ОБЗОРЫ

УДК 577.152.1:577.175.722:577.125.32:616-092
©Коллектив авторов

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ПЕРВИЧНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ

Д.И. Кузьменко*, С.Н. Удинцев, Т.К. Климентьева, В.Ю. Серебров

Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8-(3822)-42-09-61; эл. почта: dik51@mail.ru

Ожирение – ведущий фактор риска сахарного диабета 2 типа, нарушений липидного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний. Дисфункции нарастающей массы висцеральной жировой ткани являются первичным звеном в патогенезе системной резистентности к инсулину. В обзоре рассмотрены современные представления о биохимических механизмах формирования окислительного стресса в адипоцитах при ожирении как одного из ключевых элементов нарушения их метаболизма, запускающего формирование системной инсулинорезистентности.

Ключевые слова: адипоцит, окислительный стресс, резистентность к инсулину, диабет

DOI: 10.18097/PBMC20166201014

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хроническая патология, которая расценивается экспертами Всемирной организации здравоохранения как эпидемия в связи с высокими темпами ежегодного прироста числа лиц с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 среди населения не только экономически развитых государств, но уже и стран “третьего мира”. Таким образом, ожирение превратилось в одну из глобальных медико-социальных проблем современности [1-6]. Формирующийся на основе ожирения метаболический синдром (МС) включает сахарный диабет 2 типа (СД2), сопровождается возникновением и усугублением тяжести артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Ожирение способствует также появлению некоторых видов злокачественных новообразований, неалкогольной жировой болезни печени и может вызвать дисфункции репродуктивной системы [4, 7-9].

Алиментарное ожирение является результатом сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью индивида к ожирению, особенностями его пищевого поведения (полифагия и гиперфагия) и конкретными условиями жизни, среди которых решающим является хронический позитивный дисбаланс между количеством энергии, поступающей в организм с пищей, и интенсивностью её расхода в процессе жизнедеятельности. В первую очередь, этому способствуют малоподвижный образ жизни и преобладание в рационе легко усваиваемых углеводов при одновременном дефиците белка [10, 11].

Резистентность к инсулину при МС и СД2 – состояние, при котором у клеток организма отсутствует метаболический ответ на действие как эндогенного, так и экзогенного гормона. При этом не только прекращается транспорт глюкозы внутрь клетки, но и нарушается ход всех регулируемых инсулином метаболических процессов. Механизмы резистентности к инсулину и её проявления имеют тканеспецифичность, поскольку в норме в жировой ткани и скелетных мышцах инсулин стимулирует синтез липидов и ингибирует липолиз, в то время как в печени, гормон, с одной стороны, подавляет образование глюкозы (ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз) и, с другой стороны, стимулирует липогенез и синтез гликогена [12]. Кроме того, транспорт глюкозы в адипоциты и мышечные клетки опосредован транспортером глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) [13], в то время как в гепатоциты глюкоза из крови проникает путём пассивной диффузии с участием другого представителя семейства транспортеров глюкозы – ГЛЮТ-2 [14]. В отличие от ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2 постоянно присутствует в мембранах гепатоцитов, но его количество прямо зависит от концентраций инсулина и глюкозы в крови, хотя механизм регуляции процесса до конца не ясен [15]. После активации рецептора инсулина в плазматической мембране гепатоцитов формируется комплекс рецептор – ГЛЮТ-2, что происходит одновременно и независимо от реализации упомянутых выше эффектов инсулина на внутриклеточный метаболизм глюкозы [16]. Одним из проявлений резистентности к инсулину жировой ткани при ожирении и СД2 является хроническая стимуляция липолиза в адипоцитах; расщепление аккумулированного там триацилглицерола (ТАГ) приводит к стойкому увеличению концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) [17].

Сигнальный путь инсулина для адипоцитов и клеток мышц начинается с активации рецептора к инсулину, имеющего гетеротетрамерную структуру ($\alpha_2\beta_2$). Молекула гормона связывается с α-субъединицами рецептора, что приводит к автофосфорилированию специфических остатков тирозина в составе его β-субъединиц [18]. Активированный рецептор инсулина непосредственно

* - адресат для переписки

фосфорилирует молекулы субстратов инсулинового рецептора – insulin receptor substrates (IRS), среди которых IRS-1 и -2 наиболее значимы для транспорта глюкозы [19]. Фосфорилированные по остаткам тирозина молекулы IRS-1 и -2 становятся сайтом связывания с несколькими сигнальными молекулами, из числа которых наиболее значимой является фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K) – ключевой медиатор сигнала метаболического и митогенного эффектов инсулина. Благодаря активации PI3K происходит фосфорилирование её субстрата – PtdIns(4,5)P_2 (фосфатидилинозитол-4,5 бисфосфата) в позиции 3 инозитолового кольца с образованием PtdIns(3,4,5)P_3 (фосфатидилинозитол-3,4,5 трисфосфата) [18]. PtdIns(3,4,5)P_3 – вторичный посредник, аллостерический активатор 3-фосфоинозитид-зависимой киназы (PDK-1), с участием которой далее фосфорилируется серин/треониновая протеинкиназа B (Akt/ПКВ) по остатку сер-308. [20]. В результате этих событий, активированная протеинкиназа Akt/ПКВ переходит из цитоплазмы в клеточную мембрану. Одной из мишеней Akt/ПКВ является белок AS160, ответственный за перемещение и встраивание в клеточную мембрану молекул ГЛЮТ-4, находящихся исходно в составе цитоплазматических везикул. После встраивания ГЛЮТ-4 в мембрану начинается транспорт глюкозы в клетку путём облегчённой диффузии [21].

Известно, что уже на ранних этапах ожирения имеют место серьезные дисфункции адипоцитов [22]. Одним из существенных патогенетических факторов дисфункций является окислительный стресс, который развивается вследствие нарушения ряда внутриклеточных метаболических процессов, вызванных нарастающей гипергликемией [23]. Ниже детально рассмотрены явления, на основании которых избыток оксидантов, изначально продуцируемых растущей массой жировой ткани, стимулирует чувствительные к окислительному стрессу сигнальные пути, которые опосредованы транскрипционным фактором NF-κB и киназами JNK и p38-MAPK, а также активирует ряд протеинкиназ (ПКВ, ПКС и др.). Под их влиянием усиливается фосфорилирование остатков серина/треонина в молекулах IRS, что существенно затрудняет проведение сигнала от рецептора инсулина к содержащим ГЛЮТ-4 везикулам в цитоплазме адипоцитов, а затем и скелетных мышц. В итоге ГЛЮТ-4 теряет способность встраиваться в цитоплазматическую мембрану, несмотря на присутствие инсулина в крови.

1. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ – ИНДУКТОР ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Хроническая гипергликемия – ведущий фактор возникновения системной резистентности к инсулину, СД 2 типа и МС. Именно гипергликемия, при которой концентрация глюкозы в крови человека натощак превышает значение 6,1 ммоль/л, посредством нескольких механизмов индуцирует окислительный стресс: первоначально в адипоцитах больного ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2), который вскоре приобретает системный характер [22]. Исследования последних лет показали, что окислительный стресс – один из ранних и значимых факторов, приводящих к дисфункциям преимущественно висцерального жира, масса которого нарастает за счёт гипертрофии адипоцитов [23]. Это первичное звено в патогенезе системной резистентности к инсулину, формирующейся сначала в жировой ткани, а затем в скелетных мышцах и печени [24]. Выраженность системного окислительного стресса позитивно коррелирует с величиной ИМТ [25, 26].

Уже на ранней стадии заболевания (в так называемом состоянии предожирения), зачастую ещё до достижения ИМТ величины, соответствующей I степени ожирения (ИМТ < 30 кг/м^2), в клетках жировой ткани формируются два тесно взаимосвязанных вида стресса: метаболический и окислительный [27].

Появление в адипоците избыточного количества активных форм кислорода (АФК), характерное для состояния окислительного стресса, запускает несколько сигнальных путей. Под их влиянием начинается усиленная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами [28], которые инфильтрируют увеличивающуюся в своей массе жировую ткань, что в конечном итоге обусловливает формирование системного хронического воспаления в организме больного ожирением [29]. Кроме того, окислительный стресс активирует дифференцировку преадипоцитов и стимулирует гипертрофию зрелых жировых клеток [30-32]. Далее, окислительный стресс и воспаление взаимоусиливаются, формируя порочный круг [33-35].

Гипергликемия, наряду с усилением потока НЭЖК в клетки, обусловленного гиперлипидемией, является специфическим для ожирения механизмом формирования окислительного стресса [36]. Так, известно, что степень пероксидации липидов мембран эритроцитов *in vitro* пропорциональна концентрации глюкозы в среде инкубации [37] и концентрации глюкозы в крови *in vivo*, что сопряжено с нарастанием содержания гликированного гемоглобина у пациентов с диабетом [38]. У крыс со стрептозотоциновом диабетом активность процессов пероксидации липидов можно снизить, нормализуя концентрацию глюкозы крови инъекциями инсулина [39].

Усиление продукции АФК в аккумулированном жире приводит далее к индукции окислительного стресса в кровеносном русле, что способствует распространению окислительного стресса на “отдалённые” от жирового депо органы: печень, скелетные мышцы и стенку аорты [30]. Это мнение базируется на результатах исследований, показавших, что в аккумулированном жире мышей с ожирением в первую очередь происходила экспрессия субъединиц NADPH-оксидазы и данная оксидаза адипоцитов находится в активированном состоянии [40]. Результаты таких наблюдений хорошо согласуются с данными, согласно которым продукты пероксидации липидов, такие как *транс*-4-окси-2-ноненаль и малоновый диальдегид,

являются хемоаттрактантами для моноцитов и макрофагов [41]. Таким образом, усиление процессов пероксидации липидов в аккумулированном жире способствует привлечению и инфильтрации макрофагами жировой ткани при ожирении, активно способствуя запуску реакций воспаления [30].

2. МЕХАНИЗМЫ УСИЛЕНИЯ ПРОДУКЦИИ АФК И ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Полагают, что индуцированный гипергликемией окислительный стресс, реализуется как в результате прямой активации реакций образования АФК, так и вследствие нарушения редокс-гомеостаза клетки. При уже сформировавшемся сахарном диабете гипергликемия – фактор усугубления окислительного стресса благодаря дальнейшей стимуляции пероксидации липидов мембран [18, 38, 39]. Можно выделить несколько механизмов индукции окислительного стресса, обусловленных хронической гипергликемией.

2.1. Активация полиолового пути (polyol pathway)

В норме с помощью этого метаболического пути происходит NADPH-зависимое восстановление глюкозы до сорбитола с участием альдозоредуктазы. Далее, сорбитол окисляется до фруктозы с участием сорбитолдегидрогеназы, при этом NAD^+ восстанавливается до NADH. Считается, что основная функция альдозоредуктазы – восстановление токсичных альдегидов, образуемых с участием АФК или других молекул, до нетоксичного спирта [42]. В норме альдозоредуктаза имеет низкое сродство к глюкозе, благодаря чему незначительное количество глюкозы превращается в сорбитол по этому пути. При гипергликемии активность альдозоредуктазы увеличивается, и продукция сорбитола приводит к существенному снижению концентрации NADH в клетках [42]. Клетка содержит несколько редокс пар, которые и стабилизируют клеточный редокс-гомеостаз: $NADP^+$/NADPH, глутатион (GSSG/2GSH), цистеин ($Cys(SH)_2$/CysSS) и тиоредоксин ($TrxSS/Trx(SH)_2$. Восстановительный потенциал пары $NADP^+$/NADPH обеспечивает синтез глутатиона [43]. Пара GSSG/2GSH – образует главный редокс буфер в клетке, присутствует во всех её компартментах, и именно эта пара определяет редокс-потенциал всей клетки [44]. NADH является кофактором синтеза восстановленного глутатиона (GSH) – важнейшего внутриклеточного антиоксиданта [44-47]. Кроме того, увеличение содержания сорбитола и его превращение во фруктозу снижает отношение $NADH/NAD^+$, что приводит к активации протеинкиназы С (ПКС) и ингибированию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [46, 47]. Таким образом, увеличение потока глюкозы по полиоловому пути при гипергликемии не приводит непосредственно к усилению продукции АФК, но способствует сдвигу редокс-баланса внутриклеточного пространства, в результате чего его восстановительный потенциал уменьшается [18, 37, 39].

2.2. Увеличение образования конечных продуктов гликирования (advanced glycated end products - AGE)

Процесс неферментативного гликирования белков начинается с взаимодействия альдегидных или кетогрупп восстановленных сахаров со свободными аминогруппами белков и образования Шиффовых оснований [46-50], из которых затем образуются продукты Амадори (более стабильные кетоамины). Продукты Амадори могут непосредственно превращаться в AGE или в результате автоокисления – в активные карбонильные интермедиаты (АКИ). Глюкоза также способна автоокисляться с образованием АКИ. Глиоксаль и метилглиоксаль – два основных АКИ в организме человека и животных. АКИ могут подвергаться серии химических превращений также с образованием AGE [49, 50]. AGE влияют на жизнедеятельность клеток, связываясь с рецепторами клеточной поверхности (RAGE), являющиеся также рецепторами для ряда провоспалительных молекул. RAGE экспрессируются во многих тканях и активируются при ряде заболеваний [49]. Основной результат взаимодействия RAGE со своим лигандом – усиление продукции внутри клетки АФК в результате активации NADPH-оксидазы. АФК способны непосредственно стимулировать Ras-MAPK сигнальный путь, приводящий к активации транскрипционного фактора NF-κB [46, 49]. Активация NF-κB приводит к экспрессии нескольких генов, одним из продуктов которых является сам рецептор RAGE [49].

2.3. Подавление активности антиоксидантных ферментов в результате их гликирования

Оба типа сахарного диабета связаны со снижением содержания в клетке антиоксидантов, прежде всего, восстановленного глутатиона (GSH) и витаминов С и Е [37, 51]. Гликирование белков при гипергликемии затрагивает и антиоксидантные ферменты, что вызывает подавление их ферментативной активности, способствует окислительному стрессу и прогрессированию уже сформировавшегося диабета. Гликирование Cu,Zn супероксиддисмутазы (СОД) [52], эстеразы [53] и тиоредоксина [54] приводит к их ингибированию. Гликирование белков вызывает не только подавление системы антиоксидантных ферментов, но также повреждает функции других белков, что лежит в основе нарушения функционирования клеток при диабете. Так, гликирование тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor) [55] и коллагена способствует формированию типичных осложнений диабета, в основе которых лежит нарушение структуры и функций сосудистой стенки [56]. Подавление активности антиоксидантных ферментов в результате гликирования – одна из основных причин формирования и усугубления окисленного статуса в клетке при сахарном диабете.

2.4. Активация ДАГ-ПКС-сигнального пути

В результате запуска этого пути происходит как прямая, так и опосредованная стимуляция образовании АФК [39, 45]. Семейство ПКС

содержит несколько изоформ, многие из которых могут активироваться вторичным посредником диацилглицеролом (ДАГ). При гипергликемии внутри клетки нарастает содержание интермедиата гликолиза дигидроксиацетонфосфата. Он далее восстанавливается в глицерол-3-фосфат, что способствует усилению синтеза ДАГ *de novo*. Гипергликемия способна также активировать ПКС опосредованно – путём связывание AGE со своим рецептором на клеточной поверхности [45]. Так, при гипергликемии ПКС-α активирует NADPH-оксидазу, причем этот эффект можно отменить с помощью α-токоферола [57]. При гипергликемии ПКС-α и ПКС-δ также активируют NADPH-оксидазу, что индуцирует экспрессию толл-подобных рецепторов (TLR-2 и TLR-4) [58]. Эти события способствуют формированию окисленного состояния внутриклеточного пространства. Кроме того, активация ПКС приводит к подавлению продукции вазодилататора NO, благодаря ингибированию активности эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, активированная ПКС непосредственно участвует в сдвиге редокс-статуса клетки как в результате активации транскрипционного фактора NF-κB, так и различных ассоциированных с мембраной NADPH-оксидаз, что, в конечном итоге, усиливает продукцию АФК [46].

3. ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИЗБЫТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА АФК

Обобщая представленные выше данные литературы, можно выделить два основных источника АФК в клетках, избыточная продукция которых имеет непосредственное отношение к этиопатогенезу резистентности к инсулину: повышение образования H_2O_2 в дыхательной цепи митохондрий и избыточная активация NADPH-оксидазы [22].

3.1. Образование перекисда водорода в дыхательной цепи митохондрий

Избыточное образование H_2O_2 митохондриями является существенным фактором этиопатогенеза резистентности к инсулину [59]. В физиологических условиях H_2O_2 в цитоплазме может производить ограниченный по величине и строго локальный сдвиг редокс-статус клетки путём воздействия на тиоловые группы редокс-чувствительных белков и тем самым участвовать в регулировании клеточного редокс-статуса, что необходимо для сохранения клеточного гомеостаза [43]. Эти факты находятся в соответствии с современной концепцией биологии редокс-систем, согласно которой редокс-сигнализация осуществляется в условиях ниже того порога локальной концентрации H_2O_2 (не превышающего 1 мкМ), за пределами которого развивается окислительный стресс [60-62].

Даже в норме скорость продукции H_2O_2 митохондриями выше при окислении НЭЖК, чем углеводов [63, 64]. В условиях перегрузки клетки энергетическими субстратами (метаболический стресс), что имеет место вследствие высокой концентрации глюкозы и НЭЖК в крови при ожирении, в электрон-транспортную цепь митохондрий устремляется увеличенный поток доноров электронов (NADH и $FADH_2$). В результате этого величина трансмембранного протонного градиента достигает критического значения, что приводит к торможению транспорта электронов на уровне комплекса III дыхательной цепи и обращению потока электронов к коэнзиму Q (КоQ). Последний отдаёт электроны на молекулярный кислород и в результате одноэлектронного восстановления кислорода образуется избыточное количество супероксидного анион-радикала кислорода ($O_2^{\bullet}$) и далее – H_2O_2 [46, 65]. Обусловленные гипергликемией формирование окислительного стресса и усиление гликирования белков также являются движущей силой формировании осложнений СД2. Его патофизиологию следует рассматривать как результат этих двух метаболических нарушений, лежащих в основе главных симптомов нарушений обмена глюкозы при данной патологии: гипергликемии, обязательно наблюдаемую (в отличии от здоровых индивидов) при голодании больных диабетом, постпрандиальной гипергликемии и резких флуктуаций концентрации глюкозы в крови в течение дня [66].

Параллельно с усилением продукции АФК митохондриями развивается нарушение их биоэнергетических функций, во многом порождаемое окислительным стрессом. Имеется достаточно данных об участии дисфункций митохондрий в развитии резистентности к инсулину при СД2 [67-69].

4.2. NADPH-оксидаза

Гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не только является одним из этиологических факторов артериальной гипертензии, но и тесно связана с формированием при ожирении резистентности к инсулину жировой ткани, скелетных мышц и печени, а также с возникновением СД2 [40, 70, 71]. Гипергликемия является одним из признанных активаторов РАС в различных тканях животных и человека [72-74]. Ангиотензин II (ANG II) – важнейший элемент РАС – связывается с рецептором клеточной поверхности ANG II типа 1 (AT1R), что приводит к активации NADPH-оксидазы, которая продуцирует супероксидный анион-радикал в ходе одноэлектронного восстановления кислорода и окисления NADPH [75]. Активированная NADPH-оксидаза – главный источник избытка АФК во многих типах клеток [76, 77].

Ожирение у животных и человека всегда связано с повышением активности принадлежащей адипоцитам РАС [78]. При этом активация РАС в составе висцеральной жировой ткани выражена в большей степени, чем в подкожной [79]. Доказательство роли супероксидного анион-радикала кислорода, продуцируемого NADPH-оксидазой в рамках ANG II-индуцируемой резистентности к инсулину, получено в исследовании, результаты которого показали, что эффект ANG II, выражавшийся в нарушении сигнализации инсулином и транслокации ГЛЮТ-4, может быть отменён

апоцинином – ингибитором NADPH-оксидазы [80]. Установлено, что в жировой ткани мышей с ожирением активность NADPH-оксидазы специфически повышена, что всегда сочетается с повреждением антиоксидантной системы: снижением экспрессии Cu,Zn-СОД, глутатионпероксидазы и каталазы [30, 40, 81]. Кроме того, в ряде работ, проведенных на культуре адипоцитов 3T3-L1, было установлено, что повышение концентрации НЭЖК в жировой ткани также способствует увеличению активности NADPH-оксидазы [30, 82].

4. СТРЕСС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ

Избыточное количество АФК воздействует на ряд молекул, опосредующих внутриклеточный сигнальный каскад инсулина, что лежит в основе формирования резистентности инсулин-зависимых клеток к действию этого гормона, приводя к множественным нарушениям метаболизма [36].

4.1. p38 MAPK – сигнальный путь

Одним из ведущих механизмов формирования резистентности к инсулину в адипоцитах и скелетных мышцах является активация p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) – сигнального пути под действием избыточной продукции АФК и других оксидантов [83, 84]. p38 MAPK а также JNK (c-Jun N-terminal kinase) и ERK (extracellular signal-regulated kinase), являются представителями семейства MAPK – митоген-стимулируемых серин-треониновых протеинкиназ, которые активируются в ответ на действие многих внеклеточных биологических и физических факторов, таких как АФК, воспалительные цитокины, агонисты сопряжённых с G-белком рецепторов, а также ультрафиолетовое излучение и ионизирующая радиация [83, 84]. Предполагаемый механизм повреждения сигнализации инсулином в результате активации этих серин-треониновых киназ состоит в усилении фосфорилирования остатков серина и треонина в составе IRS, что приводит к потере способности этих белков не только взаимодействовать с самим рецептором к инсулину, но также активировать другие молекулы этого сигнального пути, содержащие SH-2 (Src-homology-2) домены [18, 36, 85, 86].

4.2. Сериновая протеинкиназа c-Jun N-terminal kinase (JNK)

JNK – еще одна сериновая протеинкиназа семейства MAP киназ, также участвует в механизме формирования оксидант-индуцированной резистентности к инсулину в адипоцитах [87]. Одна из трёх изоформ этой киназы (JNK1) также может быть активирована АФК [87]. Установлено, что в тканях мышей с экспериментальным ожирением активность JNK всегда повышена по сравнению с нормой [88]. Нокаут генов, кодирующих JNK1, замедлял развитие ожирения у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, и улучшал чувствительность их тканей к инсулину [88].

4.3. Сериновая протеинкиназа IκB kinase β (IKKβ)

KKβ регулирует функцию транскрипционного фактора NF-κB. Сигнальный путь, опосредованный NF-κB, запускается в результате фосфорилирования ингибиторной субъединицы IκB с помощью активированной сериновой киназы IKKβ [87]. Одним из активаторов IKKβ являются АФК [87]. Избирательное ингибирование IKKβ приводит к улучшению чувствительности клеток к инсулину [89]. Фармакологическое или генетическое блокирование опосредованного NF-κB-сигнального пути противодействует развитию резистентности к инсулину под влиянием диеты с высоким содержанием жиров [89]. Установлено, что стресс-чувствительные киназы (NF-κB/IκB/IKKβ), активирующиеся при сдвиге редокс-статуса клетки в сторону большей окисленности, нарушают сигнализацию инсулином на уровне IRS-1 [90].

Избыток АФК может непосредственно активировать другие серин-треониновые киназы: ПКС, Akt/ПКВ, mTOR (mammalian target of rapamycin) и GSK-3 (киназа-3 гликогенсинтазы). Действуя синергично, эти активированные протеинкиназы снижают чувствительность клеток к инсулину путём селективного фосфорилирования остатков серина и треонина в молекулах IRS [18, 91].

Облегчённую диффузию глюкозы внутрь клеток, чувствительных к инсулину (адипоциты, миоциты и кардиомиоциты), осуществляет ГЛЮТ-4 [13]. В условиях окислительного стресса нарушается транскрипция генов, кодирующих ГЛЮТ-4. Так, воздействие H_2O_2 на культуру адипоцитов 3T3-L1 приводило к снижению содержания мРНК и белка ГЛЮТ-4. При этом происходило снижение поглощения глюкозы этими клетками, что свидетельствовало об их резистентности к инсулину [18]. Материал, изложенный в разделе 4, в обобщённом виде можно иллюстрировать схемой, которая представлена на рисунке 1. Избыточное фосфорилирование остатков серина/треонина в молекуле IRS приводит к потере способности этих белков не только взаимодействовать с самим рецептором к инсулину, но также активировать нижележащие сигнальные молекулы клетки. Будучи активированы в условиях окислительного стресса, эти протеинкиназы действуют синергично. В итоге ГЛЮТ-4 теряет способность встраиваться в плазматическую мембрану и транспорт глюкозы в клетки прекращается. Жировая, а затем и мышечная ткани, становятся резистентны к сигналу, исходящему от инсулина.

Суммируя данные, изложенные в работах [26, 30, 33, 35], можно представить следующую рабочую схему (рис. 2), иллюстрирующую ключевую роль окислительного стресса в жировой ткани, как первичного звена патогенеза системной резистентности к инсулину при ожирении.

Представленные в обзоре данные литературы согласуются с концепцией, согласно которой окислительный стресс, как один из элементов

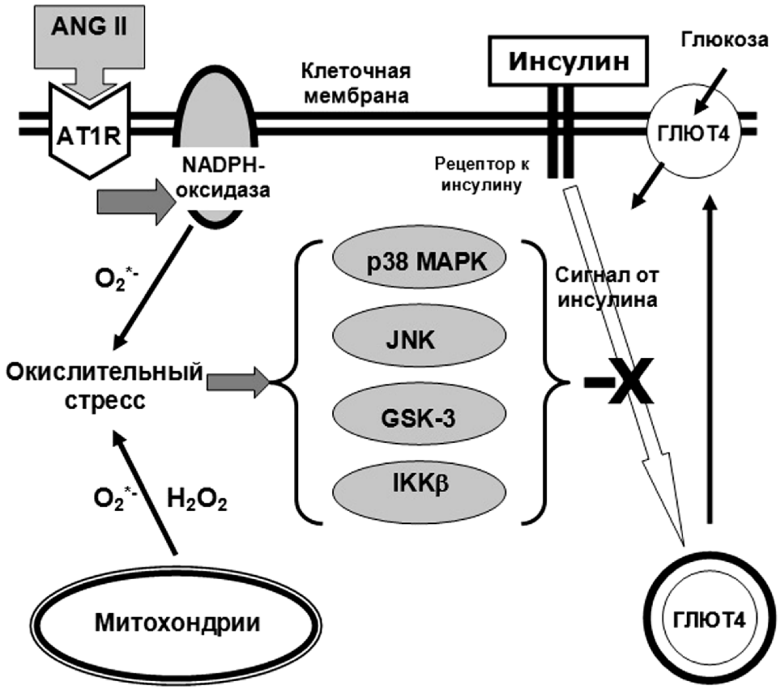

Рисунок 1. Активация чувствительных к окислительному стрессу протеинкиназ в механизме формирования резистентности адипоцитов и мышечных клеток к инсулину при ожирении.

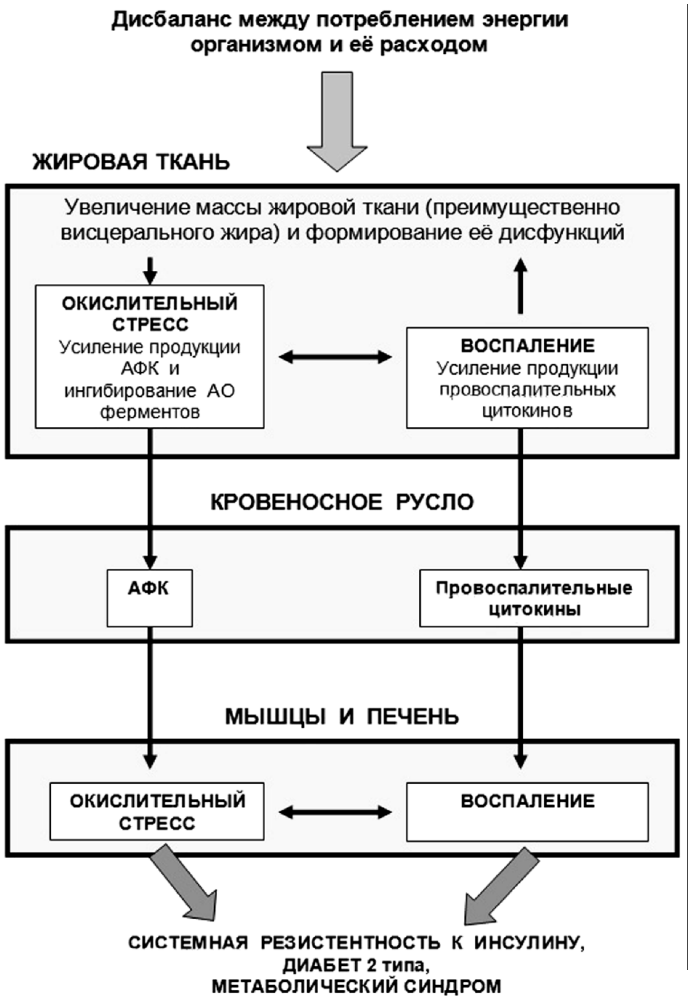

Рисунок 2. Рабочая схема, иллюстрирующая роль окислительного стресса в адипоцитах, как первичного звена в патогенезе системной резистентности к инсулину при ожирении.

нарушения метаболизма адипоцитов на ранних стадиях ожирения, является важным звеном в многофакторной этиологии резистентности к инсулину, первоначально формирующейся в жировой ткани, а затем – в скелетных мышцах и печени [92]. Основными поставщиками избытка АФК в адипоцитах являются активированная NADPH-оксидаза и нарушения функционирования дыхательная цепь митохондрий. Избыток оксидантов воздействует на стресс-активируемые киназы: p38-MAPK, JNK и IKK, с участием которых происходит нарушение проведения сигнала инсулина на внутриклеточном уровне.

С учётом этих данных, безусловно перспективным является совершенствование антиоксидантных препаратов в плане поиска методов повышения не только их биодоступности, но и целенаправленной доставки в митохондриальный компартмент клетки, что позволит как противодействовать формированию резистентности тканей к инсулину, так и более эффективно корригировать состояние больных сахарным диабетом 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Романцова Т.И.* (2011) Ожирение и метаболизм, №1, 5-19.
2. *Prentice A.M.* (2006) Int. J. Epidemiol., **35**, 93-99.
3. World Health Organization. Obesity. 2008 [Accessed October 22, 2009]. http://www.who.int/topics/obesity/en/
4. *Nguyen D.M., El-Serag H.B.* (2010) Gastroenterol. Clin. North. Am., **39**, 1-7.
5. *Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., Gortmaker S.* (2011) Lancet, **378**, 804-814.
6. *Kolb H., Mandrup-Poulsen T.* (2010) Diabetologia, **53**, 10-20.
7. *Демидова Т.Ю.* (2010) Сахарный дибет, №3, 111-116.
8. American College of Gastroenterology. Obesity and Digestive Disorders A Physician Reference. (2008) [Accessed November 9, 2008]. http://www.acg.gi.org/obesity/pdfs/ACG_Obesity_Physician_Reference.pdf
9. *Field A.E., Coakley E.H., Must A. et al.* (2001) Arch. Intern. Med., **161**, 1581-1586.
10. *Holsten J.E.* (2008) Public Health Nutr., **14**, 1-9.
11. *Andersen C.H., Andersen* G. (2009) Nutrition, **25**, 998-1003.
12. *Benito M.* (2011) Acta Physiol., **201**, 297-312.
13. *O'Brien R.M., Granner D.K.* (1996) Physiol. Rev., **76**, 1109-1161.
14. *Uldry M., Ibberson M., Hosokawa M., Thorens B.* (2002) FEBS Lett., **524**, 199-203.
15. *Shepherd P.R., Kahn B.B.* (1999) N. Engl. J. Med., **341**, 248-257.
16. *Eisenberg M.L., Maker A.V., Slezak L.A., Nathan J.D., Sritharan K.C., Jena B.P., Geibel J.P., Andersen D.K.* (2005) Cell. Physiol. Biochem., **15**, 51-58.
17. *Jensen M.D., Haymond M.W., Rizza R.A., Cryer P.E., Miles J.M.* (1998) J. Clin. Invest., **83**, 1168-1173.
18. *Bloch-Damti A., Bashan N.* (2005) Antioxid. Redox Signaling., **7**, 1553-1567.
19. *Saltiel A.R., Kahn C.R.* (2001) Nature, **414**, 799-806.
20. *Kleiman E., Carter G., Ghansah T., Patel N.A., Cooper D.R.* (2009) Biochem. Biophys. Res. Commun., **388**, 554-559.
21. *Sano H., Kane S., Sano E., Miinea C.P., Asara J.M., Lane W.S., Garner C.W., Lienhard G.E.* (2003) J. Biol. Chem., **278**, 14599-14602.
22. *Henriksen E.J., Diamond-Stanic M.K., Marchionne E.M.* (2011) Free Radic. Biol. Med., **51**, 993-999.
23. *Bays H., Ballantyne C.* (2006) Future Lipidol., **1**, 389-420.
24. *Bluher M.* (2009) Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **117**, 241-250.
25. *Keaney J.F., Larson M.G, Vasan R.S., Wilson P.W., Lipinska I., Corey D., Massaro J.M., Sutherland P., Vita J.A., Benjamin E.J.* (2003) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **23**, 434-439.
26. *Olusi S.O.* (2002) Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., **26**, 1159-1164.
27. *Rudich A., Kanety H., Bashan N.* (2007) Trends Endocrinol. Metab., **18**, 291-299.
28. *Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. et al.* (2007) J. Clin. Endocrinol. Metab., **92**, 2240-2247.
29. *Bluher M.* (2008) Pediatr. Endocrinol. Rev., **6**, 24-31.
30. *Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I.* (2004) J. Clin. Invest., **114**, 1752-1761.
31. *Lee H., Lee Y.J., Choi H., Ko E.H., Kim J.W.* (2009) J. Biol. Chem., **284**, 10601-10609.
32. *Higuchi M., Dusting G.J., Peshavariya H., Jiang F., Hsiao S.T., Chan E.C., Liu G.S.* (2013) Stem. Cells Dev., **22**, 878-888.
33. *Wisse B.E., Kim F., Schwartz M.W.* (2007) Science, **318**, 928-929.
34. *Rains J.L., Jain S.K.* (2011) Free Radic. Biol. Med., **50**, 567-575.
35. *Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J.A.* (2012) J. Physiol. Biochem., **68**, 701-711.
36. *Evans J.L., Maddux B.A., Goldfine I.D.* (2005) Antioxidants and Redox Signaling, **7**, 1040-1052.
37. *Jain S.K.* (1989) J. Biol. Chem., **264**, 21340-21345.
38. *Jain S.K., McVie R., Duett J., Herbst J.* (1989) Diabetes, **38**, 1539-1543.
39. *Jain S.K., Levine S.N., Duett J., Hollier B.* (1990) Metabolism, **39**, 971-975.
40. *Inoguchi T., Nawata H.* (2005) Curr. Drug. Targets, **6**, 495-501.
41. *Curzio M., Esterbauer H., Poli G., Biasi F., Cecchini G., Di Mauro C. et al.* (1987) Int. J. Tissue React., **9**, 295-306.
42. *Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E.* (2008) Diabetes, **57**, 1446-1454.
43. *Schafer F.Q., Buettner G.R.* (2001) Free Radic. Biol. Med., **30**, 1191-1212.
44. *Hoffman A.* (2009) Free Radic. Biol. Med., **47**, 1093-1097.
45. *Ahmad F.K., Zhiheng H., King G.L.* (2005) Curr. Drug Targets, **6**, 487-494.
46. *Brownlee M.* (2001) Nature, **414**, 813-820.
47. *Srivastava S.K., Ramana K.V., Bhatnagar A.* (2005) Endocr. Rev., **26**, 380-392.
48. *Wright Jr. E., Scism-Bacon J.L., Glass L.C.* (2006) Int. J. Clin. Pract., **60**, 308-314.
49. *Basta G., Schmidt A.M., De Caterina R.* (2004) Cardiovasc. Res., **63**, 582-592.
50. *Sato T., Iwaki M., Shimogaito N., Xuegang W., Yamagishi S., Takeuchi M.* (2006) Curr. Mol. Med., **6**, 351-358.
51. *Jain S.K., Levine S.N., Duett J., Hollier B.* (1991) Diabetes, **40**, 1241-1244.
52. *Jung H.K.* (2003) Mol. Cells., **15**, 194-199.
53. *Sen S., Bose T., Roy A., Chakraborti A.* (2007) Mol. Cell. Biochem., **301**, 251-257.
54. *Yuan Y., Jiao X., Lau W.B., Wang Y., Christopher T.A., Lopez B.L., Ramachandra Rao S.P., Tao L., Ma X.-L.* (2010) Free Radic. Biol. Med., **49**, 332-338.
55. *Nass N., Vogel K., Hofmann B., Presek P., Silber R.-E., Simm A.* (2010) Int. J. Biochem. Cell Biol., **42**, 749-754.

56. *Goh S.-Y., Cooper M.E.* (2008) J. Clin. Endocrinol. Metab., **93**, 1143-1152.
57. *Venugopal S.K., Devaraj S., Yang T., Jialal I.* (2002) Diabetes, **51**, 3049-3054.
58. *Dasu M.R., Devaraj S., Zhao L., Hwang D.H., Jialal I.* (2008) Diabetes, **57**, 3090-3098.
59. *Stone J.R., Yang S.* (2006) Antioxid. Redox Signaling, **8**, 243-270.
60. *Droge W.* (2002) Physiol. Rev., **82**, 47-95.
61. *Jones D.P.* (2006) Chem. Biol. Interact., **163**, 38-53.
62. *Jones D.P.* (2008) Am. J. Physiol. Cell Physiol*,* **295**, C849-C868.
63. *Anderson E.J., Yamazaki H., Neufer P.D.* (2007) J. Biol. Chem., **282**, 31257-31266.
64. *St-Pierre J., Buckingham J.A., Roebuck S.J., Brand M.D.* (2002) J. Biol. Chem., **277**, 44784-44790.
65. *Brownlee M.* (2005) Diabetes, **54**, 1615-1625.
66. *Monnier L., Colette C*. (2008) Diabetes Care, **31**, S150-S154.
67. *Pieczenik S.R., Neustadt J.* (2007) Exp. Mol. Pathol., **83**, 84-92.
68. *Kim F., Pham M., Maloney E., Rizzo N.O., Morton G.J., Wisse B.E., Kirk E.A., Chait A., Schwartz M.W.* (2008) Arterio Thromb. Vasc. Biol., **28**, 1982-1988.
69. *Turner N., Heilbronn L.K.* (2008) Trends Endocrinol. Metab., **19**, 324-330.
70. *Dietze G.J., Henriksen E.J.* (2008) J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst., **9**, 75-88.
71. *Henriksen E.J.* (2007) Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., **293**, R974-R980.
72. *Singh V.P., Le B., Bhat V.B., Baker K.M., Kumar R.* (2007) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **293**, H939-H948.
73. *Singh V.P., Le B., Khode R., Baker K.M., Kumar R.* (2008) Diabetes, **57**, 3297-3306.
74. *Mima A., Hiraoka-Yamomoto J., Li Q., Kitada M., Li C., Geraldes P. et al.* (2012) Diabetes, **61**, 2967-2979.
75. *Skov J., Persson F., Frøkiær J., Christiansen J.S.* (2014) Diabetes, **5**, 7.
76. *Oliveira H.R., Verlengia R., Carvalho C.R., Britto L.R., Curi R., Carpinelli A.R*. (2003) Diabetes*,* **52**, 1457-1463.
77. *Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M.* (2000) Circ. Res, **86**, 494-501.
78. *Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N.* (2012) Obes. Rev., **13**, 136-149.
79. *Giacchetti G., Faloia E., Mariniello B., Sardu C., Gatti C., Camilloni M.A. et al.* (2002) Am. J. Hypertens., **15**, 381-388.
80. *Wei Y., Sowers J.R., Nistala R., Gong H., Uptergrove G.M., Clark S.E., Morris E.M., Szary N., Manrique C., Stump C.S.* (2006) J. Biol. Chem., **281**, 35137-35146.
81. *Bedard K., Krause K.-H.* (2007) Physiol. Rev., **87**, 245-313.
82. *Inoguchi T., Li P., Umeda F., Yan Yu H., Kakimoto M., Imamura M., Aoki T., Etoh T., Hashimoto T., Naruse M., Sano H., Utsumi H., Nawata H.* (2000) Diabetes, **49**, 1939-1945.
83. *Diamond-Stanic M.K., Marchionne E.M., Teachey M.K., Durazo D.E., Kim J.S, Henriksen EJ* (2011) Biochem. Biophys. Res. Commun., **405**, 439-444.
84. *Vichaiwong K., Henriksen E.J., Toskulkao C., Prasannarong M., Bupha-Intr T., Saengsirisuwan V.* (2009) Free Radic. Biol. Med., **47**, 593-599.
85. *Frank G.D., Eguchi S., Motley E.D.* (2005) Antioxid. Redox Signaling, **7**, 1053-1061.
86. *Kim J.K.* (2006) Cell. Metab., **4**, 417-419.
87. *Solinas G., Karin M.* (2010) FASEB J., **4**, 2596-2611.
88. *Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Gorgun C.Z., Uysal K.T., Maeda K. et al.* (2002) Nature, **420**, 333-336.
89. *Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J., Hansen L., Li Z.W., Karin M. et al.* (2001) Science, **293**, 1673-1677.
90. *Sinha S., Perdomo G., Brown N.F., O'Doherty R.M.* (2004) J. Biol. Chem., **279**, 41294-41301.
91. *Talior I., Yarkoni M., Bashan N., Eldar-Finkelman H.* (2003) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **285**, E295-E302.
92. *Abel E.D., Peroni O., Kim J.K., Kim Y.B., Boss O., Hadro E., Minnemann T., Shulman G.I., Kahn B.B* (2001) Nature, **409**, 729-733.

Поступила: 31. 10. 2014.
Принята к печати: 05. 03. 2015.

OXIDATIVE STRESS IN ADIPOSE TISSUE AS A PRIMARY LINK IN PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE

D.I. Kuzmenko, S.N. Udintsev, T.K. Klimentyeva, V.Yu. Serebrov

Siberian State Medical University,
2 Moskowsky trakt, Tomsk, 634050 Russia; tel.: 8-(3822)-42-09-61; e-mail: dik51@mail.ru

Obesity is a leading risk factor of diabetes mellitus type 2, impairments of lipid metabolism and cardiovascular diseases. Dysfunctions of the accumulating weight of the visceral fat are primarily linked to pathogenesis of systemic insulin resistance. The review considers modern views about biochemical mechanisms underlying formation of oxidative stress in adipocytes at obesity, as one of key elements of impairments of their metabolism triggering formation of systemic insulin resistance.

Key words: adipocyte, oxidative stress, insulin resistance, diabetes