

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНОВОЙ И БРОМОКРИПТИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ ИНСУЛИНА, ЛЕПТИНА И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТОЙ

Шпаков А. О. *, Деркач К. В., Зорина И. И., Басова Н. Е., Печальнова А. С., Шарова Т. С.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

*e-mail: alex_shpakov@list.ru

Широко применяемым подходом для коррекции метаболических и гормональных показателей при сахарном диабете 2 типа (СД2) является использование метформина (МФ). МФ действует как на периферические ткани-мишени, так и на ЦНС, нормализуя метаболизм нейронов и центральную регуляцию инсулиновой чувствительности. Имеются данные о положительном влиянии при СД2 на энергетический обмен агониста дофаминовых рецепторов 2 типа (D2R) – бромокриптина-мезилата (БКМ). Однако, при диета-индуцированном СД2 механизмы действия МФ на гипоталамические системы изучены недостаточно, а в случае БКМ такие данные отсутствуют. Цель работы состояла в изучении влияния 4-недельного лечения самцов крыс с СД2, индуцированным высококалорийной диетой (насыщенные жиры+легкие углеводы), с помощью МФ (200 мг/кг/сутки) и БКМ (450 мкг/кг/сутки) на уровни инсулина и лептина и на экспрессию генов, кодирующих сигнальные и митохондриальные белки, в гипоталамусе. Лечение СД2-крыс МФ и БКМ снижало массу тела и жировой ткани, постпрандиальные уровни глюкозы, инсулина и лептина, улучшало толерантность к глюкозе и частично восстанавливало инсулиновую чувствительность, причем действие МФ было выражено в большей степени. Обработка МФ нормализовала уровни инсулина и лептина в гипоталамусе, сниженные при СД2, и соотношение концентрации лептина в гипоталамусе и плазме повышалось в 4 раза. Лечение БКМ в меньшей степени влияло на гипоталамические уровни инсулина и лептина, но в группе СД2+БКМ уровни этих гормонов, в отличие от группы СД2, не отличались от таковых в контроле. МФ повышал экспрессию гена меланокортинового рецептора 4 типа (*MC4R*), нормализуя соотношение *MC4R/MCR3* в гипоталамусе диабетических крыс. Соотношение генов анорексигенных (*POMC*) и орексигенных (*AgRP*, *NPY*) факторов в группе СД2+МФ нормализовалось, чем было обусловлено снижение приема пищи. БКМ также нормализовал соотношение

MC4R/MC3R, и повышал экспрессию гена *POMC*. БКМ также повышал экспрессию *D1R* и снижал экспрессию *D2R*, как следствие гиперактивации *D2R*. МФ и БКМ повышали экспрессию гена серотонинового рецептора *5-HT2CR*, контролирующего пищевое поведение, а также нормализовали экспрессию митохондриальных белков *Dgr1* и *Mfn2*, что указывает на восстановление митохондриальной динамики. Таким образом, гипоталамические системы являются важнейшей мишенью МФ и БКМ терапии при СД2, обуславливая их эффекты на пищевое поведение, периферический гомеостаз и чувствительность к инсулину и глюкозе.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.