

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

*Зиятова Г.З.,
Хаджиметов А.А.*

*Ташкентский Государственный стоматологический институт,
кафедра медицинской и биологической химии,
г. Ташкент, Республика Узбекистан,
e-mail: gozalziyatova5@gmail.com,
тел: +998998459315*

***Аннотация:** Инсулинорезистентность представляет собой ключевое патофизиологическое звено в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и других хронических заболеваний. В последние годы возрастающее внимание исследователей привлекают роль хронического стресса и системного воспаления в формировании резистентности к инсулину. Хронический психоэмоциональный стресс активизирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатoadреналовую систему, что приводит к повышенной продукции кортизола и катехоламинов — гормонов, угнетающих чувствительность тканей к инсулину. Параллельно с этим, хроническое воспаление, сопровождающееся повышением уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, CRP), нарушает передачу сигнала инсулина через инсулиновые рецепторы, особенно в жировой и мышечной тканях. Таким образом, стресс и воспаление оказываются тесно взаимосвязанными механизмами, способствующими развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. Понимание этих механизмов открывает новые подходы к профилактике и лечению метаболических нарушений.*

***Ключевые слова:** экспериментально стресс ER, инсулин, макрофаг, жировая ткань, глюкоза, цитокины, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа.*

Хотя эктопическое накопление липидов в мышцах и печени вполне вероятно объясняет развитие резистентности к инсулину у субъектов с ожирением или дислипидемией, было также предложено несколько других гипотез для объяснения механизма, ответственного за резистентность к инсулину, вызванную ожирением.

Цель исследования: Определить вклад стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) и системного воспаления в развитие инсулинорезистентности
(3rd international scientific and practical conference)

при ожирении, а также оценить их влияние на ключевые сигнальные пути инсулина в печени и β -клетках поджелудочной железы на модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (HFD).

Материал и методы исследования: В исследовании использовали самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 6–8 недель, содержащихся в стандартных условиях с контролируемой температурой и 12-часовым световым циклом. Животные были разделены на следующие группы (n=8 в каждой группе):

1. Контрольная группа — стандартная диета;
2. Группа HFD — диета с высоким содержанием жиров (60% жира от общей калорийности);
3. Группа HFD + 4-фенилмасляная кислота (4-PBA, химический шаперон, ингибирующий стресс ЭР);
4. Группа HFD + INCB3344 (антагонист рецептора CCR2 для подавления воспаления);
5. Группа HFD + комбинация 4-PBA и INCB3344.

Результаты исследований и их обсуждение: В частности, было высказано предположение, что стресс ER лежит в основе резистентности к инсулину в β -клетках печени и поджелудочной железы. Известно, что стресс ER усиливается при ожирении [1]. При переедании печень должна производить избыток ферментов для переработки питательных веществ и усиления реакции развернутого белка (UPR) путем накопления развернутых белков в ЭР. Во время этого процесса рекрутирование регулируемого глюкозой белка 78 (GPR78, также известного как BiP) приводит к активации инозитола, требующего фермента-1 (IRE1 α), PKR-подобной ER-киназы (PERK) и активации фактора транскрипции 6 (ATF6).), которые ингибируют трансляцию белка, способствуют шаперонам ER и, таким образом, снижают уровни развернутого белка [2]. Экспериментально стресс ER, вызванный туникомицином, подавляет передачу сигналов инсулина посредством серинового фосфорилирования IRS-1 с помощью N-концевой киназы c-Jun (JNK). Кроме того, пероральное введение химических шаперонов, таких как 4-фенилмасляная кислота или конъюгированная с таурином урсодезоксихолевая кислота, которые облегчают стресс ER, улучшают передачу сигналов инсулина и восстанавливают чувствительность к инсулину у мышей *ob/ob* [3]. Как и в печени, повышенная потребность в секретиции инсулина вызывает стресс ER в β -клетках поджелудочной железы у людей и мышей с хроническим гипергликемическим диабетом, и это способствует развитию СД2 [2 , 3]. Специфический для β -клеток поджелудочной железы нокаут X-бок-связывающего белка-1 (XBP-1), ключевого фактора транскрипции при стрессе ER, приводил к гипергликемии и индуцированной диетой резистентности к инсулину в результате дисфункции β -

(3rd international scientific and practical conference)

клеток у мышей [1 , 4]. Таким образом, по-видимому, преждевременно делать вывод о том, что стресс ER напрямую индуцирует резистентность к инсулину, хотя некоторые аспекты стресса ER, по-видимому, регулируют метаболизм глюкозы и липидов, такие как липогенез, образование липидных капель и накопление липидов. Системная хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся изменением выработки цитокинов и активацией воспалительных сигнальных путей, активно исследуется с целью определить ее роль в резистентности к инсулину, связанной с ожирением [5]. Сообщалось, что связанные с воспалением цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF α), выделяются макрофагами, рекрутируемыми адипоцитами у людей и животных, страдающих ожирением и диабетом [6 , 7].

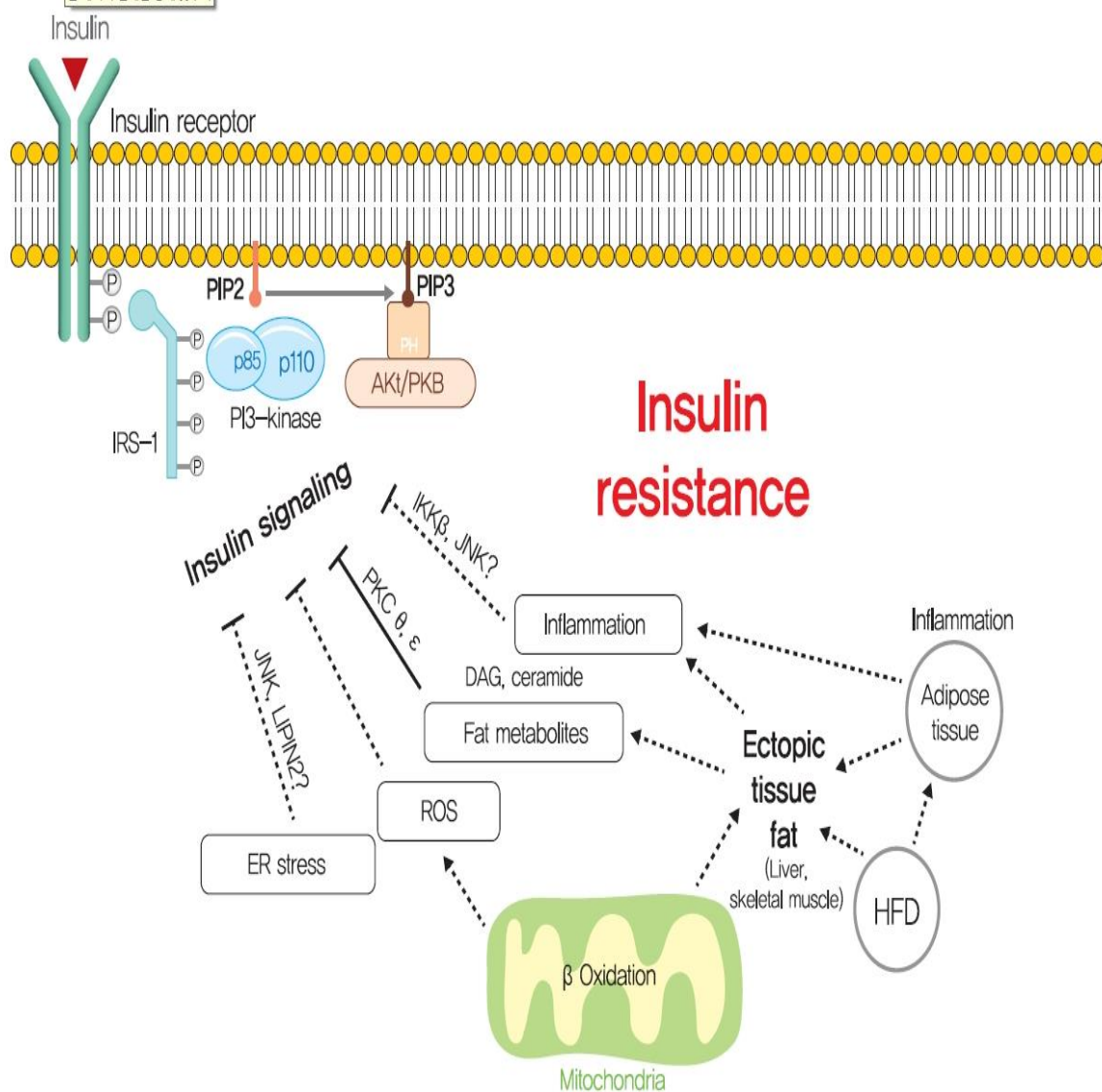


Рис. 5

Другие потенциальные механизмы инсулинорезистентности. Другие гипотезы, такие как стресс эндоплазматической сети (ЭР), активные формы кислорода (АФК) и воспаление, были предложены для объяснения механизма,

(3rd international scientific and practical conference)

ответственного за резистентность к инсулину, вызванную ожирением. PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PIP3 — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; ПКБ – протеинкиназа B; ИКК – ингибитор киназы ядерного фактора κ-B; JNK, c-Jun N-концевая киназа; ПКС, протеинкиназа C; LIPIN2 — фосфатазы фосфатидной кислоты; ДАГ, диацилглицерин; HFD, диета с высоким содержанием жиров.

Когда макрофаги рекрутируются жировой тканью из-за сверхэкспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1, хемокинового лиганда, также известного как CCL2), наблюдается печеночная резистентность к инсулину с повышенной экспрессией TNFα в жировой ткани, но без каких-либо изменений массы тела или ожирения. [8]. Кроме того, нокаут MCP1 защищает от резистентности к инсулину, индуцированной HFD [8]. Соответственно, нокаут CCR2 (рецептор MCP-1) и лечение INCB3344 (антагонистом CCR2) повышали чувствительность к инсулину и снижали рекрутирование макрофагов жировой тканью [9]. Считается, что роль TNFα в резистентности к инсулину опосредована JNK1, который фосфорилирует серин 307 IRS1 [10]. TNFα также активирует ингибитор киназы ядерного фактора κ-B (ИКК), а специфическая для печени или миелоидных клеток делеция ИКК защищает от печеночной резистентности к инсулину, улучшает передачу сигналов инсулина в печени и снижает экспрессию воспалительных цитокинов [11], что позволяет предположить, что ИКК может опосредовать роль TNFα в резистентности к инсулину. Эти исследования подтверждают роль воспаления, по крайней мере, участия TNFα и MCP1, в резистентности к инсулину.

Однако специфичный для печени нокаут эссенциального модулятора NF-κB (NEMO) привел к активации ИКК, снижению уровня глюкозы в плазме натощак и инсулина натощак, улучшению толерантности к глюкозе и усилению воспаления в печени [12]. Кроме того, сверхэкспрессия субъединицы p65 NF-κB в некоторой степени защищает от резистентности к инсулину, вызванной диетой, и улучшает чувствительность печени и периферических клеток к инсулину [13]. Более того, уровни воспалительных цитокинов в плазме, таких как TNFα и интерлейкин-6, не изменились у инсулинорезистентных детей с СД2 и были сходными у инсулинорезистентных пожилых людей по сравнению с инсулиночувствительными контрольными группами [14 , 15]. Эти исследования показывают, что хроническое воспаление не является основным причинным фактором резистентности к инсулину и что его недостаточно для нарушения системного метаболизма глюкозы. Таким образом, похоже, что хроническое воспаление косвенно усугубляет резистентность к инсулину и не должно считаться основной стратегической целью борьбы с инсулинорезистентностью и СД2. Необходимы строго контролируемые

(3rd international scientific and practical conference)

дополнительные исследования, чтобы лучше определить роль хронического воспаления в резистентности к инсулину и метаболизме глюкозы.

Список использованной литературы:

1. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457-61.
2. Okada T, Yoshida H, Akazawa R, Negishi M, Mori K. Distinct roles of activating transcription factor 6 (ATF6) and double-stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in transcription during the mammalian unfolded protein response. *Biochem J* 2002;366(Pt 2):585-94.
3. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006;313:1137-40.
4. Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:752-63.
5. Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, Marselli L, Masini M, Boggi U, et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2007;50:2486-94.
6. Lee AH, Heidtman K, Hotamisligil GS, Glimcher LH. Dual and opposing roles of the unfolded protein response regulated by IRE1alpha and XBP1 in proinsulin processing and insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8885-90.
7. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
10. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006;116:1494-505.
11. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115-24.
12. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000;275:9047-54.

(3rd international scientific and practical conference)

13. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-8.
14. Wunderlich FT, Luedde T, Singer S, Schmidt-Supprian M, Baumgartl J, Schirmacher P, et al. Hepatic NF-kappa B essential modulator deficiency prevents obesity-induced insulin resistance but synergizes with high-fat feeding in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1297-302.
15. Tang T, Zhang J, Yin J, Staszkiwicz J, Gawronska-Kozak B, Jung DY, et al. Uncoupling of inflammation and insulin resistance by NF-kappaB in transgenic mice through elevated energy expenditure. *J Biol Chem* 2010;285:4637-44
16. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
17. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-2.
18. Khadzhimetov A.A., Akhmadaliev N.N., Ziyatova G.Z. Modern Aspects of diagnostic Criteria for Insulin resistance syndrome //American Journal of medicine and Medical Sciences. -2024. - №14(9). –P.2376-2381.
19. Хаджиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н., Зиятова Г.З., Рустамова С.М. Оценка уровня маркеров липидного обмена и жировой ткани в развитии инсулинрезистентности //Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2024. -Выпуск 1 (6). – С. 63-70.