

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Жадько Ю.В., канд.біол.наук, доцент Кравченко Г.Б.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Інсулінорезистентність (ІР) – це недостатня біологічна відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній концентрації в крові. Розвиток ІР веде до нездатності клітин-мішеней реагувати на інсулін, в результаті чого розвиваються гіперліпідемія, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, цукровий діабет 2 типу (ЦД2) і метаболічний синдром (МС).

Метою цього дослідження було вивчення епідеміології синдрому ІР та аналіз даних літератури щодо можливих механізмів розвитку цього стану.

Епідеміологічна оцінка резистентності до інсуліну, як правило, вимірюється по відношенню до поширеності МС або ЦД2, який розвивається на протязі 5-20 років у пацієнтів з ІР. Наприклад, згідно з даними Центрів з контролю і профілактики захворювань (США), у близько 15-30% осіб з ІР протягом 5 років діагностують цукровий діабет II типу. Згідно даним Міжнародної федерації діабетологів (IDF) зараз хворими на ЦД2 є більш ніж 387 мільйонів та це число вірогідно збільшиться до 592 мільйонів до 2035 року.

Загальновідомо, що інсулін активує надходження глюкози в клітини скелетних м'язів і жирової тканини та печінки. Фосфорилування специфічного білка субстрату інсулінового рецептора (IRS) – IRS-1 призводить до збільшення спорідненості молекул транспортера глюкози (GLUT4) на зовнішній мембрані інсуліночутливих тканин, отже, призводить до збільшення поглинання глюкози з крові в цих тканинах. Внутрішньоклітинною основою ІР вважається порушення сигналізації від інсулінового рецептора, що роз'єднує дію інсуліну і відповідну реакцію клітин. Це роз'єднання відбувається на рівні IRS. Для інсулінорезистентних клітин характерне підвищене фосфорилування IRS за залишками серину. Воно перешкоджає тирозиновому фосфорилуванню IRS, потрібного для проведення сигналу від рецептора всередину клітини. На молекулярному рівні це порушує функцію трансдукції цього білка. По-перше, фосфорилування може порушити зв'язування одного з доменів IRS з мембраною, викликаючи дисоціацію IRS від рецептора або деградацію самого IRS. По-друге, фосфорилування всередині С-кінцевого домену порушує зв'язування IRS з ефекторами і передачу сигналу всередину клітини. Первинно інсулінорезистентною стає печінка. Накопичення ектопічних ліпідів в гепатоцитах стимулює швидкий розвиток патології в м'язах, після чого зміни поступово приходять в жирову тканину. Гіпоталамо-гіпофізарна система координує ці процеси і може брати участь в них з найперших етапів.

Таким чином, цілий ряд фізіологічних механізмів активують в клітині сигнальні каскади, які однаково замикаються на сериновому фосфорилуванні IRS. ІР-синдром призводить до розвитку МС, ЦД2 типу, гепатоцелюлярних і серцево-судинних патологій.