

УДК 612.346:612.43:612.349.8
©Коллектив авторов

ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ

Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, И.О. Мазунин,
М.А. Василенко, Н.С. Фаттахов*

Инновационный парк, Балтийский федеральный университет имени И. Канта,
236016, Калининград, ул. Боткина, 3; эл. почта: larisalitinova@yandex.ru

В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы формирования инсулинорезистентности на фоне метаболического воспаления; проанализированы результаты экспериментальных и клинических работ, направленных на выявление молекулярных мишеней с целью разработки новых методов профилактики и лечения инсулинорезистентности.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром характеризуются развитием воспаления в жировой ткани и формированием инсулинорезистентности тканей, прежде всего – жировой, ткани печени, скелетных мышц. Многими исследованиями подтверждены причинно-следственные отношения между этими патологическими процессами, однако механизмы, объединяющие их, до сих пор не ясны. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы формирования инсулинорезистентности на фоне метаболического воспаления; проанализированы результаты экспериментальных и клинических работ, направленных на выявление молекулярных мишеней с целью разработки новых методов профилактики и лечения инсулинорезистентности.

1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

Инсулин – анаболический гормон, обеспечивающий нормальный метаболизм и энергетический баланс за счёт ингибирования образования глюкозы печенью и усиления поглощения её мышцами и жировой тканью. Недостаточная секреция инсулина или устойчивость к его действию приводят к метаболическим дисфункциям, таким как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа),

метаболический синдром (МС). В связи с этим, метаболическим и митогенным эффектам инсулина уделяется большое внимание [1, 2].

Инсулиновый рецептор представляет собой тетрамер, состоящий из двух внеклеточных α -субъединиц и двух трансмембранных β -субъединиц. α -Субъединицы проявляют сродство к инсулину, а β -субъединицам свойственна тирозинкиназная активность. Инсулин связывается с α -субъединицей, что вызывает конформационные изменения и активацию β -субъединицы с последующим фосфорилированием рецептора инсулина по остаткам тирозина [1, 2].

После активации инсулинового рецептора происходит его связывание с внутриклеточными белками, в частности, с субстратами инсулинового рецептора 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) [1, 3, 4]. Активацию IRS-1 связывают с гомеостазом глюкозы, а IRS-2 – с регуляцией метаболизма липидов, однако механизм такой специфичности неясен [2].

Действие инсулина опосредуется тремя основными сигнальными каскадами – PI3K/Akt, Ras/MAPK и CAP/Cbl, в состав которых входит большое число факторов, регулирующих важные клеточные процессы: поступление глюкозы в клетку, синтез белка, экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку [1-3, 5].

* – адресат для переписки

ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ

Фосфорилирование IRS осуществляется по остатку тирозина в С-концевой области, что приводит к формированию определенных сайтов для связывания с белками, содержащих Src-гомологичный (SH2) домен, в том числе и с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI-3K). PI-3K состоит из каталитической (p110) и регуляторной (p85) субъединиц и является важной сигнальной молекулой, которая служит связующим звеном в метаболических эффектах инсулина. Связывание субъединицы p85 с фосфорилированным остатком тирозина в IRS приводит к активации каталитической активности субъединицы p110 с последующим увеличением содержания фосфатидилинозитол-3,4-бисфосфата (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Далее в сигнальном пути PI-3K принимают участие несколько киназ

серин/треонинового типа (PDK-1, Akt, p70S6 K, GSK-3). Киназы участвуют в реализации таких важных биологических эффектов инсулина, как перемещение транспортера глюкозы-4 (Glucose transporter type 4, GLUT-4) из внутриклеточных везикул на плазматическую мембрану, синтез гликогена и белка, ингибирование апоптоза (рис. 1) [6, 7].

Вторым после PI3K/Akt по значимости является сигнальный каскад CAP/Cbl, который начинается с захвата субстрата активированным инсулиновым рецептором и последующим фосфорилированием молекулы Cbl по остатку тирозина [2]. Cbl взаимодействует с Cbl-ассоциированным белком (CAP) через SH3 домен и компонентом липидного рафта – флотилином (через так называемые сорбиновые домены). Далее комплекс

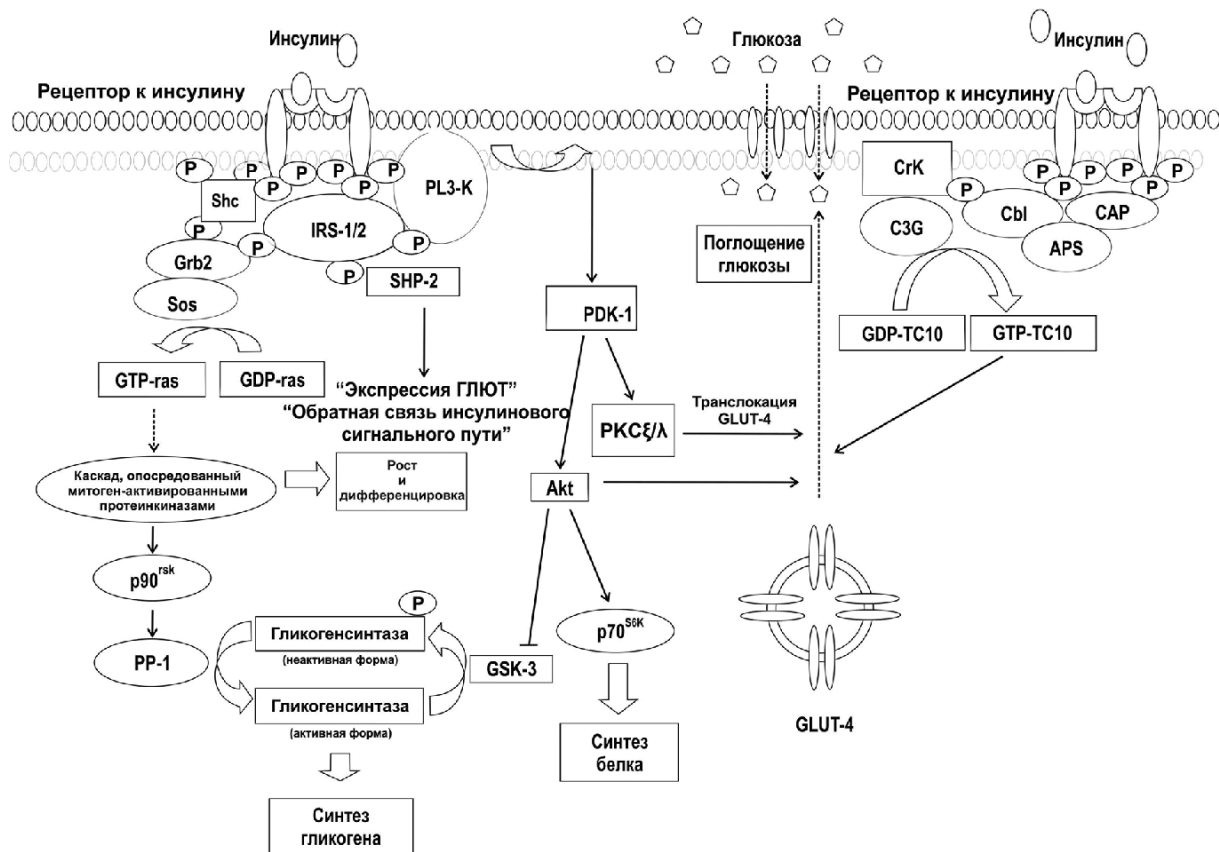


Рисунок 1. Основные пути сигнального каскада инсулина. GLUT-1 и -4: транспортер глюкозы 1 и 4 (glucose transporter-1 and -4); Grb2: изоформа 2 белка, связывающего фактор роста (growth factor receptor binding-2); GSK-3: киназа-3 гликоген синтазы (glycogen synthase kinase-3); IR: рецептор инсулина; IRS-1 и -2: субстраты 1 и 2 рецептора инсулина (insulin receptor substrate-1 and -2); MAPK: митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase); PDK-1: фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (phosphoinositide-dependent kinase-1); PIP2: фосфатидилинозитол-дифосфат (phosphatidyl-inositol diphosphate); PI3: фосфатидилинозитол-трифосфат (phosphatidyl-inositol triphosphate); P: фосфат; PKC: протеинкиназа C (protein kinase C); PP-1: фосфопротеин-фосфатаза-1 (phosphoprotein phosphatase-1); p70 S6 K - киназа белка p70 S6 (protein 70 S6 kinase); p70 S6 и p90rsk - киназа рибосомального белка p90 S6 (protein 90 ribosomal S6 kinase); Shc: коллаген, гомологичный Src (Src homology collagen); SHP-2: фосфатаза с Src гомологичным доменом 2 (phosphatase with Src homology 2 domain); SoS: белок, способствующий диссоциации гуаниновых нуклеотидов из комплексов с Ras (Son of Sevenless) (адаптировано из [1]).

CrkII/C3G связывается с фосфорилированными остатками тирозина Cbl, активируя деятельность C3G, который осуществляет обмен GDP на GTP в сигнальном белке TC10. TC10 относится к Rho-семейству малых GTPаз, взаимодействующих с цитоскелетом [8]. Участие актина в транслокации GLUT-4 к плазматической мембране регулируется малыми G-белками – TC10 α и TC10 β путём сборки экзоцист и образования PIP3. Белки микротрубочек (кинезины KIF5b и KIF3) также облегчают инсулин-опосредованное перемещение GLUT-4 к плазматической мембране [1, 9].

Каскад, опосредованный митоген-активированными протеинкиназами (MAPK), начинается с взаимодействия Shc (Src homology collagen) и инсулинового рецептора; связывания Grb2 (growth factor receptor binding-2) с Shc или IRS-1 и формирования комплекса Grb2/SoS (Son of Sevenless) в плазматической мембране [10]. Далее, система адаптеров Grb2 и SoS активируют белок Ras, относящийся к суперсемейству малых GTP-связывающих белков [11]. Ras является так называемым “молекулярным триггером”, его мутации встречаются во многих типах опухолей, что позволяет отнести его к онкогенам. Белок SOS осуществляет перевод Ras в активную GTP-форму, тогда как противоположный процесс – гидролиз GTP и перевод Ras в неактивную форму GDP-Ras – находится под контролем белка активатора GTPазной активности – GAP [11, 22]. Дальнейшую передачу сигнала инсулина с Ras на внутриклеточные процессы осуществляет каскад Raf/MEK/MAPK, осуществляющий регуляцию пролиферации, дифференцировки и роста клеток [12], а также синтеза гликогена и транслокацию GLUT-4 из цитоплазмы на мембрану (рис. 1) [13].

Нарушение активности белков, участвующих в реализации инсулиновых сигнальных путей, приводят к развитию ИР [14].

Фосфорилирование IRS киназами, которые в регуляторном ряду находятся ниже PI3K, такими как Akt/PKB, GSK-3 β , p70S6K, а также протеинкиназами других сигнальных путей: 5'AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK), протеинкиназой C (PKC), c-Jun-NH₂-концевой протеинкиназой (JNK), киназой β ингибитора каппа В (IKK β , Inhibitor of kappa B kinase β) может осуществляться по многим серин/треониновым остаткам [1, 2]. В целом, такое фосфорилирование ингибирует функцию IRS-1, способствуя его деградации, ослаблению взаимодействия с инсулиновым рецептором или ассоциации с SH2-доменами. В роли активаторов вышеперечисленных протеинкиназ могут выступать провоспалительные цитокины:

фактор некроза опухолей α (TNF- α), интерлейкины-1 β и -6 (IL-1 β , IL-6), активные формы кислорода (АФК), свободные жирные кислоты (СЖК), лептин, адипонектин, эндотелин-1 и другие метаболиты ЖТ, что приводит к нарушению нормальной передачи инсулинового сигнала [2, 15] и развитию ИР.

2. ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Выявлено, что ИР возникает, когда инсулин-чувствительные ткани, в основном, скелетные мышцы, жировая ткань (ЖТ) и печень, теряют способность адекватно реагировать на этот гормон [16]. Тем не менее, точные механизмы, участвующие в развитии ИР, полностью не изучены [17]. Большое внимание уделяется повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК), хронической гипергликемии (ХГГ), развитию субклинического хронического воспаления в ЖТ, окислительному и метаболическому стрессу, изменению экспрессии генов и митохондриальной дисфункции [18, 19].

2.1. Влияние окислительного стресса на развитие инсулинорезистентности

Последовательность внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций в организме представляет собой тонко регулируемый процесс. АФК участвуют в важных биологических реакциях, однако их чрезмерная продукция и накопление могут привести к состоянию окислительного стресса [2, 20, 21]. Так, ИР сопровождается нарушением метаболизма АФК, что приводит к развитию оксидативного стресса [22].

Есть данные, что оксидативный стресс является одной из причин развития мышечных расстройств, способствующих формированию ИР. На модели трансгенных мышей, экспрессирующих человеческую убиквитин лигазу E3, было продемонстрировано снижение деградации супероксида, опосредованное нарушением активности супероксиддисмутазы-1 (СОД-1), и, как следствие – развитие окислительного стресса и дисфункция мышц (атрофия и склероз) [23].

Значимость АФК и активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе осложнений СД 2 типа является неоспоримой. Установлена ведущая роль гипергликемии в инициации и потенцировании генерации АФК как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях [24].

Существуют веские доказательства, что повреждение β -клеток островков Лангерганса,

и, как следствие, нарушение секреции инсулина, может быть связано с активацией оксидативного стресса, опосредованного гипергликемией [25]. Особенностью β -клеток является низкая продукция антиоксидантных ферментов, вследствие чего в них происходит накопление АФК, активирующих киназы серин/треонинового типа, в частности, JNK. Ингибирование JNK у мышей с моделью СД 2 типа восстанавливает функцию β -клеток, уменьшает ИР и улучшает толерантность к глюкозе [26].

Как уже упоминалось ранее, некоторые серин/треонин киназы, включая JNK, PKC, GSK-3, NF- κ B и p38, активированные при окислительном стрессе, опосредуют экспрессию провоспалительных молекул, таких как TNF- α , IL-6, хемоаттрактант макрофагов (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1) и др. [15] которые, в свою очередь, стимулируют дальнейшее образование АФК. Таким образом, формируется механизм положительной обратной связи и процесс приобретает характер самоподдерживающегося с тенденцией к прогрессированию. АФК могут изменять клеточную инфильтрацию сосудов и эндотелиальную функцию, оказывая влияние на функциональное состояние адгезивных молекул, таких как молекула межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) [27, 28].

Интересно, что при голодании, стрессе и других состояниях чрезмерного напряжения, ИР обеспечивает накопление жиров и уменьшает оксидативный стресс, особенно в мышцах и адипоцитах [26].

2.2. Влияние воспаления в жировой ткани на развитие ИР

Воспаление является чётко скоординированным процессом и развивается в тканях в ответ на их повреждение, вследствие воздействия агентов инфекционной и неинфекционной природы. Известно, что воспалительная реакция запускается молекулами патогенов, распознаваемых клетками иммунной системы (MAMPs – microbial associated molecular patterns), а также молекулами, которые могут инициировать формирование иммунной памяти при воспалительной реакции неинфекционного генеза (DAMPs – damage-associated molecular patterns). Индукторы воспаления связываются с соответствующими рецепторами и активируют биологические реакции в резидентных клетках, главным образом, макрофагах и тучных клетках. Эти клетки прямо или опосредованно действуют на сосудистую стенку и на клетки иммунной

системы, опосредуя тем самым, экссудацию и миграцию [29].

Некоторые рецепторы являются своеобразными сенсорами повреждения или наличия инфекции. К таким белкам-рецепторам можно отнести толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLRs), С-лектиновые рецепторы, пуриnergические рецепторы и рецепторы конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end-products, RAGE), нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD), цитоплазматические рецепторы RLRs, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой (retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors). После взаимодействия рецепторов со своими лигандами происходит активация протеинкиназ JNK и I κ B (Inhibitor of kappa B) киназного комплекса (IKK), что сопровождается изменением активности транскрипционных факторов, экспрессии цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул и усилением, в конечном итоге, воспалительной реакции.

Активация провоспалительных механизмов характерна и для тех нарушений, которые являются вторичными по отношению к ожирению – ИР и атеросклероза [30]. Увеличение продукции медиаторов воспаления во многих тканях, включая ЖТ, печень, поджелудочную железу, скелетные мышцы и гипоталамус, регистрируются у тучных людей [31] и свидетельствуют о развитии субклинического воспалительного процесса, известного также как “метаболическое воспаление” [32]. Так, в жировой ткани тучных людей выявлена как повышенная продукция провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF- β) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF)), так и образование в печени белков острой фазы (ингибитор активатора профибринолизина 1, гаптоглобин и плазменный амилоид А) [30, 31, 33].

Интересно, что IL-6 является необходимым фактором для увеличения клеточной массы поджелудочной железы у мышей в ответ на высококалорийную диету. Повышение уровней циркулирующего IL-6 увеличивает содержание инкретина – глюкагоноподобного пептида-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) в плазме, секрецию инсулина и толерантность к глюкозе. Кроме того, IL-6 индуцирует секрецию GLP-1 кишечными (интестинальными) L-клетками и α -клетками поджелудочной железы [34, 35].

В то же время у больных МС резко снижен сывороточный уровень адипонектина, что имеет обратную корреляцию с высоким содержанием

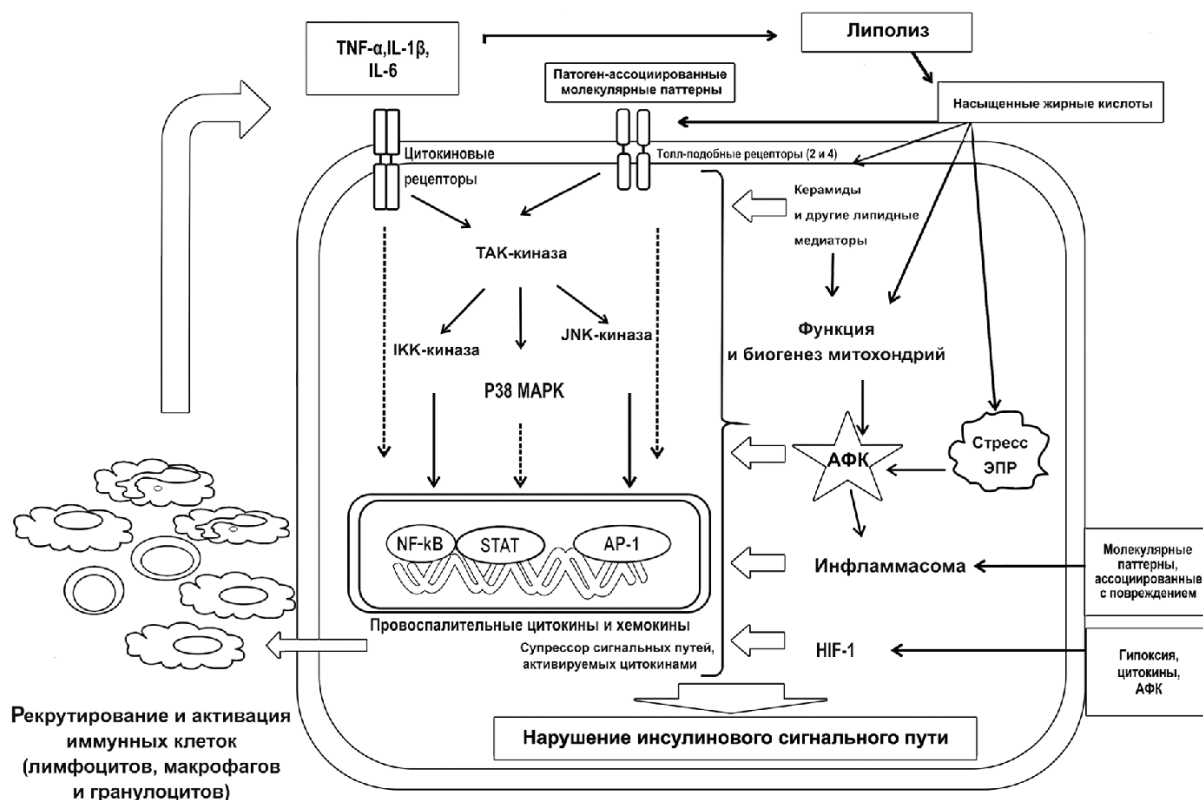


Рисунок 2. Активационный путь воспаления при ожирении и взаимодействие этого пути с сигнальным каскадом инсулина. Различные сигнальные молекулы действуют как напрямую через мембранные (Toll-подобные рецепторы и цитокиновые рецепторы) и внутриклеточные белки, так и опосредованно, путём взаимодействия с эффекторами на поверхности клеточных органелл, таких как митохондрии и ЭПР, что приводит, в свою очередь, к активации воспалительного пути. Транскрипционные факторы, такие как ядерный фактор κB (NF κB), активационный белок-1 (AP-1), сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT) активируют последующие каскады в этом сигнальном пути и приводят к экспрессии белков, ингибирующих инсулиновый сигнальный путь и индуцирующих воспаление, путём активации иммунокомпетентных клеток. TNF- α - фактор некроза опухоли α ; IL1 β , IL6 - интерлейкины 1 β и 6; TAK-киназа - β -активированная киназа, активирующая трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β) (transforming growth factor β -activated kinase); HIF-1 - индуцируемый гипоксией фактор 1 (hypoxia factor-1); IKK β - киназа β ингибитора каппа В (Inhibitor of kappa B kinase β); STAT - сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription), P38 MAPK - p38 митоген-активированная протеинкиназа (p38 mitogen-activated protein kinases); NF- κB - ядерный фактор κB (nuclear factor kappa B), JNK - c-Jun-NH2-терминальная протеинкиназа (адаптировано из [1]).

Другим возможным патогенетическим связующим звеном развития ИР при воспалении могут быть TLRs. Эти трансмембранные рецепторы являются важнейшими компонентами врожденного иммунитета [40]. В адипоцитах обнаружены почти все известные TLRs. Важную роль в патогенезе ИР при СД играют TLR-2 и TLR-4 [41]. У мышей линии C3H/HeJ с мутацией гена TLR4 на фоне высококалорийной диеты сохранялась чувствительность к инсулину в ЖТ, мышцах и печени. В свою очередь активация цитокиновой и хемокиновой продукции адипоцитами и макрофагами ЖТ у мышей, опосредованная стимуляцией TLR-2 и TLR-4, закономерно сопровождалась развитием СД [42]. Dasu и соавт. [41] обнаружили значительное повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 в моноцитах у больных СД 2 типа. Koopet и соавт. [43] при культивировании адипоцитов выявили повышение продукции IL-6 и хемотаксического протеина-1 макрофагов (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1) на фоне активации TLRs. Участие TLRs в развитии воспаления в жировой ткани подтверждает также значительное снижение MCP-1 и NF-κB в ядерных экстрактах, полученных из жировой ткани TLR-4-дефицитных мышей. Представленные данные позволяют предположить, что ингибирование TLR4 может подавлять развитие воспаления у больных СД 2 типа (рис. 2).

Возможно, основными медиаторами воспаления и ИР могут быть СЖК. Активируя TLR-4 в клетках скелетных мышц, СЖК приводят к повышению активности JNK- и IKK-киназ. IKK предотвращает ингибирование κB (IκB-α), в результате чего в ядро клетки мигрирует ядерный фактор-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), где он индуцирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β и IL-6) и усиление их секреции макрофагами [31, 32, 44, 45]. В свою очередь TNF-α, через p55 и p75 TNF-рецепторы, способен стимулировать образование ядерного фактора NF-κB и активацию стресс-индуцируемых киназ JNK, p38 и ERK 1/2 (extracellular stress-regulated kinases S) в адипоцитах [46]. В эксперименте в условиях гипоксии показана активация промотора гена NF-κB и TNF-α в фибробластах и адипоцитах [47].

JNK-киназа активирует сигнальные STAT белки-трансдукторы и активаторы транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT). STAT опосредуют реализацию разных биологических эффектов, включая экспрессию генов, связанных с воспалением, апоптозом,

дифференциацией, ростом, морфогенезом, миграцией и пролиферацией клеток [48] (рис. 2). В то же время, JNK и IKKβ являются медиаторами развития ИР, индуцированной СЖК. Установлено, что эти киназы фосфорилируют сериновые остатки IRS-1, блокируя при этом, фосфорилирование IRS-1 по тирозиновым остаткам, опосредованное действием рецептора инсулина. Более того, фосфорилирование по остаткам серин/треонина усиливает процесс деградации IRS-1. Таким образом, все перечисленные эффекты киназ способствуют формированию ИР.

Кроме СЖК, способностью индуцировать системный воспалительный ответ обладает ХГГ [35, 49]. ХГГ опосредует не ферментативное гликирование белков и липидов, что приводит к образованию конечных продуктов гликирования (advanced glycation endproducts, AGEs), которые в свою очередь активируют рецепторы распознавания конечных продуктов гликозилирования – RAGE. Последние экспрессируются разными типами клеток, такими как гладкомышечные, Т-клетки, макрофаги, подоциты, кардиомиоциты и нервные клетки [50]. RAGE, активируя транскрипционный фактор NF-κB и стресс-киназы ERK1 и ERK2, вызывают образование АФК [35, 50].

Помимо этого механизма, АФК образуются в реакциях окисления глюкозы [51] и совместно с СЖК могут активировать NLRP3-инфламмосомы (криопирин, CIAS1, CLR1.1 (Caterpillar protein 1.1), NALP3, PYPAF1), ответственные за активацию каспазы-1, что приводит к высвобождению активного IL-1β с последующей продукцией IL-1-зависимых медиаторов [35, 52].

Накоплены многочисленные данные об участии провоспалительных медиаторов – TNF-α, IL-1, IL-6, резистина, АФК и АФА (активные формы азота) в развитии ИР [31]. TNF-α и IL-6, продукция которых повышена при ожирении и СД 2 как адипоцитами, так и макрофагами ЖТ, активируют внутриклеточную серинкиназу [30, 40], катализирующую фосфорилирование остатка серина в молекуле IRS-1, препятствуя нормальному фосфорилированию остатка тирозина как рецептора инсулина, так и IRS-1. В результате нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и развивается ИР (рис. 2). Связь между фосфорилированием серина IRS-1 и развитием ИР убедительно продемонстрирована многими исследованиями [53, 54].

2.3. Патогенез воспалительной реакции при ожирении

Несмотря на некоторые достижения в изучении патогенеза воспалительной реакции

при ожирении, первоначальные патогенетические факторы развития воспаления в ЖТ до конца не изучены. На сегодняшний день патогенез развития ИР при ожирении можно представить следующим образом. В гипертрофированных адипоцитах активно происходит липолиз. Образующиеся при этом СЖК, взаимодействуя с TLR-4, индуцируют экспрессию хемокинов, которые приводят к накоплению и активации макрофагов в ЖТ [30, 55, 56].

При ожирении активированные макрофаги M1-типа (классически активированные) стимулируют лейкоцитарную инфильтрацию на фоне увеличения Th-1-, Th-17- и CD8+-Т-клеток и уменьшения макрофагов M2-типа (альтернативно активированные), Treg и Th-2 клеток в ЖТ [57-60]. Учитывая тот факт, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, следует признать, что при ожирении имеет место порочный круг с положительной обратной связью: гипертрофированные адипоциты продуцируют хемокины и их рецепторы, которые инициируют рекрутирование моноцитов/макрофагов в ЖТ. Последние способствуют дальнейшей гипертрофии адипоцитов, часть из которых гибнет, образуя при этом DAMPS, и, кроме того, вырабатывают белки адгезии и СЖК, что, в конечном итоге, способствует дальнейшей пролонгации воспалительной реакции [54].

Адипонектин непосредственно способствует дифференцировке макрофагов в противовоспалительный фенотип – M2, воздействуя на рецепторы – AdipoR1 и AdipoR2: AdipoR1 → IL-10 → NO-1-зависимый путь, уменьшающий экспрессию TLR4 и AdipoR2 → IL-4 → STAT6-зависимый сигнальный путь, который снижает выработку провоспалительных цитокинов [61]. Между экспрессией мРНК генов адипонектина и IκB-α, ингибирующего транскрипционную активность NF-κB, выявлена сильная взаимосвязь. Высокая экспрессия IκB-α, индуцированная адипонектином, подавляет провоспалительную активность адипоцитов [38, 62].

Подтверждением системного характера субклинического воспаления при МС являются полученные нами данные, свидетельствующие о повышенном содержании провоспалительных цитокинов (IL-6, IFNγ и TGF-β) у лиц с метаболическим ожирением с одновременным уменьшением содержания в крови основных субпопуляций Т-лимфоцитов и ростом числа активированных Т-(CD25+) и В(CD23+)-лимфоцитов, а также моноцитов (CD14+) [54]. Нами установлено, что моноклеарные лейкоциты, полученные из периферической крови больных МС (ИМТ>35,6 кг/м²),

обладают повышенной способностью спонтанно продуцировать провоспалительные цитокины, при относительно низкой степени их митоген-индуцированной секреции [31, 64]. Эти изменения могут свидетельствовать о снижении резервной способности МНК синтезировать медиаторы воспаления в условиях пролонгированной активации их внутриклеточного метаболизма, обусловленной хронической гиперинсулинемией, дислипидемией и антигенной стимуляцией МНК модифицированными липопroteинами. Кроме того данные, указывающие на значимое снижение количественных характеристик Т-звена при МС [63], доказывают функциональную неполноценность МНК, что также подтверждается пониженной способностью МНК больных МС секретировать IL-2 [64].

Таким образом, представленные в литературе данные и полученные нами результаты свидетельствуют об изменении функциональной активности МНК на фоне хронического воспаления при МС, что может служить основой для разработки патогенетически обоснованных подходов к коррекции баланса про- и противовоспалительных медиаторов при МС, в частности, при ожирении, с целью восстановления чувствительности к инсулину при МС.

2.4. Поиск мишеней для лечения воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности

Для подтверждения достоверности высказанных гипотез, необходимо получить их клиническое или экспериментальное подтверждения. В связи с этим, особого внимания заслуживают результаты клинических исследований, в которых иммунотерапия пациентов с СД 2 типа была направлена на нейтрализацию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β моноклональными антителами. Использование анти-TNF-α антител привело к неутешительным результатам, так как нейтрализация TNF-α не нормализовала чувствительность к инсулину [65]. С другой стороны, у пациентов с тяжёлыми воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и болезнь Бехтерева, анти-TNF-α терапия оказалась успешной, так как вызывала снижение ИР и остальных компонентов МС [66-68]. В настоящее время исследуется потенциальный эффект блокады IL-1β на чувствительность к инсулину. Эффективность долгосрочной анти-IL-1β терапии изучается в клиническом испытании CANTOS [69]. В это исследование включены

17200 пациентов, которым на протяжении 4 лет каждые три месяца будут вводить различные дозы анти-IL-1 β антител. Предполагается, что подобные длительные клинические испытания позволят разработать новую цитокиновую терапию для профилактики развития СД, а также доказать аутовоспалительный характер метаболических нарушений.

Другой потенциальной молекулярной мишенью для лечения воспалительных заболеваний является JNK-киназа. Как уже упоминалось, JNK влияет как на формирование ИР, так и на развитие воспаления. Выбор фармакологически мощных и селективных малых молекул-ингибиторов JNK ограничен. Разработанное компанией Pfizer (Германия) соединение А представляет собой конкурирующий с АТФ аминопиридиновый ингибитор JNK. В эксперименте это соединение вызывало снижение веса, концентрации глюкозы и триглицеридов в крови и восстанавливало чувствительность к инсулину у мышей с ожирением [70]. Конкурентный ингибитор JNK – BI-78D3, восстанавливал чувствительность к инсулину у мышей с СД 2 типа после однократного приёма [71]. Один из ингибиторов JNK последнего поколения – соединение 19, мощный селективный конкурентный ингибитор, как в отношении белкового субстрата, так и к АТФ. Мышам со сниженной толерантностью к глюкозе (NONcNZO10 – экспериментальная модель ожирения и СД 2 типа) – внутрибрюшинно ежедневно в течение четырёх дней в дозе 25 мг/кг вводили препарат 19, который вызывал нормализацию уровня глюкозы, не вызывая при этом гипогликемию [72]. Полученные результаты свидетельствуют, что ингибирование JNK является эффективным способом восстановления чувствительности к инсулину. Однако окончательную оценку эффективности ингибирования JNK могут дать только длительные клинические испытания.

Доказательством ключевой роли цитокинов в патогенезе ИР явились результаты клинических испытаний некоторых противовоспалительных препаратов. Применение диацереина, используемого в лечении заболеваний суставов, привело к снижению плазменных уровней TNF- α и IL-1 β , хотя механизм этого эффекта неизвестен [72]. Противовоспалительный эффект был описан и для AC-201, подавляющего продукцию IL-1 β . Использование препарата AC-201 у пациентов с СД 2 типа вызвало снижение уровня глюкозы в крови [35]. В настоящее время эти исследования следует интерпретировать с осторожностью, из-за ограниченной информации по его применению.

Проведены исследования, свидетельствующие о снижении сывороточных уровней провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и/или СРБ у пациентов с гипертензией и СД2 типа на фоне введения блокаторов рецепторов ангиотензина [73]. Интересно, что рецепторы к ангиотензину II типа 1 экспрессируются на некоторых иммуннокомпетентных клетках (Т-клетки, моноциты, макрофаги) [35]. В эксперименте было показано, что ингибитор рецепторов к ангиотензину – телмисартан, вызывает дифференцировку макрофагов ЖТ с противовоспалительным фенотипом M2 [74]. Эти данные были подтверждены в клинических испытаниях, в которых ингибиторы рецепторов ангиотензина и АПФ вызывали не только снижение давления у больных СД2 типа, но и повышение чувствительности к инсулину в жировой и мышечной тканях [75].

3. НОВОЕ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА

3.1. GPCRs, GRKs, аррестины

Сравнительно недавно были описаны новые рецепторы, сопряженные с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs), которые регулируют секрецию инсулина и влияют на чувствительность тканей к этому гормону. Для реализации GPCRs сигнализации необходимы рецепторные киназы, связанные с G-белками (GRK-киназы) и цитоплазматические белки аррестины. Для некоторых GPCRs [18, 76] физиологическими лигандами могут быть СЖК, так называемые Fas-GPCRs. Исследования показали, что Fas-GPCRs влияют на секрецию инсулина, глюкагона и инкретиннов. После связывания рецептора с лигандом, GRKs фосфорилируют GPCR, который затем взаимодействует с аррестинами. GRK2 подавляет сигнал инсулина в физиологических условиях. В экспериментах *in vitro* при культивировании человеческих адипоцитов, было обнаружено 2-х-кратное повышение GRK2s на фоне ИР [77]. Поскольку GRKs регулируют инсулинзависимые сигнальные пути, то их можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени для коррекции ИР.

β -Аррестины способны подавлять активацию NF- κ B и блокировать транскрипцию генов провоспалительных цитокинов [32]. Помимо противовоспалительного эффекта, β -аррестин оказывает влияние и на чувствительность клеток к инсулину. В экспериментальных моделях на мышах и у больных с ИР, уровень β -аррестина2 оказался сниженным [78].

Последние работы [48, 79] свидетельствуют, что β -аррестин1 может быть посредником между глюкагоноподобным пептидом-1 (GLP-1) и β -клетками поджелудочной железы. Так, β -аррестин1, связываясь с GLP-1R, стимулирует образование cAMP и секрецию инсулина β -клетками [80, 81].

Fas-GPCRs включают в себя GPRs 40, 41, 43, 84, 119 и 120 и имеют специфические лиганды и распределение в тканях [83]. Было продемонстрировано, что их активация (по крайней мере, GPR40 и GPR119) непосредственно стимулирует секрецию инсулина β -клетками и защищает эти клетки от глюко- и липотоксичности, что доказывает их важную роль в углеводном обмене [83, 84]. Активация Fas-GPCRs также стимулирует продукцию кишечных гормонов – GLP-1 и глюкозо-зависимого инсулиотропного полипептида (GIP), регулирующих секрецию инсулина и пищевое поведение [85, 86]. В дополнение к этим эффектам, некоторые Fas-GPCRs – GPR43, 84 и 120, модулируют воспалительный ответ клеток [82]. В частности, активация GPR120 и β -аррестина докозагексаеновой и α -линоленовой кислотами, снижает продукцию TNF- α , IL-6 и MCP-1 [87]. Таким образом, обсуждаемые здесь факты подчеркивают важность Fas-GPCR рецепторов в реализации взаимосвязанных между собой гомеостаза глюкозы и провоспалительной активности клеток.

3.2. Гистондеацетилазы (HDAC)

Гистонацетилазы (Histone deacetylases, HDACs) представляют собой семейство ферментов, которые вместе с гистоновыми ацетилтрансферазами (HATs) регулируют степень ацетилирования белков. Подавление активности HDAC увеличивает ацетилирование гистонов и негистоновых белков, включая NF κ B, MyoD, p53 и ядерный фактор активированных T-клеток (Nuclear factor of activated T-cells, NFAT) [88], что приводит к изменению функциональной активности клеток (пролиферация, дифференцировка и апоптоз) [89]. Сравнительно недавно были получены интересные данные об эффектах HDAC на чувствительность клеток к инсулину. Выявлено, что гиперацетилирование гистонов при введении специфического ингибитора HDAC – ITF2357 вызывает увеличение продукции инсулина и защищает β -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза [90], уменьшая при этом продукцию оксида азота (NO) и хемокинов [91]. В эксперименте с HDAC-6 нокаутными мышами, на фоне хронической

продукции кортикоидов, гипергликемия не развивалась [92].

3.3. Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ)

PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor) – ядерные рецепторы, которые действуют как транскрипционные факторы при активации транскрипции и экспрессии генов адипокинов. Существуют две изоформы PPAR- γ : PPAR- γ 1 и PPAR- γ 2. PPAR- γ 1 экспрессируется всеми клетками организма, тогда как PPAR- γ 2 – преимущественно адипоцитами. Лиганды PPAR- γ , связываясь с рецептором, стимулируют экспрессию генов, регулирующих дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки жировой ткани [93].

В последнее время было высказано предположение, что PPAR- γ играет роль ключевого регулятора воспалительных и иммунных реакций в ЖТ [93]. Так, активация PPAR- γ повышает чувствительность к инсулину в жировой и мышечной тканях благодаря подавлению воспалительной реакции [93, 94]. Экспрессия PPAR- γ приводит к формированию M2-макрофагов [95] и ингибированию TLR- и IFN- γ -зависимых воспалительных реакций. Cipolletta и соавт. [96] показали, что PPAR- γ , взаимодействуя с Foxp3, участвует в накоплении и активации Treg в ЖТ.

Адипоциты являются основными клетками-мишенями для PPAR- γ агонистов. Этот класс соединений включает в себя препараты: пиоглитазон и росиглитазон, которые широко используются для лечения пациентов с СД 2 типа [97].

3.4. Метаболиты жирных кислот

Резолвины – новые медиаторы, полученные из жирных кислот – докозагексаеновой (Docosahexaenoic acid, DHA, C22: 6n-3) и эйкозопентаеновой (Eicosapentaenoic acid, EPA, C20: 5n-3) [98]. Наряду с лейкотриенами (ЛТ) и простагландинами (ПГ), резолвины обладают мощным противовоспалительным и иммунорегуляторным действием. Они снижают экссудацию у крыс с экспериментальным перитонитом [99] и обладают иммунорегуляторным [98] и нейропротекторным действием [100]. Установлено, что DHA (в микромолярных концентрациях) и резолвин D1 (в наномолярных концентрации) подавляют активность M1-макрофагов и увеличивают количество M2-клеток в ЖТ [101]. Кроме противовоспалительного действия, СЖК могут препятствовать развитию ИР.

Экспериментальные исследования показали, что кормление животных с ожирением омега-3 жирными кислотами, способствует биосинтезу резолвина, но при этом у них не развивается диабет и ИР [102, 103]. Nogrillo и соавт. [104] представили доказательства, что ЖТ содержит все ферменты, необходимые для образования биологически активных липидных медиаторов из омега-6 и омега-3-полиненасыщенных основных жирных кислот (ПНОЖК). Кормление ОВ/ОВ мышей DHA, значительно увеличивало уровни адипонектина в жировой ткани. При этом не развивался стеатоз печени и ИР [102]. Существуют предположения [105], что эндогенный резолвин D1 позволит выработать новую стратегию лечения ожирения и диабета. Авторы отмечают, что в лептин-дефицитных мышцах резолвин предотвращает накопление макрофагов в жировой ткани и восстанавливает чувствительность к инсулину.

3.5. МикроРНК

Микро РНК (miRNAs или miRs) – короткие некодирующие РНК являются регуляторами клеточного транскриптома и протеома [106]. Существуют экспериментальные данные в пользу того, что микро-РНК участвуют в регуляции метаболизма, пролиферации и апоптоза клеток [107]. Микро-РНК – новый класс регуляторов углеводного обмена, способных улучшать чувствительность к инсулину в периферических тканях. Недавно была обнаружена взаимосвязь между определёнными видами микро-РНК и развитием ИР [108], что свидетельствует о возможном влиянии микро-РНК на развитие СД 2 типа. Так, сверхэкспрессия микро-РНК-Let-7 у мышей приводит к формированию ИР и снижению глюкозо-индуцированной секреции инсулина поджелудочной железой [109]. Показано, что микро-РНК-107 обладает способностью регулировать процесс воспаления в ЖТ [110]. Оказалось, что TLR-4 активированных макрофагов подавляют продукцию микро-РНК-107, что, в конечном итоге, лимитирует провоспалительный ответ и повышает чувствительность клеток к инсулину [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление новых биомаркеров, участвующих в патогенезе хронического воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности, наряду с окончательным уточнением механизмов нарушения энергетического гомеостаза необходимы для разработки новых методов

профилактики или лечения метаболического синдрома, основанных на физиологических особенностях метаболизма жировой ткани.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы (ГК №П329, а также в рамках Соглашения № 14.А18.21.1518).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirabara S.M., Gorjão R., Vinolo M.A., Rodrigues A.C., Nachbar R.T., Curi R. (2012) J. Biomed. Biotechnol., **2012**, ID 379024.
2. Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Пушкарев В.М. (2012) “Ж. НАМН України” **18**(4), 430–439.
3. Burks D.J., White M.F. (2001) Diabetes, **50**, 140–145.
4. Durmuş Tekir S., Ümit P., Tokut E.A., Ülgen K.O. (2010) J. Biomed. Biotechnol., **2010**, ID 690925, 7 pages.
5. Thirone A.C., Huang C., Klip A. (2006) Trends Endocrinol. Metab., **17**, 72–78.
6. Thong F.S.L., Dugani C.B., Klip A. (2005) Physiology, **4**, 271–284.
7. Sharma M.D., Garber A.J., Farmer J.A. (2008) Endocr. Pract., **14**, 373–380.
8. Mitra P., Zheng X., Czech M.P. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 37431–37435.
9. Chang L., Chiang S., Saltiel A.R. (2004) Mol. Med., **10**(7–12), 65–71.
10. Skolnik E.Y., Batzer A., Li N., Lee C.H., Lowenstein E., Mohammadi M., Margolis B., Schlessinger J. (1993) Science, **260**(5116), 1953–1955.
11. Gureasko J., Galush W.J., Boykevich S., Sondermann H., Bar-Sagi D., Groves J.T., Kuriyan J. (2008) Nat. Struct. Mol. Biol., **15**, 452–461.
12. Combettes-Souverain M., Issad T. (1998) Diabetes Metab., **24**, 477–489.
13. Somwar R., Kim D.Y., Sweeney G., Huang C., Niu W., Lador C., Ramlal T., Klip A. (2001) Biochem. J., **359**, 639–649.
14. Rains J.L., Jain S.K. (2011) Free Radic. Biol. Med., **50**, 567–575.
15. Henriksen E.J., Diamond-Stanic M.K., Marchionne E.M. (2011) Free Radic. Biol. Med., **51**, 993–999.
16. Kontogianni-Konstantopoulos A., Benian G., Granzier H. (2012) J. Biomed. Biotechnol., **2012**, ID 930836.
17. Martins A.R., Nachbar R.T., Gorjao R., Vinolo M.A., Festuccia W.T., Lambertucci R.H., Cury-Boaventura M.F., Silveira L.R., Curi R., Hirabara S.M. (2012) Lipids Health Dis., **11**, 30.
18. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., Rebelato E.L., Procopio J., Morgan D., Oliveira-Emilio H.C., Carpinelli A.R., Curi R. (2007) J. Physiol., **583**, 9–24.

19. Brehm A., Krssak M., Schmid A.I., Nowotny P., Waldhäusl W., Roden M. (2006) *Diabetes*, **55**, 136–140.
20. Lenoir O., Flosseau K., Ma F.X., Blondeau B., Mai A., Bassel-Duby R., Ravassard P., Olson E.N., Haumaitre C., Scharfmann R. (2011) *Diabetes*, **60**, 2861–2871.
21. Rajendran R., Garva R., Krstic-Demonacos M., Demonacos C. (2011) *J. Biomed. Biotechnol.*, **2011**, ID 368276.
22. Bashan N., Kovsan J., Kachko I., Ovadia H., Rudich A. (2009) *Physiol. Rev.*, **89**, 27–71.
23. Zhang L., Haraguchi S., Koda T., Hashimoto K., Nakagawara A. (2011) *J. Biomed. Biotechnol.*, **2011**, ID 831092.
24. Панкратова М.А., Пирожков С.В., Балаболкин М.И., Литвицкий П.Ф. (2006) Сахарный диабет, №2, 12–15
25. Laybutt D.R., Kaneto H., Hasenkamp W., Grey S., Jonas J.C., Sgroi D.C., Groff A., Ferran C., Bonner-Weir S., Sharma A., Weir G.C. (2002) *Diabetes*, **51**, 413–423.
26. Шварц В. (2009) Терапевтический архив, №10, 74–80.
27. Fernandez-Real J.M., Ricart W. (2003) *Endocr. Rev.*, **24**, 278–301.
28. Шварц В. (2009) Кардиология, №12, 80–86.
29. Medzhitov R. (2008). *Nature*, **454**(7203), 428–435.
30. Mathis D. (2013) *Cell. Metab.*, **17**, 851–859.
31. Куликов Д.И., Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. (2013) Вестник БФУ им. И. Канта, **4**, 51–56.
32. Hotamisligil G.S. (2006) *Nature*, **444**(7121), 860–867.
33. Fuentes E., Fuentes F., Vilahur G., Lina Badimon L., Palomo I. (2013) *Mediators Inflamm.*, **2013**, ID 136584.
34. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T., Eppler E., Bouzakri K., Wueest S., Muller Y.D., Hansen A.M., Reinecke M., Konrad D., Gassmann M., Reimann F., Halban P.A., Gromada J., Drucker D.J., Gribble F.M., Ehses J.A., Donath M.Y. (2011) *Nat. Med.*, **17**, 1481–1489.
35. Donath M.Y., Dalmas É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M. (2013) *Cell Metab.*, **17**, 860–872.
36. Turu M.M., Slevin M., Matou S., West D., Rodríguez C., Luque A., Grau-Olivares M., Badimon L., Martinez-Gonzalez J., Krupinski J. (2008) *BMC Cell. Biol.*, **9**, 47.
37. Кириенкова Е.В., Литвинова Л.С., Селедцов В.И., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н. (2012) Клин. лабор. диагн., №12, 3–5.
38. Литвинова Л.С., Затолокин П.А., Позняк Е.В., Селедцова И.А., Кириенкова Е.В., Селедцов В.И. (2011) *Анналы хирургии, приложение* **1**, 39–40.
39. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. (2011) *J. Clin. Invest.*, **121**(6), 2094–2101.
40. Aderem A., Ulevitch R.J. (2000) *Nature*, **406**(6797), 782–787.
41. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. (2010) *Diabetes Care*, **33**(4), 861–868.
42. Kim H.S., Han M.S., Chung K.W., Kim S., Kim E., Kim M.J., Jang E., Lee H.A., Youn J., Akira S., Lee M.S. (2007) *Immunity*, **27**(2), 321–333.
43. Kopp A., Buechler C., Bala M., Neumeier M., Schölmerich J., Schäffler A. (2010) *Endocrinology*, **151**, 1097–1108.
44. Haversen L., Danielsson K.N., Fogelstrand L., Wiklund O. (2009) *Atherosclerosis*, **202**, 382–393.
45. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J., Ting J.P. (2011) *Nat. Immunol.*, **12**, 408–415.
46. Rydén M., Dicker A., Van Harmelen V., Hauner H., Brunnberg M., Perbeck L., Lonnqvist F., Arner P. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 1085–1091.
47. Ye J., Gao Z., Yin J., He Q. (2007) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, 1118–1128.
48. Davis H.M., Carpenter D.C., Stahl J.M., Zhang W., Hynicka W.P., Griswold D.E. (2000) *J. Immunol. Methods*, **240**, 125–132.
49. Deopurkar R., Ghanim H., Friedman J., Abuaysheh S., Sia C.L., Mohanty P., Viswanathan P., Chaudhuri A., Dandona P. (2010) *Diabetes Care*, **33**(5), 991–997.
50. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. (2009) *J. Mol. Med. (Berl.)*, **87**(3), 235–247.
51. Zhou R., Tardivel A., Thorens B., Choi I., Tschopp J. (2010) *Nat. Immunol.*, **11**, 136–140.
52. Böni-Schnetzler M., Boller S., Debray S., Bouzakri K., Meier D.T., Prazak R., Kerr-Conte J., Pattou F., Ehses J.A., Schuit F.C., Donath M.Y. (2009) *Endocrinology*, **150**, 5218–5229.
53. Peppas M., Koliaki C., Nikolopoulos P., Raptis S.A. (2010) *J. Biomed. Biotechnol.*, **2010**, ID 527850.
54. Шварц В. (2009) Проблемы эндокринологии, **55**(1), 38–44.
55. Mothe-Satney I., Filloux C., Amghar H., Pons C., Bourlier V., Galitzky J., Grimaldi P.A., Féral C.C., Bouloumié A., Van Obberghen E., Neels J.G. (2012) *Diabetes*, **61**(9), 2311–2319.
56. Kurokawa J., Nagano H., Ohara O., Kubota N., Kadowaki T., Arai S., Miyazaki T. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **108**, 12072–12077.
57. Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Ravussin A., Gimble J.M., Greenway F., Stephens J.M., Mynatt R.L., Dixit V.D. (2010) *J. Immunol.*, **185**, 1836–1845.
58. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D. (2009) *Nat. Med.*, **15**, 930–939.
59. Rocha V.Z., Folco E.J., Sukhova G., Shimizu K., Gotsman I., Vernon A.H., Libby P. (2008) *Circ. Res.*, **103**, 467–476.
60. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D., Bourlier V., Duffaut C., Bonnafous S., Blin-Wakkach C., Rodolphe A.A., Gugenheim I.J., Tran A.B., Wakkach P.G. (2012) *Diabetes*, **61**, 2238–2247.
61. Mandal P., Pratt B.T., Barnes M., McMullen M.R., Nagy L.E. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 13460–13469.
62. Zamboni M., Di Francesco V., Garbin U., Fratta Pasini A., Mazzali G., Stranieri C., Zoico E., Fantin F., Bosello O., Cominacini L. (2007) *Int. J. Obes. (Lond.)*, **31**, 1104–1109.

63. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Газатова Н.Д. (2012) Бюллетень СибГМУ, **3**, 53-58.
64. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А., Симбирцев А.С., Аксенова Н.Н. (2013) Цитокины и воспаление, **12**(3), 62-67.
65. Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. (1996) Diabetes, **45**, 881-885.
66. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C., Garcia-Porrúa C., Sanchez-Andrade A., Martin J., Llorca J. (2006) Clin. Exp. Rheumatol., **24**, 83-86.
67. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A., Llorca J. (2010) Ann. N-Y Acad. Sci., **1193**, 153-159.
68. Stgakis I., Bertsias G., Karvounaris S., Kavousanaki M., Virla D., Raptopoulou A., Kardassis K., Boumpas D.T., Sidiropoulos P.I. (2012) Arthritis Res. Ther., **14**, R 141.
69. Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. (2011) Am. Heart J., **162**(4), 597-605.
70. Cho H., Black S.C., Looper D., Shi M., Kelly-Sullivan D., Timofeevski S., Siegel K., Yu X.H., McDonnell S.R., Chen P., Yie J., Kathleen M.O., Fraser J., Briscoe C.P. (2008) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **295**, 1142-1151.
71. Stebbins J.L., De S.K., Machleidt T., Becattini B., Vazquez J., Kuntzen C., Chen L.H., Cellitti J.F., Riel-Mehan M., Emdadi A., Solinas G., Karin M., Pellecchia M. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **105**, 16809-16813.
72. Ramos-Zavala M.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Robles-Cervantes J.A., González-Lypez R., Santiago-Hernández N.J. (2011) Diabetes Care, **34**, 1591-1594.
73. Pavlatou M.G., Mastorakos G., Margeli A., Kouskouni E., Tentolouris N., Katsilambros N., Chrousos G.P., Papassotiropoulos I. (2011) Eur. J. Clin. Invest., **41**, 652-658.
74. Fujisaka S., Usui I., Kanatani Y., Ikutani M., Takasaki I., Tsuneyama K., Tabuchi Y., Bukhari A., Yamazaki Y., Suzuki H., Senda S., Aminuddin A., Nagai Y., Takatsu K., Kobayashi M., Tobe K. (2011) Endocrinology, **152**, 1789-1799.
75. Van der Zijl N.J., Moors C.C., Goossens G.H., Blaak E.E., Diamant M. (2012) Diabetes Obes. Metab., **14**, 586-595.
76. Yu A.M. (2009) Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol., **5**, 1513-1528.
77. Garcia-Guerra L., Nieto-Vazquez I., Vila-Bedmar R., Jurado-Pueyo M., Zalba G., Dhez J., Murga C., Fernández-Veled S., Mayor F. Jr., Lorenzo M. (2010) Diabetes, **59**, 2407-2417.
78. Luan B., Zhao J., Wu H., Duan B., Shu G.W., Wang X.Y., Li D., Jia W., Kang J., Pei G. (2009) Nature, **457**, 1146-1150.
79. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. (1993) Science, **259**(5091), 87-91.
80. Feng X., Wang W., Liu J., Liu Y. (2011) Mol. Biol. Rep., **38**, 2517-2528.
81. Mayor F. Jr., Lucas E., Jurado-Pueyo M., Garcia-Guerra L., Nieto-Vazquez I., Vila-Bedmar R., Fernández-Veledo S., Murga C. (2011) Arch. Physiol. Biochem., **117**, 125-130.
82. Vinolo M.A., Hirabara S.M., Curi R. (2012) Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, **15**, 112-116.
83. Tuo Y., Feng D.D., Wang D.-F., Sun J., Li S.-B., Chen C. (2012) Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., **39**, 423-428.
84. Chu Z.L., Jones R.M., He H., Carroll C., Gutierrez V., Lucman A., Moloney M., Gao H., Mondala H., Bagnol D., Unett D., Liang Y., Demarest K., Semple G., Behan D.P., Leonard J. (2007) Endocrinology, **148**, 2601-2609.
85. Edfalk S., Steneberg P., Edlund H. (2008) Diabetes, **57**, 2280-2287.
86. Hansen K.B., Rosenkilde M.M., Knop F.K., Wellner N., Diep T.A., Rehfeld J.F., Andersen U.B., Holst J.J., Hansen H.S. (2011) J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 1409-1417.
87. Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J., Imamura T., Morinaga H., Fan W., Li P., Lu W.J., Watkins S.M., Olefsky J.M. (2010) Cell, **142**, 687-698.
88. Glodak M.A., Sengupta N., Zhang X., Seto E. (2005) Gene, **363**, 15-23.
89. Grabiec A.M., Tak P.P., Reedquist K.A. (2011) Crit. Rev. Immunol., **31**, 233-263.
90. Christensen D.P., Dahllöf M., Lundh M., Rasmussen D.N., Nielsen M.D., Billestrup N., Grunnet L.G., Mandrup-Poulsen T. (2011) Mol. Med., **17**, 378-390.
91. Lewis E.C., Blaabjerg L., Sturling J., Ronn S.G., Mascagni P., Dinarello C.A., Mandrup-Poulsen T. (2011) Mol. Med., **17**, 369-377.
92. Winkler R., Benz V., Clemenz M., Bloch M., Foryst-Ludwig A., Wardat S., Witte N., Trappiel M., Namsolleck P., Mai K., Spranger J., Matthias G., Roloff T., Truee O., Kappert K., Schupp M., Matthias P., Kintscher U. (2012) Diabetes, **61**, 513-523.
93. Fuentes E., Guzmán-Jofre L., Moore-Carrasco R., Palomo I. (2013) Mol. Med. Rep., **8**, 1611-1616.
94. Chiarelli F., Di Marzio D. (2008) Vasc. Health Risk. Manag., **4**, 297-304.
95. Odegaard J.I., Ricardo-González R.R., Goforth M.H., Morel C.R., Subramanian V., Mukundan L., Red Eagle A., Vats D., Brombacher F., Ferrante A.W., Chawla A. (2007) Nature, **447**(7148), 1116-1120.
96. Cipolletta D., Feuerer M., Li A., Kamei N., Lee J., Shoelson S.E., Benoist C., Mathis D. (2012) Nature, **486**(7404), 549-553.
97. Sugii S., Evans R.M. (2011) FEBS Letts., **585**(13), 2121-2128.
98. Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L. (2002) J. Exp. Med., **196**, 1025-1037.
99. Clish C.B., O'Brien J.A., Gronert K., Stahl G.L., Petasis N.A., Serhan C.N. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 8247-8252.
100. Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**, 13152-13157.

101. Titos E., Rius B., González-Pérez A., Lyppez-Vicario C., Morán-Salvador E., Martínez-Clemente M., Arroyo V., Clària J. (2011) *J. Immunol.*, **187**, 5408–5418.
102. González-Pérez A., Horrillo R., Ferré N., Gronert K., Dong B., Morán-Salvador E., Titos E., Martínez-Clemente M., López-Parra M., Arroyo V., Clària J. (2009) *FASEB J.*, **23**, 1946–1957.
103. White P.J., Arita M., Taguchi R., Kang J.X., Marette A. (2010) *Diabetes*, **59**, 3066–3073.
104. Horrillo R., González-Pérez A., Martínez-Clemente M., López-Parra M., Ferré N., Titos E., Morán-Salvador E., Deulofeu R., Arroyo V., Clària J. (2010) *J. Immunol.*, **184**, 3978–3987.
105. Hellmann J., Tang Y., Kosuri M., Bhatnagar A., Spite M. (2011) *FASEB J.*, **25**, 2399–2407.
106. Yu C., Chen Y., Cline G.W., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim J.K., Cushman S.W., Cooney G.J., Atcheson B., White M.F., Kraegen E.W., Shulman G.I. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 50230–50236.
107. Underbayev C., Kasar S., Yuan Y., Raveche E. (2012) *J. Biomed. Biotechnol.*, **2012**, ID 758169.
108. Xie H., Lim B., Lodish H.F. (2009) *Diabetes*, **58**, 1050–1057.
109. Frost R.-J.A., Olson E.N. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 21075–21080.
110. Foley N.H., O'Neill L.A. (2012) *J. Leukoc. Biol.*, **92**, 521–527.
111. Hennessy E.J., Sheedy F.J., Santamaria D., Barbacid M., O'Neill A.J. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 25531–25539.

Поступила: 06. 05. 2013.

INSULIN RESISTANCE PATHOGENESIS IN METABOLIC OBESITY

L.S. Litvinova, E.V. Kirienkova, I.O. Mazunin, M.A. Vasilenko, N.S. Fattakhov

Immanuel Kant Baltic Federal University,
3 Botkina str., Kaliningrad, 236016 Russia; e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

In this review we discuss the molecular mechanisms of insulin resistance concomitant with metabolic inflammation. We also analyze the world results of experimental and clinical studies which aimed at identifying the molecular targets for the development of new prevention and treatment of insulin resistance.

Key words: obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance.