо основного влияния на ЦНС) в том числе и на эндокринную систему.

Функции дофамина с позиции патофизиологии сахарного диабета

ДА является важным нейромедиатором, который выполняет множество физиологических функций, в первую очередь нацеленных на церебральную активность, включая обработку эмоций, формирование познания, двигательную активность и когнитивные способности [7, 12, 15, 20–22]. Дофаминергические нейроны кодируют широкий спектр положительных эмоций, влияя на «систему вознаграждения» ГМ [23]. За счет регуляции таких процессов, как секреция гормонов, тонус сосудов, функция почек и моторика пищеварительной системы, ДА играет ключевую роль в центральной регуляции метаболизма глюкозы и энергетического баланса [24–26]. Например, регуляция метаболизма глюкозы может происходить за счет непосредственного влияния ДА на выработку инсулина [24]. Известно, что активация D_1 рецепторов стимулирует высвобождение инсулина, в то время как D_2 рецепторы ингибируют его высвобождение [24]. С другой стороны, высокая концентрация глюкозы индуцирует продукцию АТФ, которая блокирует АТФ-каналы, вызывая деполяризацию мембраны, что повышает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и высвобождение дофамина [24]. Приводятся данные, что ДА играет важную роль в регуляции аппетита [21]. ДА регулирует мотивационное, в том числе пищевое, поведение, а дофаминергическая система вознаграждения признана наиболее важной системой в ЦНС, которая контролирует аппетит, мотивационные и эмоциональные потребности в еде [21]. Именно в связи с этим передача сигналов ДА, которая необходима для «кодирования поведения», связанного с приемом пищи, может играть большую роль в развитии СД 2 типа [27]. Следовательно, ДА, помимо основного церебрального эффекта, напрямую может влиять на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина, что дает основания полагать, что нарушение дофаминергической системы может иметь непосредственное участие в механизмах вторичных изменений, типичных для развития осложнений СД 1 и 2 типов.

Дофаминергические пути являются важными иммунорегуляторами при воспалении [28], в то время как нарушение иммунитета при СД является частым его проявлением [29]. Известно, что ДА модулирует иммунную функцию, а высокая

центральная дофаминергическая активность, особенно в рецепторе D_2 , связана с повышенным прооксидантным/провоспалительным состоянием во многих тканях, включая иммунную систему, что может находиться в патогенезе СД 2 типа [28, 30]. Индуцированное ДА нарушение иммуномодуляции в настоящее время находится в центре внимания современных исследований, и дофаминергические пути все чаще рассматриваются мишенью для разработки лекарств при иммунных заболеваниях, в том числе и при СД 2 типа [28]. Современных научных данных о связи между дисфункцией иммунной системы и нарушением дофаминергической системы при СД 1 типа в литературе не приводится.

Физиологические концентрации ДА оказывают защитное действие против оксидативного стресса (ОС), в то время как при гиперактивации дофаминергической системы эта функция нарушается [31]. Сегодня ОС рассматривается как важное звено в патофизиологии СД 1 и 2 типов, а именно в развитии острых и хронических осложнений данных эндокринопатий [32, 33]. Острая инсулиновая недостаточность приводит к быстрому нарушению обмена ДА, что вызывает вторичные нейроэндокринные изменения, типичные для диабетического кетоацидоза (ДКА) [34]. Известно, что дофаминовые рецепторы (D_1 , D_2 и D_5) ингибируют оксидазную активность никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и выработку активных форм кислорода, что делает их важными константами для поддержания физиологического окислительно-восстановительного баланса в организме [31]. Другими авторами показано, что рецептор D_1 стимулирует ведущие антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и глутамилцистеинтрансферазу [31]. Известно, что резистентность к инсулину в дофаминергических нейронах человека сопровождается выраженной митохондриальной дисфункцией (МД) [35], в то время как сама МД рассматривается ведущим фактором в развитии именно СД 1 типа [36]. Таким образом, при дисфункции дофаминергической системы можно ожидать усиление воспалительных реакций, проявления ОС и МД. Все эти компоненты на сегодняшний день являются признанными звеньями в патофизиологии СД 1 и 2 типов. С одной стороны, нарушение выработки ДА может быть триггером воспаления, ОС и МД, с другой стороны, хроническая гипергликемия может усиливать дисфункцию в дофаминергической системе, создавая тем самым порочный круг, движение по которому, безусловно, усиливает патофизиологические механизмы при СД, связанные с активизацией выработки ДА.

Дисфункция дофаминергической системы и сахарный диабет

Дофаминовую систему долгое время изучали в первую очередь в связи с вовлеченностью в некоторые психические расстройства (например, шизоф-

рению и депрессию) [37]. Доказано, что изменения в дофаминергической передаче сигналов участвуют в развитии нейродегенеративных заболеваний, особенно в болезни Паркинсона [38]. В последние годы дисфункцию дофаминергической системы активно изучают при эндокринной патологии, – метаболическом синдроме и СД 2 типа [39]. В экспериментальных работах показано, что СД связан с нарушениями в периферических/центральных катехоламинергических системах, включая изменения уровня ДА и экспрессии его рецепторов [40, 41]. Хроническая гипергликемия, индуцированная в экспериментах на животных при СД 2 типа, ведет к повреждению нейронов из-за повышенной выработки данного нейротрансмиттера, что приводит к церебральной недостаточности [2, 42]. Повышение уровня ДА является основным фактором развития диабетических осложнений при СД 2 типа [43, 44], а одним из самых опасных осложнений при СД является поражение ЦНС, где вовлеченность нарушения дофаминергической системы уже не вызывает сомнений [1]. На данный момент ДА представляет собой потенциальный биомаркер церебральной недостаточности при СД 1 и 2 типов [21].

Повреждение ГМ, связанное с СД, на фоне дофаминергической дисфункции имеет несколько различных патофизиологических механизмов, таких как ОС, МД, нейровоспаление, диабетическая макро- и микроангиопатия [2, 45, 46], что приводит к прогрессирующей когнитивной дисфункции по ходу течения заболевания [47, 48, 49]. Хроническая гипергликемия при СД вызывает повышенное проникновение глюкозы в ГМ и увеличение внутриклеточной и внеклеточной концентрации глюкозы в среднем мозге и полосатом теле, что приводит к дисфункции дофаминергической системы [50]. Учитывая ключевую роль инсулина и глюкозы в гомеостазе ДА, неудивительно, что дофаминергическая функция нарушается при СД [2]. Результаты исследований убедительно свидетельствуют о ключевой роли метилглиоксаля (МГЯ), восстановленной производной пировиноградной кислоты, в дофаминергической дисфункции на фоне СД [2]. Негативные эффекты МГЯ на познание и дофаминергическую функцию, вероятно, связаны с несколькими молекулярными механизмами, которые до сих пор остаются неизученными [2]. Известно, что эпигенетические изменения потенциально могут иметь отношение к негативному влиянию МГЯ на когнитивные и дофаминергические функции при СД [2]. Следовательно, логично предположить, что определение уровня ДА на фоне СД (например, за счет изучения концентрации аутоантител (ААТ) к данному нейротрансмиттеру и/или дофаминовым рецепторам) может являться важным диагностическим критерием не только для диагностики церебральной недостаточности как осложнения этого заболевания, но и в качестве маркера патофизиологического механизма развития СД 1 типа.

Дофамин и инсулин: механизмы взаимосвязи

Влияние дофамина на инсулин в патофизиологии сахарного диабета

Известно, что гипергликемические эффекты ДА опосредованы через механизм накопления или высвобождения инсулина [51]. β -клетки ПЖ работают также, как и дофаминовые нейроны, и могут самостоятельно секретировать ДА, поскольку они способны декарбоксилировать L-DOPA до ДА [51]. Не случайно в последнее время отмечается схожесть в патофизиологических механизмах развития между СД 2 типа и болезнью Паркинсона [51]. В настоящее время эта гипотеза подтверждена молекулярными исследованиями, которые выявили механизмы стимуляции выработки дофаминовой кислоты в ПЖ [51]. Транспортёры везикулярных моноаминов типа 1 (VMAT-1) и типа 2 (VMAT-2), необходимые для везикулярного хранения ДА, также были идентифицированы в ПЖ животных и человека [24, 51].

При изучении плотности дофаминовых рецепторов было показано, что рецепторы ДА (D_1 – D_5), возможные медиаторы действия ДА на секрецию инсулина, экспрессируются в β -клетках ПЖ при СД 1 типа [52]. Роль ДА в секреции инсулина, по-видимому, является ингибиторной, за счет чего и происходит гипергликемический эффект [15, 25, 51, 53]. Активация рецепторов D_2 снижает высвобождение инсулина, стимулированное глюкозой, противодействуя эффекту глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) и желудочного ингибирующего полипептида, высвобождающих инсулин [53, 54]. Неслучайно антагонисты D_2 рецепторов рассматриваются в качестве экспериментальных методов лечения при СД 1 типа [54]. Дофаминовые рецепторы D_3 также участвуют в передаче сигналов ДА β -клетками ПЖ и приводят к снижению уровня инсулина [25, 55, 56].

Согласно результатам доклинических исследований β -клетки ПЖ, как и нейроны, экспрессируют гены, необходимые для биосинтеза ДА и его катаболизма [25]. Однако в отличие от нейронов, синтез ДА β -клетками ПЖ зависит от чувствительного к глюкозе поглощения L-DOPA и превращения L-DOPA-декарбоксилазы в ДА [26]. Генетические нарушения синтеза ДА в β -клетках ПЖ снижают секрецию инсулина и увеличивают концентрацию глюкозы в крови, что может приводить к развитию СД 1 и 2 типов [57]. Работы, проведенные в рамках экспериментального исследования СД 2 типа, показывают, что выработка ДА в β -клетках ПЖ также может регулироваться циркадными часами [58]. Например, некоторыми авторами выявлено, что уровни L-ДОФА, глюкозы и ДА подвержены циркадному ритмику [59]. Одним из механизмов, с помощью которого D_2 рецепторы могут влиять на метаболизм глюкозы, является изменение циркадного ритма высвобождения инсулина [60]. Исходя из вышеприведенных фактов, можно заключить, что ДА имеет явное ингибиторное влияние на

выработку инсулина. Однако, если в физиологических условиях (когда нарушения выработки ДА не происходит) ингибирующее действие данного нейротрансмиттера на инсулин является минимальным и не приводит к выраженным метаболическим нарушениям, то при дисфункции дофаминергической системы, направленной в сторону ее резкой активации, может происходить срыв физиологического равновесия «глюкоза/инсулин», что и дает толчок к риску развития СД.

Влияние инсулина на дофамин в патофизиологии сахарного диабета

ГМ, как энергозатратный орган, потребляет 20 % кислорода и глюкозы в организме, и соответствующие уровни инсулина необходимы для поддержания достаточного транспорта глюкозы в ГМ [58]. Рецепторы инсулина только недавно были обнаружены в дофаминергических нейронах среднего мозга [43, 59]. Инсулин представляет собой физиологический регулятор синтеза и клиренса ДА [9]. Согласно результатам доклинических и клинических исследований, нарушение передачи сигналов инсулина изменяет гомеостаз ДА, а абляция инсулиновых рецепторов в дофаминергических нейронах препятствует действию ДА на контроль потребления пищи [2]. Инсулин также является известным модулятором синтеза и оборота дофаминовой кислоты [2]. По данным различных экспериментальных исследований инсулин повышает активность дофаминергических транспортеров и усиливает клиренс ДА из синапсов, тем самым влияя на нейротрансмиссию ДА в сторону ее активации [2, 43, 53, 59, 60]. Исходя из анализа современных научных обзорных статей, инсулин увеличивает возбудимость холинергических интернейронов через инсулиновые рецепторы, что приводит к увеличению высвобождения ДА в полосатом теле, помимо этого инсулин задерживает деградацию ДА за счет снижения экспрессии фермента моноаминоксидазы [60]. Гипоинсулинемия на фоне СД снижает чувствительность рецепторов к инсулину, что ухудшает действие инсулина в местах высвобождения ДА [61]. Таким образом, гипоинсулинемия при данной эндокринопатии может провоцировать повышенное образование ДА, что является еще одним фактором формирования дисфункции дофаминергической системы при СД. В данном случае имеются две разнополюсные патофизиологические реакции: с одной стороны, активация выработки ДА приводит к выраженной недостаточности инсулина, а с другой – сама гипоинсулинемия провоцирует патологическую активность дофаминергической системы.

Экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие дисфункцию дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета

Исследования, подтверждающие связанную с СД дофаминергическую дисфункцию, проводили в подавляющем большинстве случаев на животных моделях [2]. Многие экспериментальные исследо-

вания выявили взаимосвязь между нарушением метаболизма глюкозы, секрецией инсулина и дофаминергической системой [2]. По данным доклинических исследований экспрессия ряда белков, участвующих в синтезе и деградации ДА, включая MAO, COMT и SNCA, при СД 2 типа является нарушенной [2, 45]. Внутривенное введение глюкозы давало толчок к временному увеличению высвобождения ДА в клетках черной субстанции у грызунов [60]. Показано, что рецепторы D₁ ингибируют апоптоз посредством активации пути CSE/H2S в эндотелиальных клетках сосудов, индуцированных высоким уровнем глюкозы [62]. Инсулинорезистентность и преддиабет у грызунов активизируют высвобождение и клиренс ДА и повышают содержание ДА в стриатуме ГМ [63]. Животные, лишенные D₂ рецепторов, демонстрируют аномально высокую секрецию инсулина [55]. Неблагоприятные метаболические профили у мышей, такие как гиперинсулинемия, увеличение веса и непереносимость глюкозы, наблюдались после блокады дофаминовых рецепторов галоперидолом, антагонистом D₁ и D₂ дофаминовых рецепторов [58]. У грызунов модуляция уровней стриарного и системного ДА влияет на метаболизм глюкозы в организме [64] и энергетический гомеостаз [2]. В животных моделях активация клеток прилежащего ядра ГМ, экспрессирующих D₁ рецепторы, ухудшала толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [64]. Другими исследователями продемонстрировано, что инсулин защищает дофаминергические нейроны черной субстанции от нейротоксичности (эксперименты на животных) [65].

У пациентов с СД было проведено всего несколько исследований, установивших многофакторность дофаминергической дисфункции, поэтому механизм, лежащий в ее основе при СД 1 и 2 типов, пока далек от полного понимания [2]. Системная активация дофаминергической системы приводит к повышению уровней ДА в полосатом теле ГМ и, в свою очередь, к снижению чувствительности к инсулину у здоровых людей [64]. Примечательно, что у здоровых добровольцев после еды уровни L-DOPA и ДА в крови увеличиваются более, чем в 50 раз [56]. Повышенные значения ААТ к D₂ рецепторам могут быть следствием дофаминергической дисфункции за счет активации дофаминовых рецепторов, что приводит к церебральной недостаточности у пациентов СД 1 типа и различной

степенью ДКА в детском и подростковом возрасте [34]. В слепом контролируемом исследовании обнаружено повышение концентрации ААТ к дофаминовым рецепторам, что может свидетельствовать об активации дофаминергической системы, как проявления ОС и эксайтотоксичности на фоне хронического течения СД в детском возрасте [66].

Можно заключить, что представленные в анализируемой литературе данные доклинических и клинических исследований указывают на взаимосвязь между дофаминергической дисфункцией и нарушением секреции и действия инсулина при СД 1 и 2 типов. Однако четкие различия между дисфункцией дофаминергической системы при СД 1 типа и СД 2 типа еще остаются далеки от разрешения. С уверенностью можно сказать, что нарушения в выработке ДА (в сторону увеличения его концентрации и активности) являются надежным маркером церебральной недостаточности при данной эндокринопатии. В тоже время клинические исследования по данной проблематике пока еще немногочисленны, что требует дополнительного проведения исследований у пациентов с СД 1 и 2 типов с целью обнаружения зависимости между дисфункцией дофаминергической системы и риском развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность СД 1 и 2 типов, патофизиология данных эндокринопатий еще далека от полного понимания. Нарушение дофаминергической системы при СД 2 типа может рассматриваться одним из основных звеньев, как в его манифестации, так и в развитии его неврологических осложнений (в первую очередь церебральной недостаточности). При СД 1 типа основную роль в развитии энцефалопатии играют дефицит инсулина и С-пептида, а роль дисфункции дофаминергической системы и ее взаимодействия с инсулином в условиях сопутствующего ОС и активации апоптоза β-клеток требует дальнейшего изучения. Своевременная диагностика дисфункции дофаминергической системы (например, при определении ААТ к дофамину) у пациентов с СД поможет не только расшифровать патофизиологические механизмы неврологических осложнений при СД 1 и 2 типов, но и минимизировать церебральные нарушения с помощью лекарственных препаратов. Необходимо дальнейшее углубленное изучение роли ДА в развитии когнитивных нарушений у больных СД 1 и 2 типов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Piątkowska-Chmiel I, Gawrońska-Grzywacz M, Popiołek Ł et al. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10187-y>.
2. Pignalosa FC, Desiderio A, Mirra P et al. Diabetes and cognitive impairment: a role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12366. <https://doi.org/10.3390/ijms222212366>.
3. Hassan A, Sharma Kandel R, Mishra R et al. Diabetes mellitus and parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020;12(8):e9853. <https://doi.org/10.7759/cureus.9853>.
4. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL et al. Diabetes Mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:011295. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>.
5. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>.
6. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62:3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
7. Small DM. Dopamine adaptations as a common pathway for neurocognitive impairment in diabetes and obesity: a neuropsychological perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00134>.
8. Ke C, Narayan KMV, Chan JCN et al. Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(7):413–432. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00669-4>.
9. Fiory F, Perruolo G, Cimmino I et al. The relevance of insulin action in the dopaminergic system. *Front Neurosci.* 2019;13:868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.
10. Cheng H, Gang X, Liu Y et al. Mitochondrial dysfunction plays a key role in the development of neurodegenerative diseases in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E750–E764. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2019>.
11. Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Yeverino-Castro SG et al. Effect of poor glycemic control in cognitive performance in the elderly with type 2 diabetes mellitus: the Mexican health and aging study. *BMC Geriatr.* 2020;20:424. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01827-x>.
12. de Donato A, Buonincontri V, Borriello G et al. The dopamine system: insights between kidney and brain. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(8):493–505. <https://doi.org/10.1159/000522132>.
13. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol.* 2016;186:478–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023>.
14. Morel C, Montgomery SE, Li L. Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors. *Nat Commun.* 2022;13:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29155-1>.
15. Amin M, Wu R, Postolache TT, Gagnoli C. Linkage and association of novel DRD2 variants to the comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(22):8370–8375. https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30372.
16. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci. OA* 2015;1(3):S025. <https://doi.org/10.4155/fso.15.23>.
17. Carli M, Kolachalam S, Aringhieri S et al. Dopamine D2 receptors dimers: how can we pharmacologically target them? *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):222–230. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170518151127>.
18. Xi Y, Wen X, Zhang Y et al. DR1 activation inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells through increasing endogenous H2S in diabetes. *Aging Dis.* 2022;13(3):910–926. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1104>.
19. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39:31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
20. Wang S, Che T, Levit A et al. Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone. *Nature.* 2018;555:269–273. <https://doi.org/10.1038/nature25758>.
21. Gasecka A, Siwik D, Gajewska M et al. Early biomarkers of neurodegenerative and neurovascular disorders in diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(9):2807. <https://doi.org/10.3390/jcm9092807>.
22. Hamamah S, Aghazarian A, Nazaryan A et al. Role of microbiota-gut-brain axis in regulating dopaminergic signaling. *Biomedicines.* 2022;10(2):436. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020436>.
23. Munuera J, Burguière E. Can we tackle climate change by behavioral hacking of the dopaminergic system? *Front Behav Neurosci.* 2022;16:996955. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.996955>.
24. Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Dopamine outside the brain: the eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. *Pharmacol Ther.* 2019;203:107392. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.07.003>.
25. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry.* 2020;25(9):2070–2085. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0344-6>.
26. Korner J, Cline GW, Slifstein M et al. A role for foregut tyrosine metabolism in glucose tolerance. *Mol Metab.* 2019;23:37–50. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.02.008>.
27. Zhang Q, Tang Q, Purohit NM et al. Food-induced dopamine signaling in AgRP neurons promotes feeding. *Cell Rep.* 2022;41(9):111718. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111718>.
28. Leite F, Ribeiro L. Dopaminergic pathways in obesity-associated inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(1):93–113. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09863-0>.
29. Riedel S, Pfeiffer C, Johnson R et al. Intestinal barrier function and immune homeostasis are missing links in obesity and type 2 diabetes development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:833544. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.833544>.
30. Kawano M, Takagi R, Saika K et al. Dopamine regulates cytokine secretion during innate and adaptive immune responses. *Int Immunol.* 2018;30:591–606. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy057>.

31. Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernandez JJ et al. Dopamine receptors and the kidney: an overview of health- and pharmacological-targeted implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):254. <https://doi.org/10.3390/biom11020254>.
32. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;3:322–327. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>.
- Bykov YuV. Role of oxidative stress in the development of complications with diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*. 2022;3:322–327. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>.
33. Быков Ю.В., Батуринов В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. Патогенез. 2022;20(4):35–39. <https://doi.org/https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>
- Bykov YuV, Baturin VA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Patogenez = Pathogenesis*. 2022;20(4):35–39. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>.
34. Быков Ю.В., Батуринов В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. Забайкальский медицинский вестник. 2022;3:18–26. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_3_18.
- Bykov YuV, Baturin VA, Volkov EV. The level of autoantibodies to dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Zabajkal'skij meditsinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2022;3:18–26. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_3_18.
35. Hong CT, Chen KY, Wang W et al. Insulin resistance promotes parkinson's disease through aberrant expression of α -synuclein, mitochondrial dysfunction, and deregulation of the polo-like kinase 2 signaling. *Cells*. 2020;9:740. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>.
36. Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37(7–9):578–596. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0152>.
37. Conio B, Martino M, Magioncalda P et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25:82–93. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>.
38. Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M et al. The link between type 2 diabetes and neurodegeneration: roles for amyloid- β , amylin, and tau proteins. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59:421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-161192>.
39. Andersen IB, Andreassen M, Krogh J. The effect of dopamine agonists on metabolic variables in adults with type 2 diabetes: A systematic review with meta analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:58–67. <https://doi.org/10.1111/dom.14183>.
40. Rivera-Mancilla E, Altamirano-Espinoza AH, Manrique-Maldonado G et al. Streptozotocin-induced diabetes in rats modifies the role D2, D3 and D4 dopamine receptors play in cardiac sympathetic inhibition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(4):262–269. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13774>.
41. Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín ED et al. Diabetes Causes Dysfunctional Dopamine Neurotransmission Favoring Nigrostriatal Degeneration in Mice. *Mov Disord*. 2020;35:1636–1648. <https://doi.org/10.1002/mds.28124>.
42. Lee SE, Han K, Baek JY et al. Taskforce Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3231–3238. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02774>.
43. Vicchi FL, Luque GM, Brie B et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.029>.
44. Pagano G, Polychronis S, Wilson H et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90:e1654–e1662. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005475>.
45. Shokrzadeh M, Mirshafa A, Yekta Moghaddam N et al. Mitochondrial dysfunction contribute to diabetic neurotoxicity induced by streptozocin in mice: protective effect of *Urtica dioica* and pioglitazone. *Toxicol Mech Methods*. 2018;28:499–506. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1459993>.
46. Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, Seliga A et al. Hyperglycemia-Driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) Type 1 and Type 2 mouse models. *Mol Neurobiol*. 2018;56:1883–1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>.
47. Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, Hernandez C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol*. 2017;54:417–424. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0970-975>.
48. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015;14:329–340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2).
49. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC et al. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2019;13:1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>.
50. Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli MG. Diabetes, a Contemporary Risk for Parkinson's Disease: Epidemiological and Cellular Evidences. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:302. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00302>.
51. De Iulius A, Montinaro E, Fatati G et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: dangerous liaisons between insulin and dopamine. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):523–533. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320965>.
52. Bini J, Sanchez-Rangel E, Gallezot JD et al. PET imaging of pancreatic dopamine D2 and D3 receptor density with ¹¹C-(+)-PHNO in type 1 diabetes. *J Nucl Med*. 2020;61:570–576. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234013>.
53. Labandeira CM, Fraga-Bau A, Arias Ron D et al. Parkinson's disease and diabetes mellitus: common mechanisms and treatment repurposing. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1652–1658. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332122>.
54. Chaudhry S, Bernardes M, Harris PE, Maffei A. Gastrointestinal dopamine as an anti-incretin and its possible role in bypass surgery as therapy for type 2 diabetes with associated obesity. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(1):43–56.
55. Tavares G, Martins FO, Melo BF et al. Peripheral dopamine directly acts on insulin-sensitive tissues to regulate insulin

- signaling and metabolic function. *Front Pharmacol.* 2021;12:713418. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.713418>.
56. Aslanoglu D, Bertera S, Sánchez-Soto M et al. Dopamine regulates pancreatic glucagon and insulin secretion via adrenergic and dopaminergic receptors. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):59. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01171-z>.
57. Wei H, Zapata RC, Lopez-Valencia M et al. Dopamine D2 receptor signaling modulates pancreatic beta cell circadian rhythms. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;113:104551. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104551>.
58. Freyberg Z, McCarthy MJ. Dopamine D2 Receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *Schizophr.* 2017;3(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0018-4>.
59. Song J, Kim J. Degeneration of dopaminergic neurons due to metabolic alterations and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:65. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00065>.
60. Haas J, Berg D, Bosy-Westphal A, Schaeffer E. Parkinson's disease and sugar intake-reasons for and consequences of a still unclear craving. *Nutrients* 2022;14(15):3240. <https://doi.org/10.3390/nu14153240>.
61. Liu S, Borgland SL. Insulin actions in the mesolimbic dopamine system. *Exp Neurol.* 2019;320:113006. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113006>.
62. Li H, Wu R, Xi Y et al. Dopamine 1 receptors inhibit apoptosis via activating CSE/H2 S pathway in high glucose-induced vascular endothelial cells. *Cell Biol Int.* 2022;46(7):1098–1108. <https://doi.org/10.1002/cbin.11794>.
63. Nguanmoo PS, Tanajak P, Kerdphoo S et al. GLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;333:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.08.005>.
64. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R et al. Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. *Sci Transl Med.* 2018;10:3752. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar3752>.
65. Pang Y, Lin S, Wright C et al. Intranasal insulin protects against substantia nigra dopaminergic neuronal loss and alleviates motor deficits induced by 6-OHDA in rats. *Neuroscience.* 2016;318:157–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.020>.
66. Быков Ю.В., Батурич В.А. Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022;66(4):61–66. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>
- Bykov YuV, Baturin VA. Determination of levels of autoantibodies to neuroreceptors in children with type 1 diabetes mellitus. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy.* 2022;66(4):61–66. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>.

Сведения об авторах

Ю.В. Быков

– кандидат медицинских наук, yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

В.А. Батурич

– доктор медицинских наук, профессор, prof. baturin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Статья поступила в редакцию 25.01.2023; одобрена после рецензирования 03.03.2023; принята к публикации 03.07.2023.

Information about the authors

Yu.V. Bykov

– Ph.D. in medicine, yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

V.A. Baturin

– Doctor of Science (Medicine), Professor, prof. baturin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

The article was submitted 25.01.2023; approved after reviewing 03.03.2023; accepted for publication 03.07.2023.