

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

Чікіткіна В. В., Кононенко Н. М.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

valentina.chikitkina@gmail.com

На цей час захворюваність на цукровий діабет (ЦД) набула характеру неінфекційної пандемії. Згідно з даними Міжнародної федерації діабету, у всьому світі на ЦД страждає близько 422 млн осіб. Ключовими ланками патогенезу ЦД 2 типу є інсулінорезистентність (ІР) та порушення функції β-клітин підшлункової залози, що перешкоджає регулюючому впливу інсуліну на метаболізм глюкози, білків та ліпідів.

Одним із основних чинників розвитку ЦД 2 типу є вісцеральне ожиріння, яке на фоні гіпертрофії, дисфункції жирової тканини та її запалення призводить до вторинної інсулінорезистентності (ІР). Надмірне накопичення вісцерального жиру може супроводжуватися асептичним запальним процесом в адипоцитах. Слід зазначити, що запальний процес може спостерігатися не тільки у вісцеральній, а й у підшкірній жировій клітковині, де спостерігаються порушення, подібні до змін у вісцеральній жировій тканині. Запалення, зумовлене ожирінням носить метаболічний характер, асоційоване з помірною гіперекспресією прозапальних медіаторів, супроводжується модифікацією структури метаболічних тканин, що сприяє інфільтрації імунними клітинами та є хронічним процесом.

При ожирінні структурні елементи жирової тканини перебувають у стані наростаючої гіпертрофії, відбувається клітинна інфільтрація, фіброз, зміни мікроциркуляції. Значне збільшення розмірів та гіперплазія адипоцитів при ожирінні супроводжуються вираженими змінами їх секреторної активності: дисбалансом секреції адипокінів, збільшенням секреції прозапальних цитокінів, вільних жирних кислот, активних форм кисню та інших метаболітів. В крові підвищується рівень неспецифічних маркерів запалення – С-реактивного білку, фібриногену, лейкоцитів.

Гіпертрофовані адипоцити є місцем скупчення великої кількості макрофагів, які є імунними продуцентами багатьох цитокінів, включаючи ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1).

Все це призводить до розвитку хронічного запалення, повільного прогресуючого, оксидативного стресу, дисфункції ендотелію та ін.

У зниженні чутливості до інсуліну у різних тканинах провідна роль належить різним механізмам. У адипоцитах переважає зниження щільності інсулінових рецепторів, у м'язовій тканині – зниження тирозинкіназної активності, що призводить до порушення поглинання глюкози, пригнічується антиліполітичний вплив інсуліну, зростає рівень вільних жирних кислот; значно активізуються глікогеноліз та глюконеогенез.

При ожирінні ІР характеризується порушенням передачі сигналу від рецептора інсуліну до його мішеней за механізмом негативного зворотного зв'язку у внутрішньоклітинних інсулінзалежних сигнальних каскадах. Інсуліновий каскад включає рецептор інсуліну, субстрат рецептора інсуліну (білок IRS), PI3-кіназний каскад і систему активації глюкозного транспортера GLUT-4. Протеїнкіназа Akt служить ключовою мішенню PI3-кіназного каскаду. Вона фосфорилує білок AS160 (Akt substrate of 160 kDa), який регулює вихід транспортера глюкози GLUT-4 на клітинну мембрану та транспорт глюкози у клітину. Тирозинове фосфорилування інсулінового рецептора та його субстрату IRS визначає активність інсулінового каскаду, а інсулінзалежне, сайт-специфічне фосфорилування Akt та AS160 – показник його активності.

Більшість індукованих ожирінням цитокінів знижують чутливість тканин до інсуліну шляхом активації ряду кіназ: NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells), IKK (inhibitor of κB kinase), JNK (c-jun N-terminal kinase). Зазначені кінази використовують IRS як один із субстратів, фосфорилуючи його за кількома сериновими залишками, переводячи в неактивний стан і перериваючи передачу сигналу по інсуліновому каскаду.

Зокрема, ФНП-α регулює вміст інсуліну в організмі та уповільнює проведення інсулінового сигналу шляхом активації серин-треонінкінази. Виявлено, що підвищення експресії гена ФНП-α в адипоцитах при ожирінні супроводжується підвищенням ступеня ІР. Прозапальний цитокін – ІЛ-6 сприяє вивільненню глюкози, стимулює розщеплення глікогену та знижує чутливість тканин до інсуліну. Доведено, що у печінкових та жирових клітинах ІЛ-6 сприяє розвитку ІР, а у м'язових клітинах він посилює ефекти інсуліну. Причому рівень ІЛ-6 вищий у пацієнтів з ожирінням та гіперглікемією порівняно з пацієнтами з нормоглікемією.

Поряд з цитокінами прозапальну дію мають також вільні жирні кислоти, рівень яких різко підвищений при ожирінні. Вільні жирні кислоти запускають той самий запальний каскад за участю NF-κB, IKK, JNK. У результаті в адипоцитах посилюється серинове фосфорилування IRS і інсуліновий каскад вимикається. Ожиріння супроводжується запаленням як у білій, так і у бурій жировій тканині. Під впливом α-ФНП, що виробляється макрофагами, знижуються термогенна активність бурої жирової тканини, захоплення глюкози бежевими та бурими адипоцитами, порушується їхня чутливість до норадреналіну.

Важливе значення у розвитку резистентності до інсуліну відіграють також гормони жирової тканини – адипокіни. На цей час відомо, що жирова тканина має ендокринну функцію і є місцем синтезу гормонів та біологічно активних пептидів (лептин, резистин, адипонектин та інш.).

Таким чином, розвиток запальної реакції неінфекційної природи у жировій тканині є одним із факторів формування ІР.