

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні є серйозною медико-соціальною проблемою. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет набув статусу неінфекційної епідемії XXI ст. Захворюваність на цукровий діабет щороку зростає. Згідно з офіційною статистикою, в Україні на сьогодні зареєстровано понад 1 млн хворих. Майже в 50% хворих на ЦД II типу патологія протягом тривалого часу залишається недиагностованою внаслідок її асимптоматичного перебігу.

Цукровий діабет супроводжується порушеннями вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, що призводить до патологічних змін у функціонуванні різних органів і систем та розвитку мікросудинних і кардіоваскулярних ускладнень. Значну увагу вчених привертають біохімічні і молекулярні механізми, що лежать в основі розвитку цієї патології. Сучасні дослідження спрямовані на більш раннє виявлення захворювання та підбір його адекватної комплексної терапії.

Основними ланками патогенезу цукрового діабету є порушення секреції інсуліну або периферійна резистентність до нього, підвищення синтезу глюкози в печінці, спадкова схильність, особливості харчування, які можуть призвести до різноспрямованих змін вуглеводного та жирового обміну організму [1]. Клінічно розрізняють форму ЦД I типу (інсулінзалежний), пов'язану з абсолютним дефіцитом інсуліну внаслідок недостатнього його утворення підшлунковою залозою, що призводить до стійкої гіперглікемії, та ЦД II типу (інсуліннезалежний), який зумовлений інсулінорезистентністю периферійних тканин і порушенням функцій β -клітин острівків Лангерганса підшлункової залози.

ЦД II типу становить 80% від загальної кількості хворих, більшість із яких має комплекс порушень процесів обміну речовин в організмі, потерпає від ожиріння, артеріальної гіпертонії та атеросклерозу. Такий стан визначають як метаболічний синдром. Ускладненнями зазначеної патології є такі серцево-судинні захворювання, як інфаркт й інсульт [2].

Інсулінорезистентність (ІНР) як основа патогенезу інсуліннезалежної форми діабету — це недостатня відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній кількості в крові. На сьогодні механізми ІНР вивчені недостатньо. У спеціальних дослідженнях показано, що за умов ІНР у периферійних тканинах поглинання глюкози знижується вдвічі, що може бути пов'язане зі зменшен-

© КОТ Лариса Іванівна. Кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник кафедри біохімії біологічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.
БОГДАНОВА Олена Вікторівна. Кандидат біологічних наук, науковий співробітник кафедри біохімії біологічного факультету цього ж університету.
ОСТАПЧЕНКО Людмила Іванівна. Доктор біологічних наук, професор кафедри біохімії біологічного факультету цього ж університету (Київ). 2008.

ням рецепторів до інсуліну та переносників глюкози [3]. ІНР м'язової тканини є найбільш раннім і, можливо, генетично зумовленим дефектом, який передуює гіперглікемії. Зниження синтезу глікогену в м'язах пов'язане з порушенням дії інсуліну в печінці, зменшенням синтезу глікогену, активацією процесів глікогенолізу та глюконеогенезу, що може призводити до підвищеної продукції глюкози. Порушення, які лежать в основі розвитку ІНР, можуть відбуватися на трьох рівнях: пререцепторному, рецепторному і пострецепторному [4].

У клінічних і експериментальних дослідженнях показано, що однією з причин значного прояву цукрового діабету є глюкозотоксичність (стан тривалої глікемії), що викликає десенситизацію β -клітин та зниження їхньої секреторної активності [5]. Це може бути пов'язане з порушеннями гліцерин-фосфатного шунту, активності фосфоліпази С, гідролізу мембранних фосфоінозитидів, підвищенням утворення в островках підшлункової залози простагландину E_2 , який може інгібувати секрецію інсуліну [5]. За таких умов спостерігаємо зменшення маси β -клітин, викликане накопиченням амілоїду в панкреатичних островках [6]. Унаслідок цього знижується або ж повністю зникає перша фаза секреції інсуліну, порушується перетворення проінсуліну в інсулін, розвивається інсулінопатія [7]. Порушення дії інсуліну в тканинах-мішенях, основними з яких є печінка, скелетні м'язи і жирова тканина, призводить до ряду патологічних змін, специфічних для конкретної тканини-мішені [8]. У нормі β -клітини компенсують зниження чутливості до інсуліну на рівні печінки і периферійних тканин, підвищуючи секрецію інсуліну. У печінці інсулін стимулює утворення глікогену, одночасно гальмуючи синтез глюкози і глікогеноліз. У скелетних м'язах інсулін опосередковує утилізацію глюкози [8]. У жировій тканині дія інсулі-

ну, окрім стимуляції утилізації глюкози, проявляється в інгібуванні ліполізу в адипоцитах [9].

Інсулін — низькомолекулярний білок (Мг близько 5800 кДа), який складається з двох поліпептидних ланцюгів (А і В), сполучених двома дисульфідними містками [10]. У нормі синтез інсуліну — це складний ферментативний процес, результатом якого є формування в β -клітинах зрілих гранул, що містять інсулін, С-пептид, проінсулін (1–2%), Zn^{2+} , Ca^{2+} і амінін. В апараті Гольджі проінсулін шляхом відщеплення С-пептиду за участю Са-залежних протеаз РС-2 і РС-3 перетворюється в інсулін. Са-залежний екзоцитоз є головним джерелом глюкозозалежного виділення інсуліну і С-пептиду [11]. Глюкоза викликає деполяризацію мембрани та надходження зовнішньоклітинного Ca^{2+} всередину β -клітини, а також стимулює утворення FI_3 , який мобілізує Ca^{2+} із внутрішньоклітинних резервів у ендоплазматичному ретикулумі та блокує вивільнення Ca^{2+} з цитоплазми. Швидке наростання рівня іонів Ca^{2+} в β -клітині стимулює виникнення першої фази секреції інсуліну [12]. Для дозрівання молекули інсуліну необхідно 1–2 доби. Існує інший шлях, коли в кров замість інсуліну надходить його попередник — проінсулін. Швидкість метаболізму проінсуліну значно нижча, ніж інсуліну, крім того, проінсулін має низьку афінність до інсулінового рецептора [13]. У хворих на ЦД II типу в крові натщесерце міститься близько 50% проінсуліну. Однак біологічна роль проінсуліну в організмі, як і роль С-пептиду, залишаються недостатньо визначеними. Припускають, що інфузії малих доз рекомбінантного С-пептиду можуть покращувати мікроциркуляцію в м'язах, функцію нирок, однак механізми цього процесу невідомі [7]. Не досліджено також роль цинку. Установлено, що майже весь цинк в островках Лангерганса міститься в гранулах

β -клітин і вивільнюється в період секреції інсуліну [14].

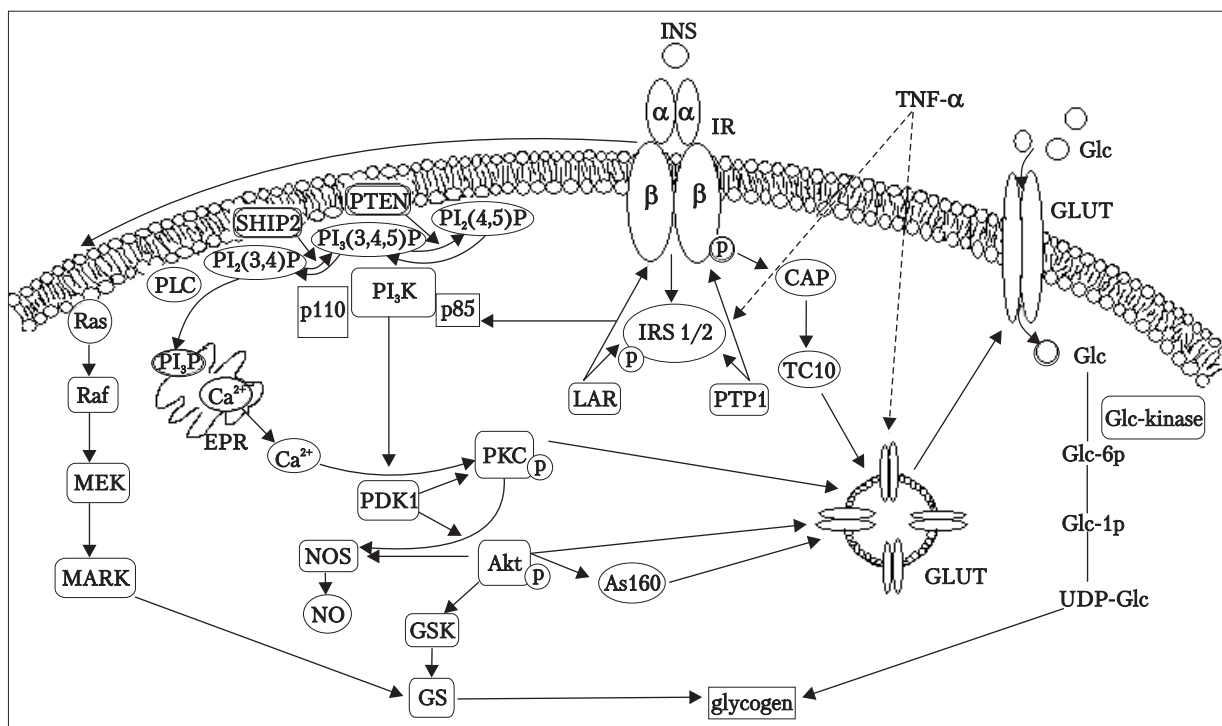
Свою біологічну дію на рівні клітини інсулін здійснює через відповідний рецептор. Інсуліновий рецептор — це складний глікопротеїн, який складається з двох α - та двох β -субодиниць, сполучених дисульфідними зв'язками. α -субодиниця розташована на зовнішній поверхні клітинної мембрани і містить домен зв'язування інсуліну. β -субодиниця є трансмембранним білком і володіє тирозинкіназною активністю, яка не проявляється за відсутності зв'язування молекули інсуліну [15]. У процес взаємодії інсуліну з його рецептором залучено лише 10% рецепторів, інші перебувають у «вільному» стані. За патологічних умов, окрім зменшення кількості інсулінових рецепторів на поверхні клітини, можливі різноманітні порушення їх інтерналізації [16]. Приєднання молекули інсуліну до центру зв'язування α -субодиниці призводить до активації тирозинкінази та автофосфорилування β -субодиниці рецептора інсуліну по декількох тирозинових залишках [16]. Унаслідок цього змінюється субстратна специфічність фермента і він набуває здатності фосфорилувати субстрати інсулінового рецептора: SIR-1, SIR-2, а також деякі білки родини STAT, індукуючи, таким чином, наступні ланки внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції [17].

За нормальних умов тирозинкіназна активність у клітинах печінки та м'язів зростає пропорційно до рівня глюкози в діапазоні фізіологічної концентрації інсуліну в плазмі, тоді як у хворих на цукровий діабет тирозинкіназна активність знижена на 50% і більше [3].

Окрім рецепторних, існує велика кількість пострецепторних механізмів, які залучені в розвиток інсулінорезистентності та діабету. Після ініціації передачі гормонального сигналу та фосфорилування рецептора інсуліну відбувається активація і

транслокація переносників глюкози (GLUT), які розташовані на внутрішній поверхні клітинної мембрани та забезпечують транспортування глюкози всередину клітини [18]. Виділяють 2 класи глюкозних переносників: I — Na^+ -копереносники, які здійснюють перенесення глюкози проти градієнта концентрації, і II — полегшені переносники, що переносять глюкозу шляхом посилення механізмів пасивного транспорту. Останні п'ять років переносники глюкози є предметом інтенсивних досліджень. Описано 5 типів переносників глюкози, серед яких GLUT-1 (еритроцитарний тип) — експресований у багатьох тканинах і клітинах: еритроцитах, адипоцитах, плаценті, нирках, товстому кишечнику; GLUT-2, який забезпечує транспортування глюкози до клітин печінки, β -клітин та частково до епітеліальних клітин тонкого кишечника і нирок; GLUT-3 (мозковий тип) відповідає за транспортування глюкози в нейронах [18, 19]. Дефекти GLUT-2 можуть бути причиною зниження стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Під час діабету спостерігаємо зниження вмісту GLUT-2 [19]. Найважливішим виявляється GLUT-4, який відповідає за інсулінстимульоване поглинання глюкози в скелетних м'язах, м'язах серця і жировій тканині [20]. Глікозилювання або пригнічення транслокації GLUT-4 супроводжується інсулінорезистентністю тканин. GLUT-5 (кишковий тип) міститься в апікальній мембрані клітин тонкого кишечника, скелетних м'язах, жировій тканині, однак має значно нижчу афінність до глюкози і здебільшого є переносником фруктози [21].

Глюкоза, яка надійшла у внутрішньоклітинний простір за допомогою глюкозних переносників (переважно GLUT-4), за участю ферменту глюкокінази перетворюється в глюкозо-6-фосфат, що використовується для синтезу глікогену. При гіперглікемії збільшується перетворення глюко-



Метаболічні ефекти активації інсулінового рецептора

Скорочення: INS – інсулін; IR – інсуліновий рецептор; IRS – субстрат інсулінового рецептора; Glc – глюкоза; GLUT – переносник глюкози; Glc-kinase – глюкокіназа; PI_3K – фосфатидилінозитол 3-кіназа; PI_2P – фосфатидилінозитол 2-фосфат; PI_3P – фосфатидилінозитол 3-фосфат; EPR – ендоплазматичний ретикулум; SHIP-2, PTEN – інозитол-5'фосфатази; LAR, PTP-1 – тирозинові протеїнфосфатази; PKC – протеїнкіназа C; PDK-1 – фосфоінозитидзалежна кіназа; Akt – серин-треонінова протеїнкіназа; GSK – кіназа глікогенсинтетази; GS – глікогенсинтетаза; NOS – синтаза оксиду азоту; MAPK – мітогенактивована протеїнкіназа; TNF- α – фактор некрозу пухлин.

зи в глюкозо-6-фосфат, проте зменшується надходження глюкози на утворення глікогену та в систему гліколізу.

Стимуляція транслокації GLUT-4 з цитозолу до плазматичної мембрани, що забезпечує трансмембранне перенесення глюкози в м'язових і жирових клітинах, відбувається в результаті активації PI_3 -кінази (рис.) [6, 22]. До складу цього ферменту входить регуляторна субодиниця p-85 і каталітична – p-110. Зв'язування субодиниці p-85 з фосфотирозиновими залишками SIR-1 призводить до активації PI_3 -кінази та перетворення PI_2P в PI_3P . Ці фосфоінозитиди можуть сполучатися з фосфоінозитидзалежною кіназою-1 (PDK-1), субстратами якої є атипові ізоформи PKC ζ і λ і

серин-треонінова протеїнкіназа родини Akt, активація яких стимулює транслокацію GLUT-4 [23]. Слід зазначити, що PKC здійснює фосфорилування білка VAMP-2, який міститься в GLUT-вмісних везикулах і є важливим для транслокації переносника глюкози [22], тоді як Akt забезпечує проходження сигналу через фосфорилування білків As-160 та ін. [24]. У клітинах печінки Akt залучена в синтез глікогену, оскільки її активація призводить до інактивації кінази глікогенсинтетази GSK-3 β та пригнічення фосфорилування глікогенсинтетази [25]. В адипоцитах сигнальний шлях від інсулінового рецептора включає білок c-Cbl (CAB-casitas B-lineage lymphoma) [26] і GTP-азу TC-10 [27], які також

регулюють транслокацію GLUT-4, однак цей механізм маловідомий.

Фосфорилування інсулінового рецептора може активувати Ras/MAP-кіназний каскад, який не впливає на транспортування глюкози, але відіграє важливу роль у мітогенних ефектах інсуліну [28].

Установлено, що в негативній регуляції сигнального каскаду від інсулінового рецептора беруть участь тирозинові протеїнфосфатази, серед яких головну роль відіграють PTP-1B і LAR, які переважно експресовані в інсулінчутливих тканинах [29], та інозитол-5'фосфатази PTEN і SHIP-2, що залучені в регуляцію PI₃-кінази та здійснюють значний вплив на процес ліполізу [30, 31].

Резистентність вісцеральної жирової тканини до антиліполітичної дії інсуліну відіграє важливу роль у розвитку гіперглікемії та ЦД II типу. У результаті неконтрольованого окиснення ліпідів вивільнюється велика кількість вільних жирних кислот, підвищення рівня яких призводить до зменшення маси β-клітин підшлункової залози, інгібування транспортування і фосфорилування глюкози, зниження її окиснення, синтезу глікогену в м'язах, порушення зв'язування інсуліну з гепатоцитами, що спричинює гіперінсулінемію та підвищення глюконеогенезу і глікогенолізу в печінці [32]. У спеціальних дослідженнях показано, що вільні жирні кислоти регулюють секрецію інсуліну з панкреатичних β-клітин через їх сполучення з G-білок-зв'язаним рецептором-40 [30]. Розвиток ЦД II типу пов'язаний зі зміною рівня ліпопротеїнів у плазмі. Характерний ліпідний спектр, пов'язаний з інсулінорезистентністю, включає підвищення рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності, нормальний або дещо підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності і зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. У спеціальних дослідженнях показано, що зростання кількості холестеролу в плазмі та

клітинах підшлункової залози призводить до пригнічення клітинних функцій та зниження секреції інсуліну [34]. Регуляція метаболізму холестеролу та секреції інсуліну в β-клітинах відбувається за участю транспортера холестеролу ABC A-1, мутації якого можуть призводити до розвитку коронарної недостатності та серцево-судинних захворювань [35, 36]. Патологічні зміни в ліпідному обміні є причиною ускладнень діабету: нефропатій, ретинопатій, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [37].

За умови ЦД II типу в жировій тканині відбувається посилення окисного стресу зі зростанням рівня малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів та зниженням активності ферментів антиоксидантної системи. За таких умов системний окисний стрес визначається функціонуванням двох механізмів: порушенням регуляції утворення про- та антизапальних цитокінів з одночасним підвищенням рівня окисних ферментів (НАДФН-оксидази) і зниженням активності ферментів антиоксидантної системи (упероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) та підвищенням кількості вільнорадикальних сполук [38].

Слід зазначити, що стан інсулінорезистентності і високий ризик ЦД II типу характерний для осіб із вісцеральним характером розподілення жирової тканини, а не з периферійним. Можливо, це пов'язано з її біохімічними особливостями та слабкою реакцією на антиліполітичний ефект інсуліну. Гіпертрофія адипоцитів при абдомінальному типі ожиріння може призводити до змін конформації молекули інсулінового рецептора і порушення зв'язування його з інсуліном. Крім того, у вісцеральній жировій тканині відбувається підвищений синтез фактора некрозу пухлин (TNF), який може пригнічувати тирозинпротеїнкіназу активність інсулінового рецептора та фосфорилування його субстратів, а також інгібувати експресію внутріклітинних пе-

реносників глюкози GLUT-4 у м'язовій і жировій тканинах [38]. Як показано *in vivo* в спеціальних дослідженнях, вплив TNF- α може стимулюватися протизапальними цитокинами IL-1 і IL-6 [38]. IL-1 β здійснює свою біологічну функцію через зв'язування з його рецептором і активацію IKK/NF- κ B сигнального шляху та мітогенних ERK, JNK і p-38 MAPK-кіназ. Показано, що IL-1 β істотно пригнічує інсулініндуковане транспортування глюкози в адипоцитах, знижуючи експресію SIR-1, однак досі не встановлено, яким чином цей цитокін впливає на метаболічну функцію інсуліну в жирових клітинах [39].

Клітини жирової тканини експресують значну кількість гормональних факторів (адипокінів): лептин, резистин, TNF- α , адипонектин та інші, які здійснюють контроль метаболізму глюкози і ліпідів і можуть бути маркерами початкових етапів розвитку ЦД II типу. Інсулін регулює секрецію багатьох із них у відповідь на зміни в енергетичному балансі [40].

Лептин – нещодавно відкритий білковий гормон, що здійснює свій вплив на рівні гіпоталамуса, регулюючи процес травлення, масу тіла, активність симпатичної нервової системи, а також ряд нейроендокринних функцій. У печінці він може пригнічувати дію інсуліну на глюконеогенез шляхом впливу на активність фосфоенолпіруваткарбоксікінази, яка обмежує швидкість глюконеогенезу. Виявлено, що лептин у м'язовій тканині може інгібувати фосфорилування тирозину в субстратах інсулінового рецептора. У жировій тканині цей адипокін може пригнічувати стимульоване інсуліном транспортування глюкози [41].

Адипонектин секретують адипоцити у відповідь на стимуляцію інсуліном, він (адипонектин) регулює енергетичний гомеостаз, здійснює антизапальний і антиатерогенний ефекти. Рівень адипонектину при

ожирінні знижується, на відміну від інших адипокінів (лептин, резистин, TNF- α), які за таких умов підвищуються. Припускають, що розвиток інсуліннезалежного діабету може бути пов'язаний із порушеннями регуляції адипонектину [42].

На думку вчених, визначення рівня резистину може слугувати показником схильності до розвитку ЦД II типу й ожиріння, а антагоністи цього адипокіну можуть бути використані для лікування зазначених захворювань. Гормон продукують жирові клітини, він впливає на резистентність тканин організму до інсуліну [43].

У шлунку секретується пептидний гормон грелін, який може регулювати відчуття голоду і, можливо, брати участь в адаптивній відповіді на зменшення ваги. Також грелін може впливати на показники кров'яного тиску. Ефект греліну проявляється через рецептор, який стимулює секрецію гормона росту в тканинах. Низький рівень греліну може бути показником ризику діабету II типу та гіпертензії [44].

Останнім часом вивчення патофізіології, молекулярних та біохімічних механізмів розвитку цукрового діабету проводять в експериментальних моделях на тваринах. Найбільш поширеною моделлю ЦД є стрептозотоциніндукований діабет у щурів, який прийшов на зміну алоксановій моделі [45]. Природний антибіотик стрептозотоцин (СТЦ) – це N-ацетилглюкозамін, що містить у положенні ацетату залишок нітрозосечовини. Тропність стрептозотоцину до β -клітин зумовлена наявністю в складі його молекули глюкози, за допомогою якої він селективно зв'язується з переносником глюкози GLUT-2 і забезпечує її надходження в цитоплазму [46]. Токсичність стрептозотоцину зумовлена певними факторами. Основним метаболітом СТЦ, з яким найбільшою мірою пов'язаний його токсичний ефект, є оксид азоту. У ряді досліджень доведено, що завдяки наявності нітрозного

залишка СТЦ здатен неферментативно вивільнювати вільний NO [47]. За таких умов у острівках β -клітин, де накопичується велика кількість СТЦ, виникає висока концентрація оксиду азоту, який може перетворюватися в пероксинітрит і призводити до процесів вільнорадикального окиснення. Специфічна дія NO на β -клітини полягає також в активації гуанілатциклази, що призводить до підвищення рівня cGMP, інгібування мітохондріальної аконітази та порушень аеробного окиснення глюкози, а отже, пригнічення глюкозостимульованої секреції і синтезу інсуліну [48]. Зниження активності аконітази, яка залучена в цикл Кребса, призводить до повного виснаження внутріклітинних запасів NADH і АТР [49], що і є безпосередньо причиною некрозу β -клітин. Слід зазначити, що сам СТЦ і його метаболіти є алкілувальними агентами, які викликають метилювання залишків гуаніну та аденіну в молекулі ДНК [50]. У спеціальних дослідженнях показано, що вже через 12 годин після введення СТЦ спостерігаємо первинну гіперглікемічну реакцію, яка виникає внаслідок загибелі значної кількості β -клітин у панкреатичних острівках [51]. Пік гіперглікемії відбувається на 2–3 добу.

У медичній практиці лікування ЦД II типу передусім спрямоване на нормалізацію патогенетичних процесів, що лежать в основі захворювання, — зниження інсулінорезистентності і покращення функцій β -клітин. Для медикаментозної терапії використовують інгібітори α -глюкозидаз, метформін, засоби, що стимулюють секрецію інсуліну та підвищують чутливість тканин до нього, інсулін; при цьому хворі повинні дотримуватися низькокалорійної дієти та підвищувати фізичне навантаження.

Дослідження молекулярних та біохімічних механізмів секреції інсуліну й регуляції його дії на клітину дозволить детальніше вивчити патогенетичні процеси, що

лежать в основі виникнення ЦД II типу, запобігти розвиткові цього захворювання, розробити ефективніші схеми лікування.

1. Brock R.W., Dorman R.B. Obesity, insulin resistance and hepatic perfusion // *Microcirculation*. — 2007. — Vol. 14. — №4-5. — P. 339–347.
2. Vitale C., Marazzi G., Volterrani M. et al. Metabolic syndrome // *Minerva Med.* — 2006. — Vol. 97. — №3. — P. 219–229.
3. Несукай Е.Г. Метаболический синдром и сахарный диабет — фокус на артериальную гипертензию // *Здоров'я України*. — 2007. — №4. — С. 33.
4. Schinner S., Scherbaum W.A., Bornstein S.R., Barthe A. Molecular mechanisms of insulin resistance // *Diabetic Medicine*. — 2005. — Vol. 22. — P. 674–682.
5. Robertson R.P., Tanaka Y., Sacchi G. et al. Glucose toxicity of the β -cell: cellular and molecular mechanisms // *Diabetes Mellitus*. — 2000. — P. 125–132.
6. Clark A., Jones L.C., Koning E. et al. Decreased Insulin Secretion in Type 2 Diabetes: A Problem of Cellular Mass or Function? // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 50. — №1. — P. 169–171.
7. Паньків В.И. Подходы к терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений: чем мы располагаем сегодня? // *Здоров'я України*. — 2007. — Т. 1. — №10. — С. 18–19.
8. Clauser E., Leconte I., Auzan C. Molecular Basis of Insulin Resistance // *Hormone Res.* — 1992. — Vol. 38. — P. 5–12.
9. Berthezene F. Hypertriglyceridemia: Cause or Consequence of Insulin Resistance? // *Hormone Res.* — 1992. — Vol. 38. — P. 39–40.
10. Mayer J.P., Zhang F., DiMarchi R.D. Insulin structure and function // *Biopolymers*. — 2007. — Vol. 88. — №5. — P. 687–713.
11. Mears D. Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca^{2+} channels // *J. Membr. Biol.* — 2004. — Vol. 15 — №2. — P. 57–66.
12. Niki I. Ca^{2+} signaling and the insulin secretory cascade in the pancreatic beta-cell // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 80. — №3. — P. 191–197.
13. Clark P.M. Assays for insulin, proinsulin(s) and c-peptide // *Ann.Clin.Biochem.* — 1999. — Vol. 36. — P. 541–564.
14. Taylor C.G. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions // *Biometals*. — 2005. — Vol. 18. — №4. — P. 305–312.
15. Youngren J.F. Regulation of insulin receptor function // *Cell Mol. Life Sci.* — 2007. — Vol. 64. — №7–8. — P. 873–891.
16. Pavelić J., Matijević T., Knezević J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family // *J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 125. — №4. — P. 511–522.

17. Johnston A.M., Pirola L., Obberghen V. Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signaling // FEBS Lett. — 2003. — Vol. 546. — №1. — P. 32–36.
18. Wood I.S., Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins // Br. J. Nutr. — 2003. — Vol. 89. — P. 3–9.
19. Bonny C., Thompson N., Nicod P., Waeber G. Pancreatic-specific expression of the glucose transporter type 2 gene: identification of cis-elements and islet-specific trans-acting factors // Mol. Endocrinol. — 1995. — Vol. 10. — P. 1413–1426.
20. Watson R.T., Pessin J.E. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT-4 translocation // Recent Prog. Horm. Res. — 2001. — Vol. 56. — P. 175–193.
21. Davidson N.O., Hausman A.M., Ifkovits C.A. et al. Human intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5 // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 262. — P. 795–800.
22. Shepherd P.R. Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signalling in insulin-sensitive tissues // Acta Physiol. Scand. — 2005. — Vol. 183. — P. 3–12.
23. Bae S.S., Cho H., Mu J., Birnbaum M.J. Isoform-specific regulation of insulin-dependent glucose uptake by Akt/ protein kinase B // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 49530–49536.
24. Egeuz L., Lee A., Chavez J.A., Miinea C.P. et al. Full intracellular retention of GLUT-4 requires AS160 Rab GTPase activating protein // Cell Metab. — 2005. — Vol. 2. — P. 263–272.
25. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 171–176.
26. Liu J., DeYoung S.M., Hwang J.B., O'Leary E.E., Saltiel A.R. The roles of Cbl-b and c-Cbl in insulin-stimulated glucose transport // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 36754–36762.
27. Maffucci T., Brancaccio A., Piccolo E., Stein R.C., Falasca M. Insulin induces phosphatidylinositol-3-phosphate formation through TC10 activation // EMBO J. — 2003. — Vol. 22. — P. 4178–4189.
28. Myers M.G., White M.F. Insulin signal transduction and the IRS proteins // Annual. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1996. — Vol. 36. — P. 615–658.
29. Goldstein B.J. Protein-Tyrosine Phosphatases: Emerging Targets for Therapeutic Intervention in Type 2 Diabetes and Related States of Insulin Resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — №6. — P. 2474–2480.
30. Clement S., Krause U., Desmedt F. et al. The lipid phosphatase SHIP-2 controls insulin sensitivity // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 92–97.
31. Butler M., McKay R.A., Popoff I.J. et al. Specific inhibition of PTEN expression reverses hyperglycemia in diabetic mice // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1028–1034.
32. Berthezene F. Hypertriglyceridemia: Cause or Consequence of Insulin Resistance? // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 39–40.
33. Itoh Y., Kawamata Y., Harada M. et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic b-cells through GPR40 // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 173–176.
34. Brunham L.R., Kruit J.K., Verchere C.B., Hayden M.R. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — №2. — P. 403–408.
35. Brunham L.R. et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment // Nat. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 340–347.
36. Єфімов А.С. Ендокринологія. — К.: Вища школа, 2003. — 350 с.
37. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1752–1761.
38. Cawthorn W.P., Sethi J.K. TNF-alpha and adipocyte biology // FEBS Lett. — 2008. — Vol. 582. — №1. — P. 117–131.
39. Jager J., Grémeaux T., Cormont M., Marchand-Brustel Y., Tanti J.-F. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148. — №1. — P. 241–251.
40. Bulcão C., Ferreira S.R., Giuffrida F.M., Ribeiro-Filho F.F. The new adipose tissue and adipocytokines // Curr. Diabetes Rev. — 2006. — Vol. 2. — №1. — P. 19–28.
41. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 967. — P. 379–388.
42. Pankov I.A. Adiponectin, a new hormone: its role in the pathogenesis of diabetes mellitus // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. — 2006. — Vol. 9–10. — P. 99–104.
43. Kusminski C.M., McTernan P.G., Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes // Clin. Sci. (Lond). — 2005. — Vol. 109. — №3. — P. 243–256.
44. Wiedmer P., Nogueiras R., Broglio F., D'Alessio D., Tschöp M.H. Ghrelin, obesity and diabetes // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 3. — №10. — P. 705–712.
45. Srinivasan K., Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview // Indian J. Med. Res. — 2007. — Vol. 125. — P. 451–472.

46. *Szkudelski T.* The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas // *Physiol. Res.* — 2001. — Vol. 50. — №6. — P. 537–546.
47. *Turk J., Corbett J.A., Ramanadham S. et al.* Biochemical Evidence for Nitric Oxide Formation from Streptozotocin in Isolated Pancreatic Islets // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1993. — Vol. 197. — № 3. — P. 1458–1464.
48. *Stevens R.B., Sutherland D.E., Ansite J.D. et al.* Insulin down-regulates the inducible nitric oxide synthase pathway: nitric oxide as cause and effect of diabetes? // *J. Immunol.* — 1997. — 159. — № 11. — P. 5329–5335.
49. *Yang H., Wright J.R.* Human beta-cells are exceedingly resistant to streptozotocin in vivo // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — № 7. — P. 2491–2495.
50. *Caedinal J.W., Allan D.J., Cameron D.P.* Poly(ADP-ribose)polymerase activation determines strain sensitivity to streptozotocin-induced beta-cell death in inbred mice // *J. Mol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 22. — P. 65–70.
51. *Bernard C., Berthault M.F., Saulnier C., Ktorza A.* Neogenesis vs. apoptosis as main components of pancreatic beta cell changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — №10. — P. 1195–1205.

Л. Кот, О. Богданова, Л. Остапченко

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме

У статті проаналізовано дані сучасної літератури щодо біохімічних механізмів патогенезу інсуліннезалежного цукрового діабету. Основну увагу зосереджено на порушеннях, які лежать в основі розвитку інсулінорезистентності й діабету, на рецепторному та пострецепторному рівнях. Охарактеризовано метаболічні ефекти активації інсулінового рецептора.

L. Kot, O. Bogdanova, L. Ostapchenko

MODERN OVERVIEW OF BIOCHEMICAL MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary

Contemporary data about biochemical mechanisms of pathogenesis of diabetes mellitus type 2 were analyzed. Main attention is focused on the receptor and postreceptor abnormalities causing the insulin resistance and diabetes mellitus. Metabolic effects of insulin receptor activation were described.

Г. ГРОДЗИНСЬКА, С. СИРЧИН, М. КУЧМА, В. КОНІЩУК

МАКРОМІЦЕТИ — БІОІНДИКАТОРИ ЗАБРУДНЕННЯ РАДІОЦЕЗІЄМ ЛІСОВИХ ЕКОСИСТЕМ УКРАЇНИ

Біоіндикація як метод оцінювання екологічної безпеки довкілля в останні роки набула концептуального значення. Широкий спектр біологічних об'єктів (безхребетні, лишайники, водорості, гриби та ін.) залучено до тестування наявності і ступеня забруднення навколишнього середовища різноманітними полютантами хімічного походження та радіонуклідами, оцінювання якісних змін стану водних і наземних екосистем, прогнозування несприятливих екологічних наслідків антропогенного впливу. Переважання ступенів забруднення окремих видів шапінкових грибів щодо лісової підстилки, яка впродовж усього постчорнобильського періоду вважається основним депо радіонуклідів, надає їм особливого статусу в системі біоіндикації. Тому використання цього методу є актуальним для радіологічного моніторингу лісових екосистем України.

© ГРОДЗИНСЬКА Ганна Андріївна. Кандидат біологічних наук. Старший науковий співробітник відділу фікології Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України.

СИРЧИН Сергій Олександрович. Кандидат біологічних наук. Старший науковий співробітник Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

КУЧМА Микола Дмитрович. Кандидат сільськогосподарських наук. Заступник директора Інституту агроекології УААН.

КОНІЩУК Василь Васильович. Кандидат біологічних наук. Старший науковий співробітник цього ж інституту. (Київ) 2008