

## ОБЗОРЫ

©Потеряева, Усынин

### АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

*О.Н. Потеряева\*, И.Ф. Усынин*

Научно-исследовательский институт биохимии  
Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины,  
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; \* эл. почта: Olga\_Poteryaeva@mail.ru

Нарушение липидного обмена может быть как причиной, так и следствием развития сахарного диабета (СД). Одним из наиболее информативных показателей липидного обмена является соотношение в плазме крови атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеинов и их белковых компонентов. В обзоре представлены литературные данные и результаты собственных исследований, свидетельствующие о важной роли липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и их основного белкового компонента – аполипопротеина А-I (апоА-I) в патогенезе СД 2 типа. ЛПВП, с одной стороны, вовлечены в регуляцию секреции инсулина  $\beta$ -клетками и инсулиннезависимое поглощение глюкозы, с другой стороны – инсулинорезистентность и гипергликемия приводят к снижению уровня ЛПВП и вызывают модификацию их белкового компонента. Кроме того, обладая противовоспалительными и митогенными свойствами, ЛПВП обеспечивают антидиабетическую защиту посредством системных механизмов. Таким образом, сохранение высокой концентрации ЛПВП и апоА-I в плазме крови и предотвращение их модификации является важным условием для профилактики и лечения диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; дислипидемия; инсулинорезистентность; липопротеины высокой плотности; аполипопротеин А-I; матриксные металлопротеиназы

**DOI:** 10.18097/PBMC20186406463

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая может быть связана с недостаточной секрецией инсулина (при СД 1 типа) или с нарушением взаимодействия инсулина с клетками тканей (при СД 2 типа). На долю СД 2 типа приходится почти 95% больных диабетом [1]. Актуальность изучения СД 2 типа обусловлена исключительно быстрым ростом заболеваемости. По оценкам экспертов Международной федерации диабета, в 2015 г. количество больных СД в мире достигло 415 млн человек, а к 2035 г. их число может увеличиться до 592 млн [2]. СД 2 типа сопровождается 2-4-х кратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышением частоты микрососудистых осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, периферическая нейропатия [3].

Ведущими факторами риска развития СД 2 типа являются наследственность (положительный семейный анамнез диабета), возраст (45 лет и старше), курение, гипертония, высокий уровень глюкозы натощак, физическая бездеятельность и метаболический синдром [4]. У 90% больных наблюдается избыток массы тела или ожирение, причём ожирение носит характер абдоминального (или висцерального), когда накопления лишней жировой ткани сосредоточены в области живота и брюшной полости, а жир откладывается не только в подкожной клетчатке, но и в миокарде, печени, поджелудочной железе и других органах, изменяя функцию поражённого органа. Диабетическая дислипидемия осложняет

течение заболевания и требует фармакологической коррекции [5, 6]. Существенную роль при этом играют и липопротеины высокой плотности (ЛПВП), рассмотрению антидиабетического действия которых посвящён настоящий обзор.

## 1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Одним из наиболее информативных показателей липидного обмена является соотношение в плазме крови атерогенных (ЛПОНП и ЛПНП) и антиатерогенных фракций липопротеинов (ЛПВП). Участвуя в удалении излишков холестерина из клеток периферических тканей, ЛПВП нормализуют в них уровень холестерина (ХС) и защищают организм от развития атеросклероза. ЛПВП осуществляют обратный транспорт ХС, переносят глицерофосфолипиды и различные формы сфинголипидов [7]. Основными белковыми компонентами ЛПВП являются ароА-I и апоА-II [8]. Кроме того, в состав ЛПВП входят и другие белки: ароА-E, апо-IV, ароС-I, ароС-II, ароС-III [9, 10], ароМ [11], ароL [12], ароD, ароJ, ЛХАТ, сывороточный амилоид А, ЛПС-связывающий белок, фосфолипид-транспортирующий белок,  $\beta$ -гликопротеин-I [13], сывороточная параоксаназа-1 (PON1), селеновая глутатионпероксидаза (GPx) [8]. Многочисленные фундаментальные и клинические исследования подтверждают ключевую роль аполипопротеинов в защите от развития атеросклероза. У мышей, трансгенных по ароА-I(-/-) и ароА-II(-/-), размер бляшек в 15 раз больше, чем у мышей, трансгенных только по ароА-I [14].

\* - адресат для переписки

Помимо роли ЛПВП в обратном транспорте ХС, исследователи выявили у них множество других функций, в том числе антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические, сосудорасширяющие, антитромботические и противоинфекционные [15, 16]. Так, апоА-I, обладая способностью взаимодействовать с окисленными липидами плазмы крови, способствует их переносу в составе ЛПВП и предотвращает окисление липидов, входящих в состав ЛПНП.

Липополисахариды (ЛПС), являясь эндотоксинами, индуцируют цитокин-опосредованное системное воспаление, которое может вызывать тяжелую полиорганную недостаточность, потенциально повышая риск развития диабета и сосудистых заболеваний. Показано, что ЛПВП являются главными переносчиками ЛПС (более 60%) [17]. Связывая ЛПС, они снижают их провоспалительные свойства, что проявляется в ослаблении лихорадки, снижении количества лейкоцитов. У больных СД 2 типа вклад ЛПВП в нейтрализацию ЛПС снижен и большая часть ЛПС находится в свободном состоянии или связана с ЛПОНП [17].

Аполипопротеины (apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoE и apoJ) и ферменты (PON1, PAF-AH, LCAT и GPx), входящие в состав ЛПВП, обладают антиоксидантными свойствами. ЛПВП, выделенные из трансгенных по apoA-II(-/-) мышей, характеризуются потерей антиоксидантной активности и появлением у них провоспалительных свойств. ApoA-I необходим для поддержания PON1 в активном состоянии [7]. В эндотелиальных клетках ЛПВП и apoA-I активируют cAMP-зависимую протеинкиназу A (PKA) и эндотелиальную NO-синтазу, которая оказывает вазодилатирующий эффект [18].

Известно, что глюкоза вызывает двукратное увеличение апоптоза  $\beta$ -клеток мыши и человека [19]. ЛПВП способны предотвращать апоптоз, индуцированный повышенной концентрацией глюкозы или ИЛ-1 $\beta$  в островках Лангерганса человека и мыши без влияния на функцию и пролиферацию  $\beta$ -клеток. Этот эффект был опосредован apoA-I и важной сигнальной молекулой – сфингозин-1-фосфатом [20].

ЛПВП способны предотвращать гибель  $\beta$ -клеток, вызванную провоспалительными цитокинами, свободными жирными кислотами, тапсигаргином (специфический ингибитор  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы мембран эндоплазматического ретикула (ЭР)) и туникамицином (нуклеозидный антибиотик) [21]. Многие из этих стимулов индуцируют “стресс” ЭР, приводящий к  $\beta$ -клеточной дисфункции и смерти островков в ходе развития диабета [21, 22]. На культуре клеток MIN6 (линия  $\beta$ -клеток инсулиномы) показано, что ЛПВП снижают стресс-индуцированный апоптоз  $\beta$ -клеток, вызванный тапсигаргином, циклопиазоновой кислотой (один из микотоксинов грибов рода *Penicillium*), пальмитатом, гиперэкспрессией инсулина и высокой концентрацией глюкозы. Под действием ЛПВП экспрессия мРНК и уровень ядерных белков СНОР (синтезируются при стрессе) уменьшались [23]. Эти результаты легли в основу нового подхода для лечения диабета путём смягчения или устранения

стресса ЭР [24]. Таким образом, способность ЛПВП защищать  $\beta$ -клетки от стрессорных изменений ЭР может быть одним из механизмов, лежащим в основе их потенциальной способности предотвращать СД 2 типа.

## 2. РОЛЬ ЛПВП В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Ранее было показано, что плазменные липопротеины и их белковые компоненты участвуют в регуляции различных внутриклеточных процессов [25]. На переживающих срезам печени обнаружен кооперативный эффект адаптивных гормонов (гидрокортизона, адреналина) и ЛПВП на индукцию синтеза ключевых ферментов углеводного обмена [26]. На культуре гепатоцитов, клетках асцитной гепатомы и карциномы Эрлиха продемонстрировано, что apoA-I в присутствии восстановленных форм стероидных гормонов способен повышать скорость синтеза ДНК и белка [27, 28].

Недавние исследования подтвердили важную роль ЛПВП в регуляции метаболизма глюкозы и развитии СД 2 типа [29]. Установлено, что по мере увеличения ХС-ЛПВП ( $\alpha$ -ХС) случаи развития диабета снижались [15, 30]. Низкий уровень ЛПВП и  $\alpha$ -ХС, предсказывая прогрессирование заболевания, являются независимым предиктором развития СД 2 типа и сочетаются с инсулиновой резистентностью [21, 31]. Крупные эпидемиологические исследования показали обратную связь между ХС-ЛПВП в сыворотке крови и риском ИБС. При увеличении  $\alpha$ -ХС на 0,026 ммоль/л риск развития ИБС сокращается на 2-3%. Снижение концентрации  $\alpha$ -ХС и ЛПВП является одной из ключевых особенностей метаболического синдрома, предшествующего СД 2 типа, а более высокое их содержание снижает риск развития диабета, превосходя другие липидные показатели [32, 33].

Терапевтические мероприятия, приводящие к повышению концентрации  $\alpha$ -ХС, способны улучшить гликемический контроль. В рандомизированном исследовании ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events) у пациентов с СД 2 типа, принимавших ингибиторы белка, транспортирующего эфиры ХС (CETP – Cholesterol Ester Transfer Protein), выявлено устойчивое длительное повышение уровня  $\alpha$ -ХС и apoA-I в плазме крови на 66% и 25%, соответственно. В группе пациентов, получавших комбинацию препаратов, также снижались глюкоза, инсулин и гликированный гемоглобин. У больных отмечено снижение НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности). Между НОМА-IR и уровнем ХС-ЛПВП или apoA-I обнаружена обратная корреляция [3, 34]. Обратная связь между НОМА- $\beta$  оценкой ( $\beta$ -клеточная функция островков) и уровнем apoA-I независимо от возраста, пола и НОМА-IR была выявлена также при лечении фенофибратом [35].

Приём CETP здоровыми добровольцами в течение 2-х недель приводил к увеличению постпрандиального уровня инсулина и С-пептида на 30%,  $\alpha$ -ХС на 46% и apoA-I на 22%. В эксперименте *in vitro*

было показано, что плазма от здоровых людей, принимавших ингибитор СЕТР, увеличивала глюкозостимулированную секрецию инсулина в клеточной линии MIN6 [21, 36].

Исследование китайской популяции показало, что развитие СД 2 типа статистически достоверно связано с высоким уровнем глюкозы и низкой концентрацией апоА-I. Снижение уровня апоА-I на 0,25 ммоль/л приводило к увеличению риска развития заболевания на 97% [4]. Уровень апоА-I в сыворотке крови отрицательно, а отношение апоВ/апоА-I (индекс Авагаро) положительно коррелировали с проявлениями диабетической ретинопатии. Авторы считают эти показатели более достоверными предвестниками такого осложнения, чем традиционные липидные показатели [37].

Введение рекомбинантных ЛПВП (рЛПВП) в дозе 80 мг/кг в течение 4 ч снижало эндотелиальную дисфункцию у больных СД 2 типа. У пациентов, получавших внутривенно рЛПВП или реконструированные ЛПВП (апо А-I в комплексе с фосфолипидами), происходило снижение уровня глюкозы натощак, улучшилась  $\beta$ -клеточная функция островков по оценке НОМА- $\beta$  и увеличивалась концентрация инсулина в плазме крови по сравнению с исходным уровнем. Эти эффекты связывают с активацией протеинкиназы А (ПКА) в скелетных мышцах [38]. Исследования на клеточном уровне подтвердили это предположение: ПКА играет центральную роль в поглощении глюкозы скелетными мышцами, усиливая  $\beta$ -окисление жирных кислот путём активации ацетил-СoА карбоксилазы- $\beta$  и увеличивая её захват. ПКА, в свою очередь, регулируется пищевым статусом, физическими упражнениями и адипокинами [39].

В культуре миоцитов человека рЛПВП или апоА-I значительно увеличивали захват глюкозы клетками. Кроме того, ЛПВП и апоА-I увеличивали фосфорилирование ПКА по аминокислотному остатку Thr<sup>172</sup> в культуре миоцитов в течение 5 мин, через 30 мин этот эффект исчезал. Увеличение фосфорилирования ПКА было сравнимо с 30 мин действия фенформина, известного активатора ПКА [40].

ЛПВП/апо А-I, связываясь на клеточной поверхности с мембранным транспортером ABCA1, мобилизуют внутриклеточный Ca<sup>2+</sup> и активируют Са-зависимую ПК. Эта протеинкиназа, в свою очередь, фосфорилирует и активирует ПКА, что ускоряет последующий захват глюкозы [40]. У мышей с нокаутом АТР-связывающего кассетного транспортера ABCA1 в поджелудочной железе были обнаружены толерантность к глюкозе из-за перегрузки  $\beta$ -клеток холестерином и недостаточной секреции инсулина [41].

Снижение уровня ХС-ЛПВП в сочетании с  $\beta$ -клеточной дисфункцией островков Лангерганса выявлено у лиц с нарушением толерантности к глюкозе [42]. Антидиабетические эффекты ЛПВП связывают с белковым компонентом апоА-I. У мышей с нокаутом апоА-I(-/-) снижалась активность ПКА скелетных мышц и печени, тогда как продукция глюкозы печенью в ходе глюконеогенеза повышалась. Кроме того, у таких

мышей увеличивалось содержание жировой массы, нарушалась толерантность к глюкозе [43]. Напротив, у мышей с повышенной экспрессией человеческого апоА-I при кормлении рационом с высоким содержанием жира не наступало ожирение, сохранялась чувствительность к инсулину [44]. У мышей с диет-индуцированным ожирением и инсулинорезистентностью однократное введение апоА-I или апоА-I<sub>Milano</sub> (естественная димерная форма апоА-I) увеличивало секрецию инсулина  $\beta$ -клетками и снижало глюкозу крови [45, 46].

### 3. РОЛЬ ЛПВП В РЕГУЛЯЦИИ ПРОДУКЦИИ ИНСУЛИНА $\beta$ -КЛЕТКАМИ

Помимо участия в регуляции метаболизма глюкозы, антидиабетическая роль ЛПВП может быть связана с их непосредственным участием в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [29] и повышением чувствительности тканей к инсулину [43, 44]. Предполагают, что ЛПВП и апоА-I обладают инкретинподобными свойствами. Инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) – небольшие пептидные гормоны, которые продуцируются в желудочно-кишечном тракте в ответ на глюкозу. Выработка этих гормонов приводит к усилению секреции инсулина поджелудочной железой [47, 48].

В экспериментах на культуре клеток Ins-1E (линия  $\beta$ -клеток) апоА-I в течение часа инкубации дозо-зависимым способом (от 0,063 до 1,0 мг/мл) увеличивал секрецию инсулина; при этом концентрация инсулина повышалась в конечной точке почти в три раза [46]. Добавление апоА-I или рЛПВП к изолированным островкам Лангерганса или клеткам MIN6 увеличивало секрецию инсулина в 2,3 и 2,9 раза, соответственно; при этом секреция повышалась дозо- и время-зависимым способом. Аналогичным действием обладали ЛПВП, изолированные из плазмы здоровых людей. Кроме того, секреция инсулина и транскрипция гена инсулина повышались в условиях нормо- и гипергликемии. Эту способность связывают с апоА-I и апоА-II, входящими в состав ЛПВП. Следует отметить, что в отличие от инкретинов, аполипопротеины увеличивают секрецию инсулина как при базальном, так и высоком уровне глюкозы [49]. В клетках MIN6, инкубированных в течение трёх дней с белком ЛПВП в дозе 50 мг/мл, секреция инсулина, индуцированная глюкозой, возрастала примерно в шесть раз [40]. Возрастание мРНК инсулина под влиянием рЛПВП обнаружено также в клетках линии BTC3 [50].

АпоА-IV, входящий в состав ЛПВП, также как инкретины синтезируется кишечником и увеличивает уровень инсулина только в условиях гипергликемии. Предполагается, что инкретинподобные свойства этого белка могут быть опосредованы тем же механизмом, что и для инкретинов. Обнаруженные различия в механизмах действия апоА-IV и апоА-I, возможно, связаны с участием разных рецепторов на  $\beta$ -клеточной поверхности островков Лангерганса [51].

В опытах *in vitro* показано, что ЛПВП и делипидированный апоА-1 в течение одного часа усиливали секрецию инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса крыс. В этих условиях ЛПНП эффекта не оказывали [52] и не вызывали увеличения мРНК инсулина [20]. Однако инкубация  $\beta$ -клеток с окисленными ЛПНП (оЛПНП) в течение 72 ч приводила к дозо-зависимому снижению секреции инсулина. Данный эффект исчезал при добавлении в инкубационную среду рЛПВП. Кроме того, сами ЛПВП значительно увеличивали глюкозостимулированную секрецию инсулина  $\beta$ -клетками [40]. По мнению исследователей, оЛПНП, попадая внутрь клеток рецептор-опосредованным путем, приводят к некрозу  $\beta$ -клеток островков [53].

Инкретинподобные свойства апоА-I и апоА-II зависят от трансмембранного белкового транспортера ABCA1 [54], который экспрессируется на поверхности  $\beta$ -клеток островковой ткани [49]. Примечательно, что первый внутриклеточный домен ABCA1 содержит KKK/R мотив, который с N-конца граничит с несколькими гидрофобными аминокислотами, связанными с регионом рецепторов для инкретин [46]. У мышей с нокаутом рецептора ABCA1(-/-) в поджелудочной железе нарушалась толерантность к глюкозе. Островки, выделенные у этих мышей, отличались нарушением холестеринового гомеостаза и снижением секреции инсулина в ответ на глюкозу [41]. Показано, что АТР-связывающий кассетный транспортер ABCA1 модулирует секрецию инсулина, а ЛПВП отменяют влияние ЛПНП на инсулиновую секрецию [50].

О сигнальных путях, участвующих в антидиабетическом действии апоА-I, из литературы известно немного. АпоА-I, взаимодействуя с ABCA1, активирует PKA в культивируемых фибробластах человека [55]. В культуре макрофагальных клеток RAW и клетках MIN6 апоА-I повышает содержание внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [49, 56]. Показано, что АпоА-I увеличивает транскрипцию генов, продуцирующих инсулин, и экспрессию гена выживания  $\beta$ -клеток – Pdx1 [3].

Обсуждаемый в литературе механизм влияния ЛПВП и апо А-I на секрецию инсулина представлен на рисунке 1 [3]. Взаимодействие апоА-I с ABCA1 (рис. 1, шаг 1) активирует регуляторный G-белок, его G $\alpha$ s-субъединица связана с рецептором (рис. 1, шаг 2). Далее происходит активация аденилатциклазы (рис. 1, шаг 3) и увеличивается уровень внутриклеточного с-АМР (рис. 1, шаг 4) с последующей активацией PKA (рис. 1, шаг 5). Это приводит к увеличению уровня внутриклеточного кальция (рис. 1, шаг 6) и в итоге – высвобождению инсулина из клетки из секреторных гранул (рис. 1, шаг 7).

Механизм влияния ЛПВП и апоА-I на синтез инсулина представлен на рисунке 2 [3]. Активация PKA, как изложено выше, может увеличивать транскрипцию гена инсулина. Активная PKA транслируется в ядро (рис. 2, шаг 8), где она фосфорилирует транскрипционный фактор FOXO1 по остаткам Тре<sup>24</sup>, Сер<sup>256</sup> и Сер<sup>319</sup> (рис. 2, шаг 9). Это способствует

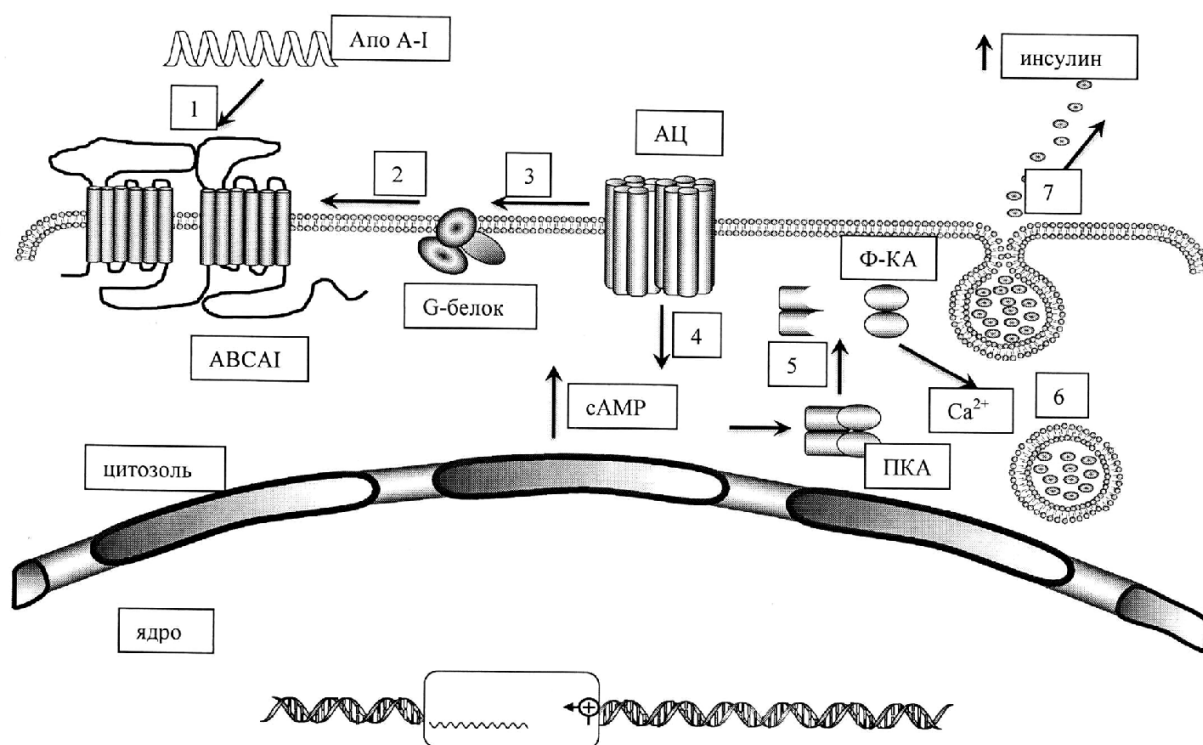
экспорту FOXO1 из ядра (рис. 2, шаг 10), что приводит к активации транскрипции гена выживания  $\beta$ -клетки Pdx1 (рис. 2, шаг 11). В результате возрастает транскрипция гена инсулина (рис. 2, шаг 12) и повышается синтез инсулина [3].

#### 4. РОЛЬ ЛПВП В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

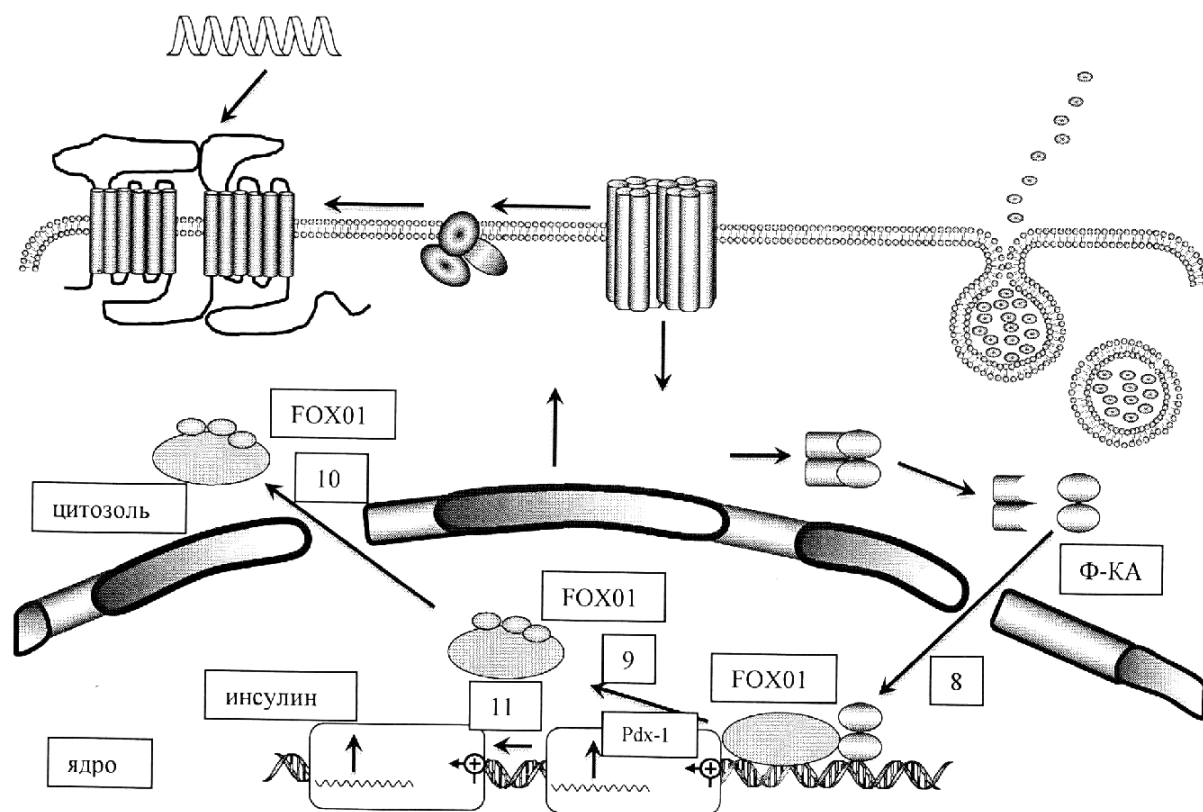
Эндокринная ткань (островки Лангерганса) составляет 2% от общей массы поджелудочной железы. Островки содержат несколько тысяч клеток, которые экспрессируют инсулин ( $\beta$ -клетки), глюкагон ( $\alpha$ -клетки), соматостатин ( $\delta$ -клетки) или панкреатический полипептид (PP-клетки). Считается, что в процессе морфогенеза клетки-предшественники мигрируют через внеклеточный матрикс (ВКМ) в интерстициальную матрицу для образования островков Лангерганса. На разных моделях показано, что для миграции клеток необходимым условием является деградация ВКМ. К ферментам, вовлеченным в этот процесс, относят коллагеназы, главным образом, металлопротеиназы ММП-2 и ММП-9 [57].

Ранее нами обнаружено значительное снижение активности ММП-2 и ММП-7 в сыворотке крови больных СД 2 типа по сравнению с группой условно здоровых лиц [58, 59]. В стадии декомпенсации, наряду с возрастанием уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, происходило выраженное повышение (в 3 раза) концентрации проинсулина. Напротив, активность ММП и концентрация С-пептида на данной стадии снижались. В результате отношение концентрации проинсулина к активности ММП на стадиях компенсации и субкомпенсации СД было примерно 1:50, в то время как на стадии декомпенсации – 1:12. Обнаружена обратная корреляция между снижением активности ММП и увеличением концентрации проинсулина [60]. Изменение синтеза и активности ММП может иметь значение для состояния  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Ферменты участвуют в морфогенезе островков, стимулируя рост сосудистой системы [61]. Показано, что ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) играют важную роль в процессе формирования и функционирования островков Лангерганса [62]. Вклад ММП в деградацию матрикса составляет более 70% [63].

Кроме того, ММП, участвуя в деградации амилоидных пептидов, могут предотвращать образование амилоидных отложений в островках и апоптоз  $\beta$ -клеток [64]. Установлено, что в культуре мезангиальных клеток человека высокая концентрация глюкозы подавляет экспрессию мРНК ММП-2 и стимулирует синтез мРНК коллагена IV типа и тканевых ингибиторов металлопротеиназ – ТИМП-1 [65]. В клетках клубочков и канальцев почки диабетических крыс повышено содержание мРНК ТИМП-1 и снижено мРНК ММП-2 [66]. Низкая протеолитическая активность ММП больных СД 2 типа обнаружена также в артериальной стенке сосудов [67], в фибробластах кожи [68],



**Рисунок 1.** Механизм регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса под влиянием апоА-I (адаптировано из [3]). 1 – взаимодействие апоА-I с ABCA1-транспортерами – трансмембранными белками; 2 – активация регуляторного G-белка; 3 – активация аденилатциклазы (АЦ); 4 – образование cAMP; 5 – активация протеинкиназы (ПКА) и образование активной фосфорилированной формы (Ф-ПКА); 6 – увеличение уровня внутриклеточного кальция и высвобождение инсулина из секреторных гранул; 7 – секреция инсулина из клеток.



**Рисунок 2.** Механизм регуляции синтеза инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса под влиянием апоА-I (адаптировано из [3]). 8 – активная Ф-КА перемещается в ядро  $\beta$ -клетки; 9 – Ф-ПКА фосфорилирует транскрипционный фактор FOXO1 по аминокислотным остаткам (Тре<sup>24</sup>, Сер<sup>256</sup> и Сер<sup>319</sup>); 10 – это приводит к выбросу FOXO1 из ядра и 11 – дерепрессии транскрипционного гена Pdx1. В результате увеличивается синтез инсулина.

культуре кератиноцитов, полученных из раневых экстрактов больных [69]. Снижение протеолитической активности ММП способствует избыточному отложению белков внеклеточного матрикса, утолщению базальных мембран, облитерации капилляров, что ведёт к диабетическим сосудистым нарушениям, таким как диабетическая нефропатия, ретинопатия и др. [63, 66, 70].

В экспериментах на изолированных островках Лангерганса нами продемонстрировано, что в присутствии ЛПВП и апоА-I активность ММП возрастает в 4 и 10 раз, соответственно. При добавлении ЛПНП или апоВ активность ММП не изменялась. АпоА-I также оказывает стимулирующее действие на секрецию ММП в культуре клеток костного мозга [71]. В связи с этим не исключено, что апоА-I является универсальным регулятором секреции этих ферментов в органах и тканях. Механизм повышения внеклеточной активности ММП при инкубации островков в присутствии ЛПВП и апоА-I остаётся неизвестным. Возможно, он связан с изменением функциональной активности резидентных макрофагов, которые способны секретировать как ММП, так и тканевые ингибиторы ММП.

## 5. НАРУШЕНИЕ СОСТАВА И ФУНКЦИЙ ЛПВП ПРИ СД 2 ТИПА

При биохимическом анализе сыворотки крови больных СД 2 типа нами были выявлены качественные и количественные изменения в составе всех классов липопротеинов [60]. С помощью диск-электрофореза показано, что доля атерогенной фракции липопротеинов возрастает, а антиатерогенных липопротеинов – снижается [60]. По сравнению с контрольными значениями концентрация триглицеридов (ТГ) в плазме крови больных СД возрастала в 2,7 раза, а на стадии декомпенсации – в 3,5 раза. Содержание общего ХС и  $\alpha$ -ХС в группе больных не отличалось от контроля [72]. На этом фоне в плазме крови больных возрастала доля ЛПНП, чувствительных к окислительной модификации и гликированию [2]. Эти данные согласуются с результатами других авторов [73-76].

Изменения липидного спектра носят название диабетической липидной триады, которая включает: а) высокий уровень триглицеридов, б) низкий уровень холестерина ЛПВП, в) появление более плотных частиц ЛПНП [77, 78]. Считается, что появление высокоатерогенных частиц ЛПНП с малыми размерами в крови увеличивает вероятность ИБС в 2-7 раз, а при наличии у больного СД 2 типа таких факторов риска, как курение и гипертония риск развития инфаркта миокарда возрастает в 42,3 раза [79].

При СД 2 типа фракция ЛПВП обогащается триглицеридами [72]. По данным Курашвили и соавт. [74], повышенное содержание триглицеридов в ЛПВП (2,6 ммоль/л) выявляется у 80% больных. Обогащение триглицеридами приводит к изменению структуры ЛПВП и их деградации печеночной липазой. Появления ЛПВП с изменённой структурой и

высоким содержанием триглицеридов отмечено также у больных алкогольным гепатитом [80].

Снижение концентрации ЛПВП у пациентов с СД 2 типа может быть связано как с уменьшением липолитического клиренса ЛПОНП, так и с повышением активности печёночной липазы, вовлечённой в катаболизм ЛПВП [81]. По данным Gowri и соавт. [82], в этих условиях возрастает окислительная модификация ЛПВП и их удаление из кровотока.

Механизм образования дисфункциональных ЛПВП может быть связан с нарушением белкового состава частиц в результате развития системного воспаления при диабете. Как известно, в этих условиях в крови возрастает уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6), печень начинает продуцировать сывороточный амилоид А, который замещает апоА-I и параоксаназу 1 в ЛПВП [7, 83]. Кроме того, окислительная модификация ЛПВП под влиянием миелопероксидазы приводит к нарушению механизма удаления ХС из макрофагов [24, 34, 84, 85].

Изменяется концентрация белков, входящих в состав липопротеинов. Концентрация апоВ (основной белок ЛПНП и ЛПОНП) повышается, а апоА-I снижается у больных СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами. В группе больных с высоким содержанием ТГ ( $>1,7$  ммоль/л) увеличивались концентрация апоВ, индекс атерогенности и индекс Авогаро (апоВ/апоА-I), наоборот, снижались концентрация  $\alpha$ -ХС и апоА-I. [60, 72]. С повышением концентрации глюкозы в крови у больных увеличивалось содержание атерогенных фракций и апоВ; уровни ЛПВП, апоА-I и апоА-II уменьшались [86]. Отмечено также, что значение индекса Авогаро и концентрация апоВ выше у больных СД 2 типа с осложнениями [75, 87].

Роль апоА-I в патогенезе СД 2 типа до сих пор мало изучена. В некоторых исследованиях обнаружено парадоксальное повышение уровня апоА-I у больных СД 2 типа. По мнению авторов, повышение уровня апоА-I сопровождается их окислительной модификацией с появлением у них провоспалительных и проатерогенных свойств [85, 88]. Кроме того, у больных с плохо контролируемым диабетом апоА-I могут подвергаться неферментативному гликированию такими высоко реактивными  $\alpha$ -оксоальдегидами как метилглиоксаль, гликоальдегид, 3-дезоксиглюкоза. В результате могут изменяться защитные функции ЛПВП [89, 90].

У больных СД 2 типа в крови обнаруживают модифицированные (гликированные и окисленные) ЛПВП, так называемые диабетические ЛПВП (дЛПВП). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что модификация этого класса ЛП приводит к изменению их функций и приобретению таких неблагоприятных качеств, как усиление пролиферации, миграции и инвазии клеток рака. Диабетические ЛПВП *in vitro* увеличивают адгезию опухолевых клеток рака молочной железы к культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC (Human umbilical vein endothelial cells) и к экстрацеллюлярному матриксу [91]. Клетки MDA-MB-231 и MCF7

(клеточные линии аденокарциномы молочной железы человека), обработанные ЛПВП (от больных СД 2 типа), при введении мышам резко повышали процент метастазирования опухолевых клеток в легкие и печень. Гликированные и окисленные ЛПВП стимулировали синтез и секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста [92].

Таким образом, у больных СД 2 типа происходят как количественные, так и качественные изменения в составе ЛПВП. С повышением концентрации глюкозы наблюдается снижение уровня ЛПВП и апоА-I в плазме крови. Активация окислительного стресса, характерного для СД 2 типа, а также гипергликемия, вызывают окислительную модификацию и гликирование белковых компонентов ЛПВП, что приводит к утрате их защитных функций, в том числе антидиабетических, и приобретению проатерогенных и провоспалительных свойств. Дисфункциональные ЛПВП, теряя свои защитные свойства, чаще ассоциируются с ИБС, метаболическим синдромом, хроническими заболеваниями почек, инфекциями, некоторыми ревматологическими заболеваниями [16, 93].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение липидного обмена может быть как причиной, так и следствием развития СД. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об особой роли ЛПВП в механизме возникновения и развития СД 2 типа. С одной стороны, данный класс липопротеинов вовлечён в регуляцию секреции инсулина, изменяет чувствительность тканей к инсулину, стимулируют инсулиннезависимое поглощение глюкозы, ингибируют апоптоз  $\beta$ -клеток. С другой стороны, инсулинорезистентность и гипергликемия приводят к снижению уровня ЛПВП и вызывают окислительную модификацию и неферментативное гликозилирование их белкового компонента. Таким образом, сохранение высокой концентрации ЛПВП и апоА-I в плазме крови и предотвращение их модификации является важным условием для профилактики и лечения диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) (2015) Сахарный диабет, **18**(1), 1-112. DOI: 10.14341/DM20151S1-112.
2. Уразильдиева С.А., Малыгина О.Ф. (2016) Медицинский совет, **3**, 48-53.
3. Rye K.-A., Barter P.J., Cochran B.J. (2016) Curr. Opin Lipidol., **27**(1), 8-13. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000253.
4. Wu X., Yu Z., Su W., Isquith D.A., Neradilek M.B., Lu N., Gu F., Li H., Zhao X.Q. (2017) J. Clin. Lipidol., **11**(2), 362-368. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.009.
5. Балаболкин М.И. (1994) Введение в диабетологию. М.: Наука, 548с.
6. Дедов И.И. (1998) Сахарный диабет, **1**, 7-18.
7. Kontush A., Chapman M.J. (2006) Pharmacological Reviews, **58**, 342-347. DOI: 10.1124/pr.58.3.1.

8. Tall A.R. (2008) J. Int. Med., **263**(3), 256-273. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01898.x.
9. Huang Y., Zhu Y., Langer C., Raabe M., Wu S., Wiesenhuber B., Seedorf U., Maeda N., Assmann G., von Eckardstein A. (1997) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **17**(10), 2010-2019.
10. Ross R. (1999) N. Eng. J. Med., **340**(2), 115-126.
11. Hu Y.W., Zheng L., Wang Q. (2010) Biochim. Biophys. Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids, **1801**(2), 100-105. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.10.013.
12. Vanhollebeke B., Pays E. (2006) Cellular Molecular Life Sci., **63**(17), 1937-1944. DOI:10.1007/s00018-006-6091-x
13. Srivastava R.A.K., Srivastava N. (2000) Molecular Cellular Biochem., **209**, 131-144.
14. Schultz J.R., Verstuyft J.G., Gong E.L., Nichols A.V., Rubin E.M. (1993) Nature, **365**(6448), 762-764.
15. Gordon S.M., Hofmann S., Askew D.S., Davidson W.S. (2011) Trends Endocrinol. Metabol., **22**, 9-15. DOI: 10.1016/j.tem.2010.10.001.
16. Гребенников И.Н., Куликов В.А. (2011) Вестник ВГМУ, **12**(2), 12-19.
17. Vergès B., Duvillard L., Lagrost L., Vachoux C., Garret C., Bouyer K., Courtney M., Pomie C., Burcelin R. (2014) J. Clin. Endocrinol. Metab., **99**(7), 1245-1253. DOI: 10.1210/jc.2013-3463.
18. Drew B.G., Fidge N.H., Gallon-Beaumier G., Kemp B.E., Kingwell B.A. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**, 6999-7004. DOI: 10.1073/pnas.0306266101.
19. Maedler K., Spinas G.A., Lehmann R., Sergeev P., Weber M., Fontana A., Kaiser N., Donath M.Y. (2001) Diabetes, **50**, 1683-1690.
20. Rütti S., Ehses J.A., Striber R.A., Prazak R., Rohrer L., Georgopoulos S., Meier D.T., Niclauss N., Berney T., Donath M.Y., von Eckardstein A. (2009) Endocrinology, **150**(10), 4521-4530. DOI: 10.1210/en.2009-0252.
21. von Eckardstein A., Widmann C. (2014) Cardiovascular Res., **103**, 384-394. DOI: 10.1093/cvr/cvu143.
22. Volchuk A., Ron D. (2010) Diabetes Obes. Metab., **12**(2), 48-57. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01271.x.
23. Petremand J., Puyal J., Chatton J.-Y., Duprez J., Allagnat F., Frias M., James R.W., Waeber G., Jonas J.-C., Widmann C. (2012) Diabetes, **61**, 1100-1111. DOI: 10.2337/db11-1221.
24. Engin F., Hotamisligil G.S. (2010) Diabetes Obes. Metab., **12**(Suppl.2), 108-115. DOI: 10.1111/J.1463-1326.2010.01282.x.
25. Панин Л.Е., Русских Г.С., Филатова Т.Г. (1986) Вопросы медицинской химии, **32**(3), 61-65.
26. Поляков Л.М., Панин Л.Е. (2013) Атеросклероз, **9**(1), 42-53.
27. Усынин И.Ф., Панин Л.Е. (2008) Биохимия, **73**(4), 453-468.
28. Панин Л.Е., Коваленко Г.А., Поляков Л.М., Тузилов Ф.В., Тузикова Н.А., Князев Р.А. (2012) Бюллетень СО РАМН, **32**(1), 38-42.
29. Vollenweider P., von Eckardstein A., Widmann C. (2015) From Biological Understanding to Clinical Exploitation. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp. 405-421.
30. Gatti A., Maranghi M., Bacci S., Carallo C., Ginasso A., Mandosi E., Fallarino M., Morano S., Trischitta V., Filetti S. (2009) Diabetes Care, **32**, 1550-1552. DOI: 10.2337/DC09-0256.
31. Montonen J., Grogan D., Joost H.G., Boeing H., Fritsche A., Schleicher E., Schulze M.B., Pischon T. (2011) Eur. J. Epidemiol., **26**, 29-38. DOI: 10.1007/s10654-010-9539-0.
32. Hwang Y.-C., Ahn H.-Y., Park S.-W., Park C.-Y. (2014) Eur. J. Endocrinol., **171**, 137-142. DOI: 10.1530/EJE-14-0195.
33. Jian Z.-H., Lung C.-C., Ko P.-C., Sun Y.-H., Huang J.-Y., Ho C.-C., Ho C.-Y., Chiang Y.-C., Chen C.-J., Liaw Y.-P. (2013) BMC Endocrine Disorders, **13**, 42-49. DOI: 10.1186/1472-6823-13-42.

34. Barter P.J., Rye K.-A., Tardif J.C., Waters D.D., Boekholdt S.M., Breazna A., Kastelein J.J. (2011) *Circulation*, **124**, 555-562. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018259.
35. Waldman B., Jenkins A.J., Davis T.M., Taskinen M.R., Scott R., O'Connell R.L., GebSKI V.J., Ng M.K., Keech A.C. (2014) *Diabetes Care*, **37**, 2351-2358. DOI: 10.2337/dc13-2738.
36. Siebel A.L., Natoli A.K., Yap F.Y., Carey A.L., Reddy-Luthmoodoo M., Sviridov D., Weber C.I., Meneses-Lorente G., Maugeais C., Forbes J.M., Kingwell B.A. (2013) *Circ. Res.*, **113**, 167-175. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300689.
37. Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T., Kawasaki R., Jenkins A., Shaw J., Wang J.J. (2011) *Diabetes Care.*, **34**(2), 474-479. DOI: 10.2337/dc10-0793.
38. Nieuwdorp M., Vergeer M., Bisoendial R.J., op't Roodt J., Levels H., Birjmohum R.S., Kuivenhoven J.A., Basse R., Rabelink T.J., Kastelein J.J., Stroes E.S. (2008) *Diabetologia*, **51**, 1081-1084. DOI: 10.1007/s00125-008-0975-2.
39. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. (2005) *Cell. Metab.*, **1**(1), 15-25.
40. Drew B.G., Duffy S.J., Formosa M.F., Natoli A.K., Henstridge D.C., Penfold S.A., Thomas W.G., Mukhamedova N., de Courten B., Forbes J.M. et al. (2009) *Circulation*, **119**(15), 2103-2111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843219.
41. Brunham L.R., Kruit J.K., Pape T.D., Timmins J.M., Reuwer A.Q., Vasanji Z., Marsh B.J., Rodrigues B., Johnson J.D., Parks J.S., Verchere C.B., Hayden M.R. (2007) *Nat. Med.*, **13**, 340-347. DOI:10.1038/nm1546.
42. Bardini G., Dicembrini I., Rotella C.M., Giannini S. (2013) *Acta Diabetol.*, **50**, 277-281. DOI: 10.1007/S00592-011-0339-0.
43. Han R., Lai R., Ding Q., Wang Z., Luo X., Zhang Y., Cui G., He J., Liu W., Chen Y. (2007) *Diabetologia*, **50**, 1960-1968. DOI: 10.1007/s00125-007-0752-7.
44. Ruan X., Li Z., Zhang I., Pan Y., Wang Z., Feng G.S., Chen Y. (2011) *J. Cell. Mol. Med.*, **15**, 763-772. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01045.x.
45. Stenkula K.G., Lindahl M., Petrolova J., Dalla-Riva J., Göransson O., Cushman S.W., Krupinska E., Jones H.A., Lagerstedt J.O. (2014) *Diabetologia*, **57**, 797-800. DOI: 10.1007/s00125-014-3162-7.
46. Cochran B.J., Bisoendial R.J., Hou L., Glaros E.N., Rossy J., Thomas S.R., Barter P.J., Rye K.-A. (2014) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **34**, 2261-2267. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304131.
47. Drucker D.J., Philippe J., Mojsos S., Chick W.L., Habener J.F. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 3434-3438.
48. Skoglund G., Hussain M.A., Holz G.G. (2000) *Diabetes*, **49**, 1156-1164.
49. Fryirs M.A., Barter P.J., Appavoo M., Tuch B.E., Tabet F., Heather A.K., Rye K.A. (2010) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30**, 1642-1648.
50. Abderrahmani A., Niederhauser G., Favre D., Abdelli S., Ferdaoussi M., Yang J.-Y., Regazzi R., Widmann C., Waeber G. (2007) *Diabetologia*, **50**, 1304-1314. DOI: 10.1007/s00125-007-0642-z.
51. Wang F., Kohan A.B., Kindel T.L., Corbin K.L., Nunemaker C.S., Obici S., Woods S.C. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 9641-9646. DOI: 10.1073/pnas.1201433109.
52. Панин Л.Е., Потеряева О.Н., Русских Г.С. (2010) Бюллетень СО РАМН, **30**(2), 28-32.
53. Snop M., Hannaert J.C., Gruppig A.Y., Pipeleers D.G. (2002) *Endocrinology*, **143**, 3449-3453. DOI:10.1210/en.2002-220273.
54. Куликов В.А. (2011) Вестник ВГМУ, **10**(1), 33-40.
55. Haidar B., Denis M., Marciel M., Krimbou L., Genest J. Jr. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**(11), 9963-9969. DOI:10.1074/jbc.M313487200.
56. Karwatsky J., Ma L., Dong F., Zha X. (2010) *J. Lipid. Res.*, **51**, 1144-1156. DOI: 10.1194/jlr.M003145.
57. Miralles F., Battelino T., Czernichow P., Scharfmann R. (1998) *J. Cell Biology*, **143**(3), 827-836.
58. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. (2011) Бюлл. экспер. биол. мед., **152**(11), 509-510.
59. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Зубова А.В., Геворгян М.М., Усынин И.Ф. (2017) Бюлл. экспер. биол. мед., **158**(12), 697-701. DOI: 10.1007/s10517-018-4068-z.
60. Усынин И.Ф., Потеряева О.Н., Русских Г.С., Зубова А.В., Бойко К.А., Поляков Л.М. (2018) Биомед. химия, **64**, 195-200. DOI: 10.18097/PBMC20186402195.
61. Christoffersson G., Waldén T., Sandberg M., Opdenakker G., Carlsson P.-O., Phillipson M. (2015) *Am. J. Pathol.*, **185**(4), 1094-1103. DOI: 10.1016/J.AJPAT.2014.
62. Perez S.E., Cano D.A., Dao-Pick T., Rougier J.-P., Werb Z., Hebrok M. (2005) *Diabetes*, **54**(3), 694-701.
63. McLennan S.V., Kelly D.J., Schache M., Waltham M., Dy V., Langham R.G., Yue D.K., Gilbert R.E. (2007) *Kidney Int.*, **72**(4), 481-488. DOI:10.1038/sj.ki.5002357.
64. Aston-Mourney K., Zraika S., Udayasankar J., Subramanian S.L., Green P.S., Kahn S.E., Hull R.L. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**(5), 3553-3559. DOI: 10.1074/jbc.M112.438457.
65. Anderson S.S., Wu K., Nagase H., Stettler-Stevenson W.G., Kim Y., Tsilibary E.C. (1996) *Cell. Adhes. Commun.*, **4**(2), 89-101.
66. Хасигов П.З., Кцоева С.А., Гатагонова Т.М., Грачев С.В., Тареева И.Е., Грачев С.В., Березов Т.Т. (2000) Биохимия, **65**(5), 613-619.
67. Portik-Dobos V., Anstadt M.P., Hutchinson J., Bannan M., Erqul A. (2002) *Diabetes*, **51**(10), 3063-3068. DOI: 10.1177/0003319715602414.
68. Rittie L., Berton A., Monboisse J.C., Hornebeck W., Gillery P. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **264**(2), 488-492.
69. Lan C.C., Liu I.H., Fang A.H., Wen C.H., Wu C.S. (2008) *Br. J. Dermatol.*, **159**(5), 1103-1115. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08789.x.
70. Rysz J., Banach M., Stolarek R.A., Pasnik J., Cialkowska-Rysz A., Koktys R., Piechota M., Baj Z. (2007) *J. Nephrol.*, **20**(4), 444-452.
71. Усынин И.Ф., Дударев А.Н., Городецкая А.Ю., Мирошниченко С.М., Ткаченко Т.А., Ткаченко В.И. (2017) Бюлл. экспер. биол. мед., **164**(9), 285-288.
72. Панин Л.Е., Потеряева О.Н., Шевкопляс О.П., Воронова О.С., Костина Н.Е. (2003) Проблемы эндокринологии, **49**(4), 4-8.
73. Hu Z., Lu Y., Mao T. (1997) *J. Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.*, **36**(3), 173-176.
74. Курашвили Л.В., Семечкина Е.А., Адонина Т.С., Зуева Г.Ф., Захарова И.П. (1998) Проблемы эндокринологии, **44**(3), 10-12.
75. Kaseta J.R., Skafar D.F., Ram J.L., Jacber S.J. (1999) *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **84**(6), 124-132.
76. Verges B.L. (1999) *Diabetes Metab.*, **25**(3), 32-40.
77. Глинкина И.В. (2002) Лечащий врач, **6**, 6-8.
78. Sniderman A.D., Lamarche B., Tilley J., Seccombe D., Frohlich J. (2002) *Diabetes Care*, **25**(3), 579-582.
79. Протасов К.В. (2012) Сибирский медицинский журнал, **5**, 5-9.
80. Форте Т. (1983) Образование и структура липопротеидов высокой плотности. Советско-американский симпозиум, 1-й: Материалы.-Л., с. 320.



81. Ducobu J. (1997) Диабетогрфия, **10**, 8-12.
82. Gowri M.S., Van der Westhuyzen D.R., Bridges S.R., Anderson J.W. (1999) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **19**(9), 2226-2233.
83. Kontush A. (2014) Cardiovascular. Res., **103**, 341-349. DOI:10.1093/cvr/cvu147.
84. Smith J.D. (2010) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **30**, 151-155. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179226.
85. Hwang Y.-C., Ahn H.-Y., Park S.-W., Park C.-Y. (2014) Eur. J. Endocrinol., **171**, 137-142. DOI: 10.1530/EJE-14-0195.
86. Verges B.L. (1999) Diabetes Metab., **25**(3), 32-40.
87. Salem M., Kamadan L., Bahgat N. (1988) J. Egypt. Med. Assoc., **71**(1), 149-157.
88. Onat A., Hergenc G., Bulur S., Ugur M., Kucukdurmaz Z., Can G. (2010) Int. J. Cardiol., **142**, 72-79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.066.
89. Nobecourt E., Davies M.J., Brown B.E., Curtiss L.K., Bonnet D.J., Charlton F., Januszewski A.S., Jenkins A.J., Barter P.J., Rye K.A. (2007) Diabetologia., **50**, 643-653. DOI: 10.1007/s00125-006-0574-z.
90. Tabel F., Lambert G., Cuesta Torres L.F., Hou L., Sotirchos I., Touyz R.M., Jenkins A.J., Barter P.J., Rye K.A. (2011) Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol., **31**, 1192-1200. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.222000.
91. Pan B., Ren H., He Y., Lv X., Ma Y., Li J., Huang L., Yu B., Kong J., Niu C., Zhang Y., Sun W., Zheng L. (2012) Clin. Cancer Res., **7**(11), 48530-48542. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0817.
92. Pan B., Ren H., He Y., Lv X., Ma Y., Li J., Huang L., Yu B., Kong J., Niu C., Zhang Y., Sun W., Zheng L. (2012) Int. J. Cancer., **131**(1), 70-82. DOI: 10.1002/ijc.26341.
93. Feng H. (2009) Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., **16**, 156-162.

Поступила: 25. 06. 2018.  
Принята к печати: 16. 10. 2018.

## ANTIDIABETIC ROLE OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

*O.N. Poteryaeva\*, I.F. Usynin*

Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine,  
2 Timakova str., Novosibirsk, 630117 Russia; \*e-mail: olga\_poteryaeva@mail.ru

Disturbance in lipid metabolism can be both a cause and a consequence of the development of diabetes mellitus (DM). One of the most informative indicator of lipid metabolism is the ratio of atherogenic and antiatherogenic fractions of lipoproteins and their protein components. The review summarizes literature data and own results indicating the important role of high-density lipoprotein (HDL) and their main protein component, apolipoprotein A-I (apoA-I), in the pathogenesis of type 2 DM. On the one hand, HDL are involved in the regulation of insulin secretion by  $\beta$ -cells and insulin-independent absorption of glucose. On the other hand, insulin resistance and hyperglycemia lead to a decrease in HDL levels and cause modification of their protein component. In addition, HDL, possessing anti-inflammatory and mitogenic properties, provide anti-diabetic protection through systemic mechanisms. Thus, maintaining a high concentration of HDL and apoA-I in blood plasma and preventing their modification are important issues in the context of prevention and treatment of diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; dyslipidemia; insulin resistance; high-density lipoproteins; apolipoprotein A-I; matrix metalloproteinases