

Н. Д. Тронько, В. М. Пушкарёв, Л. К. Соколова, В. В. Пушкарёв

Государственное учреждение “Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины”, 04114 Киев

УЧАСТИЕ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА *NF-κB* В ТРАНСФОРМАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ДИАБЕТ 2 ТИПА (обзор литературы и собственных исследований)

Проанализированы клеточные и молекулярные связи между хроническим воспалением низкой интенсивности и вызванным ожирением резистентности к инсулину, диабета 2 типа, а также участие *NF-κB* (*Nuclear factor κB*) в этих процессах. Исследования последнего десятилетия подчеркивают роль *NF-κB* в патогенезе связанных с ожирением инсулинорезистентности, диабета и других метаболических нарушений. Показано, что у пациентов с метаболическим синдромом, инсулинорезистентность связана с изменениями в экспрессии генов, контролируемых сигнальными механизмами *NF-κB*. Особое внимание в обзоре уделяется участию этого фактора в образовании провоспалительных цитокинов и хемокинов, формирующих воспалительный фон в адипоцитах, инфильтрованных в жировую ткань макрофагах, других тканях и органах.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, *NF-κB*, АМФ-активируемая протеинкиназа.

За прошедший век человечество получило три новые угрозы — сердечно-сосудистые заболевания, диабет и рак. Движущей силой этих тенденций стало ожирение. Только с 1980 по 2008 годы число людей с избыточным весом во всем мире удвоилось и составило более полумиллиарда людей, впервые в истории превысив количество лиц с недостаточным весом; при этом связанная с ожирением смертность достигла 3 млн человек в год [47]. Основной характеристикой ожирения является хронический дисбаланс между потреблением калорий и расходом энергии, в результате чего избыточные питательные вещества концентрируются в белой жировой ткани (WAT), вызывая хроническое воспаление.

Эукариотический фактор транскрипции *NF-κB* был впервые обнаружен, как белок, связанный со специфической последовательностью ДНК гена легкой к-цепи иммуноглобулина [56]. Сейчас известно, что *NF-κB* содержится в большинстве типов клеток, а также определены локусы его связывания, которые называются κB-сайтами, в промоторах/энхансерах большого количества индуцибельных генов [18].

NF-κB функционирует, как один из важнейших мессенджеров, связывая сигналы окружающей клетки среды с экспрессией генов. *NF-κB* регулирует важные биологические процессы: рост клеток, их выживание, апоптоз, развитие тканей и органов, иммунную реакцию, воспалительные процессы. Нарушение работы сигнальных механизмов, основой которых является *NF-κB*, связано с тяжелыми болезнями человека, такими как рак, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, диабет обоих типов и др. [18]. Поэтому понимание молекулярных механизмов, контролирующих функционирование и передачу сигналов *NF-κB*, необходимо для поиска новых терапевтических подходов при лечении различных болезней человека.

Структура и активация сигнального комплекса *NF-κB*

В семейство *NF-κB* входят: *p65 (RelA)*, *RelB*, *c-Rel*, *p50/p105 (NF-κB₁)* и *p52/p100 (NF-κB₂)* [24]. В состоянии покоя димеры *NF-κB* удерживаются в цитоплазме ингибитором κB (*IκB*). Определены

Н. Д. Тронько — директор института, акад. НАМН Украины

В. М. Пушкарёв — зав. лаб. патофизиологии радиационных поражений эндокринной системы, д.б.н (pushkarev.vm@gmail.com)

Л. К. Соколова — зав. отделом диабетологии, д.м.н.

В. В. Пушкарёв — н.с., лаб. гормональной регуляции обмена веществ, к.б.н.

пять членов семейства белков *IκB*: *IκBα*, *IκBβ*, *IκBγ*, *IκBε* и *BCL-3*. Высокая аффинность белков *IκB* к *NF-κB* обеспечивает жесткий контроль этого сигнального пути. Белки-предшественники *p105* и *p100* функционируют подобно белкам *IκB*, подавляя и удерживая *NF-κB* в цитоплазме [24].

Широкий спектр лигандов и мембранно-связанных рецепторов активирует каскад *NF-κB*. Это рецепторы антигенов и члены суперсемейства *TNFR* (*Tumour necrosis factor receptor*), *TLR* (*Toll-like receptors*), *IL-1R* (*Interleukin 1 receptor*). Кроме того, *NF-κB* активируется в ответ на повреждение ДНК, образование *ROS* (*Reactive oxygen species*), эндоретикулярный (*ER*) стресс, внутриклеточные патогены [18, 57]. Активация *NF-κB*, в основном, происходит по каноническому и неканоническому путям [18, 24, 46]. Первый характеризуется образованием димеров *p50/p65* или *p50/c-Rel* и активируется в ответ на инфекцию, провоспалительные ростовые факторы и цитокины. В результате активируется *IKK2* (*IκB kinase 2*) [20, 24, 48], которая фосфорилирует *IκB*, в результате чего он деградирует в протеосомах, а высвобожденные димеры *NF-κB* перемещаются в ядро, регулируя транскрипцию широкого спектра генов. Вариантом канонического пути также считается активация *NF-κB*-каскада при повреждении

ДНК. Канонические сигнальные пути *NF-κB* являются временными, а транскрипционные реакции ограничены ауторегуляторными механизмами, которые вовлекают *NF-κB*-зависимую индукцию негативных регуляторов, таких как *IκBα* или убиквитин-редактирующий фермент *A20* (*TNFAIP3*), препятствуя активации *IKK* [37].

В неканонических путях участвуют рецепторы семейства *TNFR*, такие как *CD40*, β -лимфотоксин (*LTβ*) и активирующий фактор В-клеток (*BAFF*) [61]. Этот путь зависит от *IKK1* и не зависит от *NEMO* (*NF-κB essential modulator*). После активации рецепторов, киназа, индуцирующая *NF-κB* (*NIK*), стабилизируется путем аутофосфорилирования и фосфорилирует *IKK1*, которая вызывает конформационные изменения белка *p100* с последующим расщеплением его до *p52*. При этом формируется гетеродимер *NF-κB* с *p52* и *RelB*, который перемещается в ядро.

Атипичные пути ведут к активации *NF-κB* по различным механизмам. Например, для индуцированной *UVC* (*Ultraviolet C*) активации *NF-κB* вместо *IKK* нужна казеинкиназа 2 (*CK2*). При этом в деградации *IκB* участвуют калпаин-зависимые механизмы, а не протеасомы. Кроме того, есть данные, что *IκB* могут фосфорилировать киназы *c-Src* (*Cell Src kinase*) или *Syk* (*Spleen tyrosine kinase*) [11].

Список аббревиатур

- ИНС — Инсулин
 ИР — Резистентность к инсулину
 ПВ — Питательные вещества (сахара, аминокислоты, жирные кислоты)
 СД2 — Сахарный диабет 2 типа
 ЦТК — Цикл трикарбоновых кислот
 15d-PGJ2 — 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin-J2 (15-дезоксид-12,14-простагландин-J2)
 ACC2 — Acetyl-CoA carboxylase (Ацетил-СоА-карбоксилаза)
 AdipoR1 — Adiponectin receptor 1 (Рецептор адипонектина 1)
 AGC — Protein kinase A, G, and C families (Протеинкиназы семейств А, G и С)
 AGE — Advanced glycation endproducts (Конечные продукты гликирования)
 AICAR — 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-d-ribofuranoside (5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид)
 AMPK — AMP-activated protein kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)
 Akt — Protein kinase B (Протеинкиназа В)
 AP-1 — Activator protein-1 (Белок активатор-1)
 ASC — Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD (Связанный с апоптозом Speck-подобный белок, содержащий CARD)
 ASC-2 — Activating signal co-integrator-2 (Коинтегратор активирующего сигнала 2)
 ATF-6 — Activating transcription factor-6 (Активирующий фактор транскрипции-6)
 Atg7 — Autophagy-related protein 7 (Белок, связанный с аутофагией 7)
 BAFF — B-cell activating factor (Активирующий фактор В-клеток)
 CaMKK β — Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase β (Ca²⁺-кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа β)
 CAP-1 — Adenylyl cyclase-associated protein-1 (Белок, ассоциированный с аденилатциклазой-1)
 CARD — Caspase recruitment domain (Домен рекрутирования каспаз)
 CBS — Cystathionine- β -synthase (цистатионин- β -синтаза)
 CCR2 — C-C chemokine receptor type 2 (C-C рецептор хемокинов 2)
 CK2 — Casein kinase 2 (Казеинкиназа 2)
 CoA — Coenzyme A (Коэнзим А)
 COX-2 — Cyclooxygenase 2 (Циклооксигеназа-2)
 CPT-1 — Carnitine palmitoyltransferase-1 (Карнитин-пальмитойлтрансфераза-1)
 CRP — C-reactive protein (С-реактивный белок)
 CRTC2 — CREB-regulated transcription coactivator-2 (CREB-регулируемый коактиватор транскрипции-2)
 c-Src — Cell Rous sarcoma kinase (Клеточная киназа саркомы Рауса)
 DAG — Diacylglycerol (Диацилглицерин)
 DEPTOR — DEP domain-containing mTOR-interacting protein (DEP-домен-содержащий, взаимодействующий с mTOR белок)
 DC — Dendritic cells (Дендритные клетки)
 ER — Endoplasmic reticulum (Эндоплазматический ретикулум)
 ERK-1/2 — Extracellular signal-regulated kinases 1/2 (Внеклеточные сигнал-регулируемые киназы)
 FAS — Fatty acid synthase (Синтаза жирных кислот)
 FFA — Free fatty acids (Свободные жирные кислоты)
 FOG-2 — Friend of GATA (Друг GATA)
 Foxp3 — Forkhead box P3 (фактор транскрипции семейства Fox P3)
 FSTL1 — Follistatin-like protein 1 (Фоллистатин-подобный белок 1)
 GLUT4 — Glucose transporter type 4 (Транспортер глюкозы тип 4)
 GRB10 — Growth factor receptor-bound protein 10 (Белок, связанный с рецептором фактора роста 10)
 HbA1c — Glycated hemoglobin (Гликозилированный гемоглобин)
 HFD — High fat diet (Высокожировая диета)

- HMGR — 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза)
- IFN γ — Interferon gamma (Интерферон гамма)
- IGF-1 — Insulin-like growth factor-1 (Инсулиноподобный фактор роста-1)
- IkB — Inhibitor κ B (Ингибитор ядерного фактора каппа В)
- IKK2 — IkB kinase 2 (IkB киназа 2)
- IL-1R — Interleukin-1 receptor (Рецептор интерлейкина-1)
- iNKT — Invariant natural killer T-cells (Инвариантные Т-клетки естественных киллеров)
- iNOS — Inducible nitrous oxide synthase (Индукцибельная синтаза оксида азота)
- IRAK-1 — IL-1R-associated kinase 1 (IL-1R-связанные киназы)
- IRE1 — Inositol-requiring protein-1 (инозитол-зависимый белок 1)
- IRF3 — Interferon regulatory transcription factor 3 (Регуляторный транскрипционный фактор интерферона 3)
- IRS — Insulin receptor substrate (Белки-субстраты инсулиновых рецепторов)
- JAK — Janus kinase (Янус киназа)
- JNK — c-Jun N-terminal kinase (c-Jun N-концевая киназа)
- LDL — Low-density lipoprotein (Липопротеины низкой плотности)
- LKB1(STK 11) — Liver kinase B1 (Киназа печени B1)
- LPS — Lipopolysaccharides (Липополисахариды)
- LRR — Leucine rich repeat (Повторы, обогащенные лейцином)
- LT β — Lymphotoxin β (β -лимфотоксин)
- LTB4 — Leukotriene B4 (Лейкотриен B4)
- LTB4R1 — Leukotriene B4 receptor 1 (Рецептор 1 лейкотриена B4)
- MCP-1 — Monocyte chemoattractant protein 1 (Моноцитарный хемотаксический протеин 1)
- MEF-2 — Myocyte enhancer factor 2 (Фактор усиления миоцитов 2)
- MIP-1 α — Macrophage inflammatory protein-1 α (Макрофагальный белок воспаления-1 α)
- mLST8 — mammalian lethal with SEC13 protein 8 (Белок 8, летальный с SEC13, млекопитающих)
- MO25 — Mouse protein 25 (Мышиный белок 25)
- mSin1 — SAPK-interacting protein 1 (SAPK-взаимодействующий белок 1)
- mTOR — mammalian Target Of Rapamycin (Мишень рапамицина млекопитающих)
- mTORC1/2 — mTOR complex 1/2 (mTOR комплекс 1/2)
- MyD88 — Myeloid differentiation primary response gene 88 (Фактор миелоидной дифференциации 88)
- NACHT — NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), C2TA (class 2 transcription activator, of the MHC), HET-E (heterokaryon incompatibility) и TP1 (telomerase-associated protein 1) (Домен презентующий NAIP, C2TA, HET-E и TP1)
- NALP — NACHT, LRR and PYD containing proteins (NACHT, LRR и PYD-содержащие белки)
- NAMPT — Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Никотинамидфосфорибозилтрансфераза)
- NEMO — NF- κ B essential modulator (Основной модулятор NF- κ B)
- NF- κ B — Nuclear factor κ B (Ядерный фактор каппа В)
- NIK — NF- κ B-inducing kinase (Киназа, индуцирующая NF- κ B)
- NK — Natural killer cells (Клетки естественных киллеров)
- NLRP3 — NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (Содержащий домены NACHT, LRR и PYD белок 3)
- NO — Оксид азота
- p38MAPK — P38 mitogen-activated protein kinase (P38 митоген-активируемая протеинкиназа)
- p70S6K — p70S6 kinase (p70S6-киназа)
- PAI-1 — Plasminogen activator inhibitor-1 (Ингибитор активатора плазминогена-1)
- PAMP — Pathogen-associated molecular patterns (Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)
- PEPCK — Phosphoenolpyruvate carboxykinase (Фосфоэнолпируват карбоксикиназа)
- PERK — Protein kinase RNA (PKR)-like endoplasmic reticulum Kinase (PHK-протеинкиназа-подобная киназа эндоплазматического ретикулума)
- PGC-1 — PPAR γ coactivator 1- α (PPAR γ коактиватор-1 α)
- PGE2 — Prostaglandin E2 (Простагландин E2)
- PI3K — Phosphatidylinositol-3-kinase (Фосфатидилинозитол-3-киназа)
- PKA — Protein kinase A (Протеинкиназа А)
- PKC γ — Protein kinase C gamma (Протеинкиназа С гамма)
- PP2C α — фосфатаза 2C α
- PPAR γ — Peroxisome proliferator-activated receptor γ (Рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами γ)
- PRAS40 — Proline-rich Akt substrate of 40 kDa (Богатый на пролин субстрат Akt 40 кДа)
- PROCTOR 1/2 — Protein observed with Rictor-1/2 (Белок, наблюдаемый с Rictor-1/2)
- PYD — Pyrin domain (Пириновый домен)
- RAGE — Receptor for advanced glycation endproducts (Рецептор конечных продуктов гликирования)
- RANTES — Regulated on activation, normal T expressed and secreted
- RAPTOR — Regulatory associated protein of mTORC1 (Регуляторный ассоциированный белок mTORC1)
- RBP4 — Retinol binding protein 4 (Ретинол-связывающий белок 4)
- RICTOR — Rapamycin-insensitive companion of mTORC2 (Рапамицин-нечувствительный компаньон mTORC2)
- RNS — Reactive nitrogen species (Реактивные формы азота)
- ROS — Reactive oxygen species (Активные формы кислорода)
- SAA — Serum amyloid A (Амилоид сыворотки А)
- SCD1 — Stearoyl-CoA desaturase 1 (Стеароил-КоА-десатураза 1);
- SH3 — SRC homology 3 domain (Src-гомологичный домен 3)
- SIRT1 — Silent mating type Information Regulation homolog 1 (Молчащий информационный регулятор гомолог 1);
- SOCS — Suppressor of cytokine signalling (Супрессор передачи сигнала цитокинов)
- SREBP 1c — Sterol regulatory element-binding protein 1 (Белок, связывающийся с элементом, регулируемым стеролом 1c)
- STAT — Signal transducer and activator of transcription (Трансдуктор сигнала и активатор транскрипции);
- STRAD — Pseudokinase STE-related adaptor protein (Связанный с псевдокиназой STE адаптерный белок)
- sTWEAK — soluble TNF-like weak inducer of apoptosis (Растворимый TNF-подобный слабый индуктор апоптоза)
- Syk — Spleen tyrosine kinase (Тирозинкиназа селезенки)
- TAB-1/2 — TAK-1-binding protein 1/2 (ТАК-1-связывающий белок 1/2)
- ТАК-1 — TGF- β -activated kinase 1 (TGF- β -активированная киназа)
- TBC1D1 — TBC1 domain family member 1 (Член семейства доменов TBC1-1)
- TGF β — Transforming growth factor β (Трансформирующий фактор роста β)
- Th17 — T helper 17 cells (Т-хелперы 17)
- TIR — Toll/Interleukin-1 receptor (Рецептор Toll/IL-1)
- TLR — Toll-like receptors (Толл-подобный рецептор)
- TNFAIP3 — Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (Убиквитин-редактирующий фермент A20)
- TNFR — Tumour necrosis factor receptor (Рецептор фактора некроза опухоли)
- TRAF-6 — TNFR-associated factor-6 (TNFR-ассоциированный фактор-6)
- Treg — Regulatory T-cells (Регуляторные Т-клетки)
- TRIF — TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β (TIR-домен-содержащий адаптер, индуцирующий интерферон β)
- TSC (TSC1/TSC2) — Tuberous sclerosis 1/2 (Туберозный склероз)
- Tti1/Tel2 — белки, взаимодействующие с mTOR
- UPR — Unfolded protein response (Ответ на несвернутые белки)
- UVC — Ultraviolet C (Ультрафиолет С)
- VEGF — Vascular endothelial growth factor (Фактор роста эндотелия сосудов);
- WAT — White adipose tissue (Белая жировая ткань)
- XBP1 — X-Box binding protein 1 (X-Box связывающий белок 1)

Роль *NF-κB* в процессах воспаления

Острое воспаление является реакцией организма на инфекцию или повреждение тканей и требует как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Оно состоит из провоспалительной фазы, фазы адаптации и фазы завершения воспаления [6, 37, 50]. Незавершенное, хроническое воспаление является основной причиной патогенеза различных заболеваний, таких как диабет и рак. В воспалительном процессе участвуют тучные клетки, моноциты/макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы, дендритные клетки (DC), *B*- и *T*-лимфоциты [6, 18]. Ключевым событием при воспалении является мобилизация нейтрофилов, активация и миграция которых направляется хемоаттрактантами. Макрофаги, тучные клетки и лейкоциты контролируют активацию нейтрофилов с помощью секреции цитокинов, хемокинов и лейкотриена *B4* (*LTB4*) [18]. Признаком тяжелого воспалительного процесса является инфильтрация макрофагов. Их функция связана с секрецией воспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-12*, *TNF*), хемокинов, оксида азота (*NO*) и экспрессией *iNOS* (*Inducible nitrous oxide synthase*), которые контролируются *NF-κB* [9, 24]. Важным фактором является хемокин *MCP-1* (*Monocyte chemoattractant protein 1*), который продуцирует фибробласты, клетки эндотелия, макрофаги. Этот белок участвует в мобилизации и активации *T*-лимфоцитов, тучных клеток и базофилов. *MCP-1* и другие хемокины, такие как *RANTES* (*Regulated on activation, normal T expressed and secreted*) и воспалительный белок макрофагов *MIP-1α* (*Macrophage inflammatory protein-1α*), играют ключевую роль в процессах воспаления [40]. С воспалением связано и усиление экспрессии циклооксигеназы-2 (*COX-2*) [23, 31], обеспечивающей синтез простагландина *E2* (*PGE2*), — модулятора воспаления [14, 23, 44]. Другими медиаторами воспаления являются лейкотриены, которые синтезируются из арахидоната 5-липоксигеназой [30].

Для завершения воспалительного процесса существуют специальные механизмы, в которые часто вовлечены факторы, формирующие воспаление. Так, *COX-2*, участвующая в синтезе провоспалительного *PGE2*, одновременно является и противовоспалительным фактором благодаря образованию 15-дезоксид- Δ -12,14-простагландина-*J2* (*15d-PGJ2*), который является лигандом ядерных рецепторов *PPAR γ* (*Peroxisome proliferator-activated receptor γ*) [27] и одним из важнейших противовоспалительных факторов. Макрофаги способствуют завершению воспаления, вырабатывая ингибитор рецептора *IL-1*, ростовые факторы *TGF β* (*Transforming growth factor β*), *VEGF* (*Vascular endothelial growth factor*), *IGF-1*

(*Insulin-like growth factor-1*) и противовоспалительные цитокины *IL-10* и *IL-4* [31]. Противовоспалительными медиаторами являются глюкокортикоиды, которые подавляют *NF-κB* и индуцируют экспрессию аннексина-1 и липокортина-1, тормозящих образование *PGE2*, и липоксинов, подавляющих хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и способствующих утилизации макрофагами апоптотических клеток [6, 50]. В торможении воспаления участвует также и *NO*, подавляющий продукцию цитокинов [18]. Участие *NF-κB* в транскрипции провоспалительных генов, таких как *IL-1*, *IL-8*, *COX-2*, *iNOS*, *MCP-1* и других цитокинов/хемокинов, свидетельствует о важной роли этого фактора в регуляции воспалительной реакции.

Участие *NF-κB* в механизмах развития резистентности к инсулину

Резистентность к инсулину (ИР), характеризуется следующими признаками: гиперинсулинемия и гипогликемия натощак, повышенное содержание гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*), гипергликемия после приема пищи, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение толерантности к инсулину (ИНС), снижение скорости инфузии глюкозы, увеличение продукции глюкозы в печени, потеря первой фазы секреции ИНС, гипoadипонектимия и увеличение количества воспалительных маркеров в плазме [68]. Устойчивость к ИНС является основной причиной развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и часто возникает задолго до его манифестации. В основе механизмов возникновения ИР лежат несколько факторов. К ним относятся ожирение, хроническое воспаление низкой интенсивности, дисфункция митохондрий, гиперинсулинемия, липотоксичность/гиперлипидемия, генетическая предрасположенность, стресс *ER*, старение, оксидативный стресс (образование *ROS*, *RNS* (*Reactive nitrogen species*)), ожирение (стеатоз) печени, гипоксия, липодистрофия, беременность. Многие из перечисленных факторов связаны с ожирением, которое является основным фактором риска в развитии ИР [68].

Связь между избытком питательных веществ (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты — ПВ) и воспалением объясняется химической природой нутриентов — биоэнергетических молекул, способных участвовать в потенциально опасных для клеток энергоемких реакциях. Клетки развили защитные системы, для секвестрации и ограничения воздействия этих молекул, в том числе *ER* — комплекс органелл, контролирующий поступление ПВ [62]. Длительный избыток калорий вызывает гипертрофию белых адипоцитов вместе с оксидативным и *ER*-стрессами, активацией *NLRP3*

(*NACHT*, *LRR* and *PYD* domains-containing protein 3)-инфламмасом, что завершается апоптозом адипоцитов. Воспалительная реакция развивается в ответ на сигналы апоптотических клеток для их утилизации. Клетки, поврежденные избытком нутриентов, удаляются, ограничивая вызванную ими травматичность и защищая организм в целом. Избыток ПВ — свободных жирных кислот (*FFA*), глюкозы и их метаболитов, таких как диацилглицерин (*DAG*), церамиды и *AGE* (*Advanced glycation endproducts*) также инициирует опосредованное лейкоцитами воспаление: *FFA* являются лигандами для *TLR*, которые экспрессируются на иммунных клетках и вызывают воспалительные реакции путем активации *NF-κB*, тогда как *AGE* связываются с рецепторами лейкоцитов *RAGE* (*Receptor for advanced glycation endproducts*) с тем же эффектом. Лиганды *TLR* и *RAGE* прямо связывают метаболические процессы с воспалением. Выход *FFA* и aberrантная продукция адипокинов и хемоаттрактантов дегенерирующими адипоцитами или в результате ИР-ассоциированного липолиза, в свою очередь, способствуют мобилизации и активации клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Так, хемоаттрактанты *MCP-1* и *RANTES*, секретлируемые адипоцитами, связываются с рецепторами на макрофагах и *T*-клетках, инициируя их инфильтрацию в *WAT*, а повышенные уровни других воспалительных адипокинов или цитокинов (*TNF-α*, *IL-6*, *RBP4* (*Retinol binding protein 4*)), могут непосредственно активировать макрофаги, способствуя воспалению [схема] [62].

Жировая ткань является буферной емкостью для ПВ, превращая и накапливая излишние нутриенты в адипоцитах в форме липидов. При избыточной массе тела и ожирении клетки гипертрофируются и развивается *ER*-стресс, а для утилизации апоптотических адипоцитов мобилизуются лейкоциты. В формирующемся в *WAT* инфильтрате преобладают макрофаги, хотя присутствуют и *T*- и *B*-клетки, *NK* (*Natural killer cells*), а также другие подтипы иммунных клеток. В начале ожирения избыток ПВ, *ER*-стресс и воспаление ограничиваются жировой тканью. При прогрессирующем ожирении емкость адипоцитов оказывается превышенной, в результате чего избыток ПВ и метаболитов освобождается в системный кровоток. Индуцированный нутриентами и метаболитами клеточный стресс распространяется за пределы жировой ткани, инициируя низкоуровневый воспалительный процесс во многих тканях и органах. Действие *FFA* в периферических тканях, особенно в скелетных мышцах и печени, приводит к смещению в производстве энергии от утилиза-

ции глюкозы к окислению жирных кислот, снижению экспрессии рецепторов ИНС, транспортеров глюкозы, сигнальных молекул инсулинового каскада и повышению экспрессии ферментов, участвующих в катаболизме жирных кислот. Сдвиг в энергетическом обмене приводит к системной гипергликемии, на которую β -клетки реагируют компенсаторным увеличением секреции ИНС. Эта реакция β -клеток лежит в основе развития ИР и периферической гиперинсулинемии, патогномичных признаков ожирения [49].

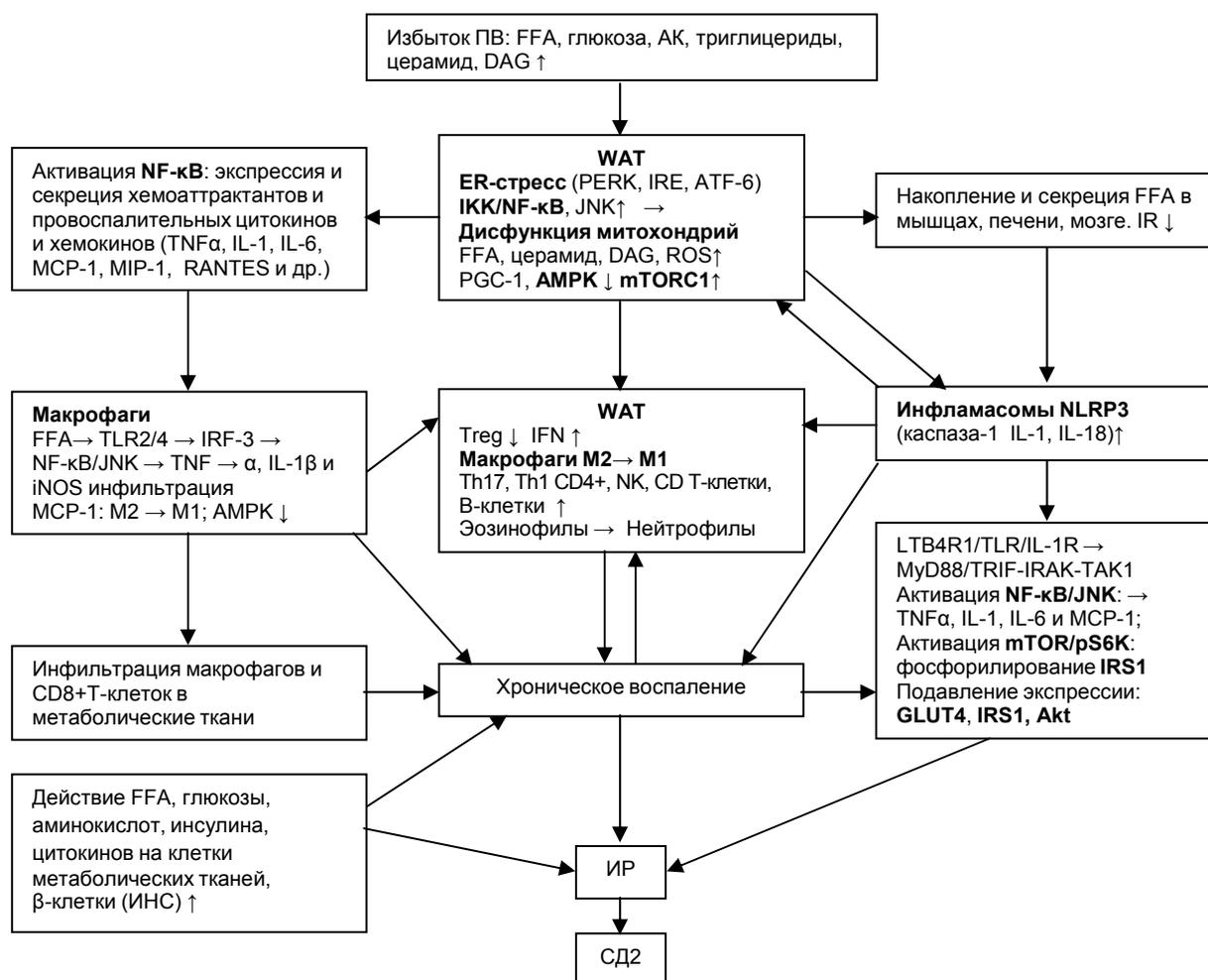
Участие *NF-κB* в механизмах развития СД2

Впервые участие *NF-κB* в развитии ИР и патогенезе СД2 заподозрили после того, как оказалось, что противовоспалительный агент аспирин подавляет *NF-κB*, предотвращая деградацию его ингибитора — *IκB*. Первые работы показали, что ключевой киназой в развитии ИР является *IKK2*, но дальнейшие исследования подчеркнули главную роль в патогенезе ИР и СД2 *NF-κB*. Сверхэкспрессия *IKK2*, приводящая к длительной активации *NF-κB*, например, при хроническом воспалении печени, имитирует эффект *HFD* (*High fat diet*) или индуцированной ожирением ИР. Напротив, снижение активности *NF-κB* путем коэкспрессии *IκBα* в печени ослабляет проявления СД2. Системная нейтрализация *IL-6* вызывает значительное ослабление ИР у трансгенных мышей с экспрессией *IKK* в печени, а применение ингибитора сигнального пути *IL-1* уменьшает гипергликемию, вызванную воспалением. Эти результаты свидетельствуют о том, что *NF-κB* и его гены-мишени (*TNFα*, *IL-1* и *IL-6*) играют главную роль в развитии ИР. *TNF*, который регулируется *NF-κB* и, в свою очередь, является мощным активатором *NF-κB*, индуцирует ИР, опосредуя фосфорилирование белков-субстратов инсулиновых рецепторов (*IRS*) [10].

Обнаружена также зависимость от гипергликемии активация *NF-κB*. Так, в мезенхимальных клетках, полученных из костного мозга, активация *NF-κB* противостоит функции *PPARγ*, ядерного рецептора, который контролирует гомеостаз липидов и глюкозы [10].

ER-стресс

Индукция провоспалительных путей при ИР и СД2 вызывает *ER*-стресс, который наблюдается в тканях при чрезмерной нагрузке нутриентами, при гипоксии и накоплении белков с нарушением свертывания (*Unfolded protein response* — *UPR*). *ER*-стресс может быть вызван различными факторами, включая неэстерифицированный холестерин, окисленные фосфолипиды, *FFA*, *ROS* и гипоксию. Развитие *ER*-стресса и *UPR* контролируются



Биохимические механизмы, трансформирующие хроническое воспаление в диабет 2 типа.

Избыток питательных веществ (ПВ) вызывает ER-стресс и нарушение окислительных функций митохондрий в адипоцитах (WAT). В результате активируется NF-κB, усиливающий экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов-хемоаттрактантов (MCP-1), что, в свою очередь, стимулирует инфильтрацию макрофагов в жировую ткань и их поляризацию из M2 в M1. Воспалительный процесс в жировой ткани меняет состав инфильтрованных клеток крови формируя воспалительный фенотип ткани. Накопление свободных жирных кислот (FFA) в жировой и периферических тканях и органах приводит к инфильтрации макрофагов, образованию инфламасом, стимулирующих созревание провоспалительных IL-1 и IL-18, усиливающих воспаление жировой ткани, других метаболических тканей и влияющих непосредственно на ИР. Активация NF-κB/JNK приводит к фосфорилированию IRS1, опосредованному TNFα, IL-1, IL-6 и активацией mTOR/pS6K. Подавляется экспрессия GLUT4, IRS1, Akt, что в итоге приводит к ИР. Подробности в тексте. ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, → — последовательность событий.

тремя локализованными на ER датчиками — PERK (*Protein kinase RNA-like ER Kinase*), IRE1 (*Inositol-requiring protein-1*) и ATF-6 (*Activating transcription factor-6*) [59]. Важно отметить, что UPR приводит к стимуляции провоспалительных стресс-киназ, таких как IKK, *c-Jun* N-концевая киназа (JNK) и их транскрипционных факторов NF-κB и AP-1 (*Activator protein 1*), контролирующих индукцию TNFα, IL-6 и MCP-1, что напрямую связано с развитием ИР. ER-стресс может непосредственно влиять на трансдукцию сигнала ИНС посредством активации киназ JNK, IKK, которые фосфорили-

руют и ингибируют субстраты инсулиновых рецепторов (IRS) (схема). ER-стресс также способствует накоплению липидов через индукцию липогенных генов SREBP 1c (*Sterol regulatory element-binding protein 1*) и XBP1 (*X-Box binding protein 1*), способствуя развитию липид-зависимой ИР [59].

Адипоциты и хроническое низкоровневое воспаление

У лиц с нормальной массой тела WAT системно регулируется, контролируя высвобождение цитокинов, таких как адипонектин, TGFβ, IL-1 и

IL-33, которые контролируют воспаление и метаболизм [33]. *IL-33* индуцирует группу лимфоидных клеток, продуцирующих *IL-5* и *IL-13*, которые участвуют в хемотаксисе эозинофилов. Последние секретируют *IL-4*, поддерживая макрофаги в альтернативном состоянии (*M2*). Продукты *M2*, такие как *IL-10*, способствуют чувствительности к ИНС. *IL-4* стимулирует образование катехоламинов и метионин-энкефалин-пептидов предшественниками адипоцитов бурой жировой ткани. Инвариантные рецепторы *T*-клеток на инвариантных *T*-клетках естественных киллеров (*iNKT*) связывают гликолипидные антигены, экспонированные на поверхности макрофагов и адипоцитов [5, 33]. У лиц с ожирением гомеостаз нутриентов и его регуляторные механизмы нарушены. В результате изменяется соотношение и профиль распределения воспалительных клеток, инфильтрующихся в *WAT*. Уменьшается количество резидентных *CD4⁺ Foxp3⁺* (*Forkhead box P3*) регуляторных *T*-клеток (*Treg*) и увеличивается доля *Th17* (*T helper 17 cells*), *Th1 CD4⁺* и *CD8⁺* *T*-клеток (преимущественно активированных, с фенотипом *CD44^{hi} CD62L^{lo}*), которые секретируют в больших количествах *IFNγ* (*Interferon gamma*), способный непосредственно индуцировать ИР в адипоцитах и поляризовать резидентные макрофаги в подтип *M1*. Впоследствии эти клетки секретируют соответствующий спектр провоспалительных медиаторов, таких как *TNFα*, *IL-1*, *IL-6*, *C*-реактивный белок (*CRP*), амилоид сыворотки *A* (*SAA*), лептин, висфатин и ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) [38]. В результате формируется состояние хронического системного воспаления низкой интенсивности, связанного с ожирением, которое называется метаболическим воспалением (метавоспалением).

Таким образом, изменения клеточного состава окружения *WAT* сопровождается сдвигом в балансе противовоспалительных макрофагов (фенотип *M2*) в сторону провоспалительных макрофагов (фенотип *M1*) [1], что приводит к увеличению производства цитокинов, способствуя дисфункции жировой ткани и нарушению толерантности к глюкозе. Эозинофилы, которые в основном содержатся в *WAT* лиц с нормальной массой тела, замещаются у лиц с ожирением инфильтрованными нейтрофилами, тучными клетками и *B*-клетками, смещая баланс клеточных компонентов в сторону провоспалительного фенотипа, что влияет на высвобождение контролируемых *NF-κB* цитокинов, таких как *TNFα* и *IL-1*, а также адипокинов — *IL-6*, лептина и резистина (схема) [38]. Они, в свою очередь, действуют на паракринном и эндокринном уровне с последующим усилением воспалительного процесса. Увеличение секреции про-

спалительных медиаторов действует как механизм положительной обратной связи, дополнительно привлекая воспалительные клетки в жировые ткани у лиц с ожирением. Медиаторы воспаления, секретируемые как локально, так и системно, активируют контр-регуляторные сигнальные механизмы, десенсибилизируя клетки к влиянию ИНС. Сочетание этих механизмов усиливает устойчивость клеток к ИНС. Инфильтрация большого количества провоспалительных клеток и секреция провоспалительных цитокинов стимулирует несколько ключевых сигнальных каскадов в пределах растущей жировой ткани. Во-первых, на сигнальные пути ИНС влияет ингибирование *IRS*. Нарушение сигнальных путей ИНС препятствует действию ИНС на ткани-мишени, тормозя поглощение глюкозы клетками. Во-вторых, цитокины, высвобождаемые из инфильтрованных провоспалительных клеток, далее стимулируют сигнальные пути, связанные с воспалением. Это достигается за счет привлечения двух основных сигнальных каскадов — *JNK* (*c-Jun N-terminal kinase*) и *IKK2/NF-κB*. Активация этих путей вызывает обострение воспалительного ответа в окружающих тканях. Все это приводит к опосредованной воспалительными процессами устойчивости к действию ИНС [5].

Воспалительные сигнальные пути, участвующие в развитии ИР

Рецепторы и трансдукция сигнала. Новая роль *TLR2/4*, как иммуно-метаболических рецепторов указывает на важность *TLR/IL-1R/MyD88* (фактор миелоидной дифференциации 88) сигнальных путей при ожирении и СД2. *IL-1R*-связанные киназы (*IRAK-1*) являются критическими адаптивными белками этого сигнального пути. Механизмы активации *NF-κB* через *TLR* при ожирении довольно хорошо изучены. *TLR* — трансмембранные некаталитические рецепторы врожденного иммунитета, которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*PAMP*) и вызывают воспалительные реакции. *FFA* также являются агонистами *TLR* [4], что указывает на важную роль *TLR* при ожирении. *IRAK* — серин/треониновые киназы, содержащие домены смерти и адаптерные белки, играют главную роль в сигнальных каскадах семейств рецепторов *IL-1R* и *TLR*. Трансдукция сигнала через *TLR* инициируется во внутриклеточном домене рецептора *Toll/IL-1* (*TIR*) и продолжается через *MyD88*-зависимые или *TRIF* (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β*)-зависимые сигнальные пути. *TRIF*-зависимый путь отвечает за индукцию интерферона I типа [64]. *MyD88*-зависимый сигнальный путь индуцируется димеризацией рецептора после связывания соот-

ветствующих лигандов с *TLR2*, *TLR4* или *TNFR1* и приводит к мобилизации *MyD88* и *IRAK* на *TIR*-домене. *IRAK-1* активируется после его фосфорилирования *IRAK-4* и связывается с *TNFR*-ассоциированным фактором (*TRAF-6*). Комплекс *IRAK-1/TRAF-6* далее мобилизует *TGF-β*-активированную киназу (*TAK-1*) и адаптивные белки *TAB-1/2* (*TAK-1 binding protein 1/2*) с образованием макромолекулярного комплекса. Гиперфосфорилированная *IRAK-1* отделяется от сигнального комплекса и *TAK-1* активирует *IKK1/2*, что приводит к фосфорилированию, убиквитинизации и деградации *IκBα* с последующей транслокацией *p65 NF-κB* в ядро (см. схему). Повышенная экспрессия *IRAK-1* в жировой ткани при ожирении совпадает с воспалительными процессами и может служить тканевым маркером метавоспаления. Эти данные представляют клинический интерес, поскольку угнетение *IRAK-1* может снижать интенсивность воспаления при ожирении и СД2 [4]. Стимуляция рецепторов *LTB4R1* (*Leukotriene B4 receptor 1*), которые экспрессируются в макрофагах, гепатоцитах и миоцитах (но не в адипоцитах), активирует *JNK*, что ведет к фосфорилированию и связыванию гетеродимера *c-Jun/c-Fos* с генами-мишенями [33]. Другая киназа — *IKKε* действует ниже в сигнальной цепи по отношению к *MyD88*, *TRIF* и *TRAF3*, стимулируя *IRF3* (*Interferon regulatory transcription factor 3*), который транслоцируется в ядро и связывается с таргетными последовательностями ДНК. *NF-κB*, *c-Jun/c-Fos* и *IRF3* индуцируют экспрессию воспалительных факторов (цитокин, хемокинов и компонентов инфламмосом), а также влияют на транскрипцию микроРНК [33].

Большое количество доказательств свидетельствует, что медиаторы воспаления непосредственно ингибируют сигнальный путь ИНС через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы. Во-первых, активированные сериновые киназы, такие как *JNK*, *IKK2* и *PKCγ* (*Protein kinase C gamma*), могут фосфорилировать тормозные центры рецепторов ИНС и белков *IRS*, блокируя трансдукцию сигнала. Устранение такого тормозного фосфорилирования сериновых остатков повышает активность ИНС [19]. Во-вторых, *NF-κB* и *AP-1* влияют на экспрессию различных метаболических генов, которые имеют решающее значение для действия ИНС. Например, медиаторы воспаления могут повышать экспрессию *SOCS* (*Suppressor of cytokine signalling*), которые связываются с рецептором ИНС, снижая его способность фосфорилировать *IRS*. *NF-κB* может подавлять экспрессию компонентов сигнального пути ИНС, таких как *GLUT4* (*Glucose transporter type 4*), *IRS1* и *Akt* (*Protein kinase B*) [51]. Трансдукция

сигналов через воспалительные пути также влияет на сигнальный каскад ИНС, модулируя метаболические процессы, которые производят связанные с липидами факторы, участвующие в развитии ИР. Так, *TNF* стимулирует липолиз в адипоцитах, способствуя увеличению уровня циркулирующих *FFA* и снижению чувствительности к ИНС. Воспалительные процессы также индуцируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез церамида — сфинголипида, ингибирующего активацию *Akt*. Лечение мышей с ожирением ингибитором синтеза церамида повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к ИНС. Блокада *TLR4* предотвращает повышение уровня церамидов, индуцированного *FFA*, и снижает ИР. В печени воспалительные процессы могут прямо стимулировать липогенез *de novo*, который является основным фактором, вызывающим стеатоз [33].

JNK. Сигнальный путь *JNK/AP-1* также участвует в воспалительных процессах. Активация *JNK* приводит к N-концевому фосфорилированию гомодимеров *c-Jun*. После фосфорилирования *c-Jun* связывается с *c-Fos* с образованием *c-Jun/c-Fos* гетеродимеров, которые связываются с промоторными последовательностями ДНК иницируя транскрипцию провоспалительных генов. Активность *JNK* повышается в чувствительных к ИНС органах и тканях (печень, мышечная и жировая ткани) как у мышей на *HFD*, так и у лептин-дефицитных *ob/ob*-мышей. У мышей с мутацией в гене *Mark8* (*JNK1*) уменьшается ожирение, повышается толерантность к глюкозе и улучшается трансдукция сигнала ИНС. У мышей на высокожировой диете тканеспецифический нокаут *Mark8* приводит к повышению чувствительности к ИНС в гемопоэтических клетках и адипоцитах. *JNK* также активируется при *ER*-стрессе. Такой стресс может вызывать пальмитат, который продлевает активацию *JNK1* [58]. Кроме того, сочетание пальмитат-индуцированного *ER*-стресса и активации *JNK* вызывает автофагию в клеточных линиях адипоцитов и β -клеток [69]. Наконец, активация *JNK*, непосредственно ингибирует сигнальный путь ИНС через фосфорилирование серин/треониновых остатков *IRS-1*, которое блокирует взаимодействие *IRS* с рецептором ИНС, предотвращает фосфорилирование тирозина и определяет деградацию *IRS-1* в протеасомах [33].

Инфламмосомы. Инфламмосома — олигомерный белковый комплекс, содержащий каркас, адаптер и каспазы, обеспечивающие созревание и секрецию воспалительных цитокинов *IL-1* и *IL-18*. *NACHT*, *LRR* и *PYD*-содержащие белки (*NALP*), адаптерный белок *ASC* (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*) и каспаза-1 явля-

ются важными компонентами *NLRP*-инфламмосомных комплексов [12]. Инфламмосомы *NLRP3*, которые связывают эффект насыщенных *FFA* с хроническим воспалением, могут активироваться при дисфункции митохондрий. Подавление функции *NLRP3* при ожирении приводит к интенсификации сигнального пути ИНС, снижению воспаления, а также повышению чувствительности к ИНС [63]. Каспаза-1 является цистеиновой протеазой, которая способствует ИР, противодействуя метаболической функции жировой ткани, ослабляет чувствительность к ИНС, а также опосредует инфильтрацию макрофагов в жировую ткань. Показано, что элиминация *ASC-2* (*Activating signal co-integrator-2*) и каспазы-1 снижает уровень ИНС, лептина и резистина в плазме крови. Дефицит *ASC-2* может защитить от *HFD*-индуцированных ИР, стеатоза печени и гипертрофии адипоцитов. Эти данные показывают, что инфламмосомы играют важную роль в развитии ИР, вызванной ожирением, и могут быть терапевтической мишенью для лечения ИР [60].

Хотя *TLR* и *NLR* обеспечивают активацию инфламмосом, но для того чтобы вызвать воспаление необходимы еще два сигнала. Первый активирующий сигнал обеспечивается провоспалительными цитокинами, активирующими пути передачи сигнала *NF-κB*, *LPS* (*Lipopolysaccharides*) и модифицированными *LDL* (*Low-density lipoprotein*), который через *TLR4* инициирует сборку *NLRP3*-инфламмосомы, с последующей индукцией про-каспазы-1, про-*IL-1* и про-*IL-18*. Активная каспаза-1, расщепляет про-*IL-1β* и про-*IL-18* до зрелых *IL-1β* и *IL-18* [21]. Исследования на мышах показали, что ингибирование активности инфламмосомы с помощью генных мутаций и делеций или модификации диеты, приводит к улучшению метаболического гомеостаза при ожирении [60, 63]. *NLRP3*-дефектные мыши имеют повышенную толерантность к глюкозе и ИНС после приема пищи с высоким содержанием жиров, по сравнению с мышами дикого типа [63]. В макрофагах, полученных из костного мозга или эксплантов жировой ткани от *NLRP3*-дефектных мышей, активация каспазы-1, образование *IL-1β* и *IL-18* в ответ на *LPS* или активацию инфламмосом церамидом, снижалась [63]. Второй активирующий сигнал обеспечивается экзогенными и эндогенными молекулярными структурами (молекулы, продуцируемые патогенами, такими как флагеллин и *LPS*, а также молекулы, освобожденные из поврежденных клеток — ядерные, цитозольные белки и ДНК). Такими факторами также являются пальмитат и церамид, концентрация которых повышается при ожирении. *TLR* распознают указанные молекулярные

структуры, а *TLR4* может распознавать *LPS* и насыщенные жирные кислоты, такие как лаурат со средней длиной цепи, олеат и пальмитат, вероятно, с помощью молекулярного посредника — фетуина А, который секретируется печенью. Распознавание насыщенных жирных кислот *TLR4* необходимо для активации сигнального каскада *NF-κB* и последующей индукции экспрессии *TNF*, *IL-6* и хемоаттрактанта моноцитов *MCP-1* в жировой ткани [33].

Цитокины, связывающие воспаление с ИР

***TNFα*.** *TNFα* является провоспалительным цитокином, который образуется в жировой ткани, и вызывает ИР путем усиления липолиза в адипоцитах и фосфорилирования *IRS-1* по остаткам серина/треонина. В этом процессе участвуют несколько сигнальных путей, в том числе каскад *IKK2/NF-κB*, [72]. Показано, что *TNFα* может увеличивать поглощение глюкозы в висцеральных и подкожных адипоцитах через активацию сигнального пути *AMPK* (*AMP-activated protein kinase*) и посредством активации *JNK1/2* провоцирует ИР в висцеральных адипоцитах. С учетом специфических эффектов *TNFα* в отношении поглощения глюкозы продолжается поиск новых подходов для лечения ИР путем модуляции *TNF*-зависимого сигнального пути. Использование для лечения ИР *sTWEAK*, (*Soluble TNF-like weak inducer of apoptosis*), входящего в суперсемейство *TNFα*, который блокирует сигналы этого фактора, также свидетельствует, что *TNFα* участвует в патогенезе ИР. Интересно, что уровень *TNFα* в плазме крови выше у мужчин, чем у женщин, а также выше у лиц, страдающих ожирением. Поэтому, полные мужчины чаще страдают от ИР и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

***IL-1β*.** *IL-1β* — провоспалительный цитокин, секреция которого регулируется активацией инфламмосом. Он способствует развитию ИР, ослабляя сигналинг ИНС в периферических тканях и макрофагах, что приводит к понижению чувствительности β-клеток к гормону и нарушению его секреции. Уровень *IL-1* в различных клетках, таких как эндотелий и моноциты, повышается при гипергликемии. *IL-1β* также играет важную роль в инициировании и поддержке индуцированной воспалением дисфункции органов при СД2. *IL-1β* может усиливать системное воспаление и подавляет действие ИНС в большинстве клеточных мишеней гормона [12].

***IL-6*.** *IL-6* секретируется многими тканями, особенно жировой тканью, и является медиатором воспаления, который вызывает ИР путем подавления экспрессии *GLUT-4* и *IRS-1*. Эти эффекты

реализуются через активацию сигнального пути JAK (*Janus kinase*)-STAT (*Signal transducer and activator of transcription*) и усиление экспрессии SOCS3. IL-6 также индуцирует ИР, блокируя PI3K (*Phosphatidylinositol-3-kinase*)-каскад и нарушая синтез гликогена, через подавление экспрессии микроРНК-200S и положительную регуляцию FOG-2 (*Friend of GATA*). Было показано, что ИР в скелетных мышцах человека связана со стимуляцией IL-6, который вызывает экспрессию генов TLR-4 путем активации STAT3 [28].

MCP-1. MCP-1 является провоспалительным хемокином, который вырабатывается адипоцитами, макрофагами и клетками эндотелия и мобилизует макрофаги, DC и T-клетки иммунной памяти. Адипоциты и макрофаги являются основным источником провоспалительных цитокинов. Экспрессия MCP-1, стимулирующего привлечение макрофагов и DC, дополнительно повышает образование цитокинов, усиливая индуцированную воспалением ИР, возрастает при ожирении, особенно в висцеральной жировой ткани. MCP-1 может участвовать в патогенезе ИР, особенно в печени [12], регулируя воспалительную реакцию, чувствительность к ИНС, липидный обмен, поляризацию и инфильтрацию макрофагов, а также фосфорилирование ERK-1/2 (*Extracellular signal-regulated kinases 1/2*) и p38MAPK (*p38 mitogen-activated protein kinases*). Рецептором MCP-1 является CCR2 (*C-C chemokine receptor type 2*). Нокаут CCR2 уменьшает стеатоз печени и усиливает чувствительность к ИНС [43]. Это свидетельствует о важной роли MCP-1 в развитии, как воспаления, так и ИР.

Адипонектин. Адипонектин вырабатывается главным образом WAT. Его уровень снижается при ожирении, ИР и СД2, где он выступает в качестве противовоспалительного цитокина, но увеличивается при остеоартрите и СД1, где он участвует в провоспалительных процессах. Два рецептора вовлечены в метаболизм глюкозы, которые связывают действие адипонектина с усилением окисления FA, потребления глюкозы клетками и ослаблением ИР. Рецептор адипонектина 1 (*AdipoR1*) состоит из 7 трансмембранных доменов и опосредует подавление экспрессии генов, которые кодируют ферменты глюконеогенеза в печени и белки липогенеза, через активацию AMPK. Второй рецептор (*AdipoR2*) задействован в усилении экспрессии генов, которые участвуют в потреблении глюкозы, активируя сигнальный путь PPAR α [7]. Высокий уровень экспрессии *AdipoR1* и *AdipoR2* наблюдается в скелетных мышцах и печени, соответственно. Таким образом, адипонектин ослабляет ИР в печени путем снижения гликогенеза и

липогенеза, а также увеличения потребления глюкозы [7].

Резистин. Повышенные уровни резистина наблюдаются в моделях ожирения и диабета у мышей. Количество резистина возрастает в ответ на острую гипергликемию и снижение чувствительности к ИНС. У грызунов он образуется в адипоцитах, тогда как у человека его синтезируют главным образом моноциты/макрофаги. Его концентрация увеличивается одновременно с повышением уровня провоспалительных медиаторов. Резистин способствует ИР путем регуляции в макрофагах экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе TNF α и IL-6, а также активации NF- κ B. Резистин может нарушать функцию ИНС, через AMPK-зависимый и независимый SOCS-3-сигнальный путь [25]. Кроме того, резистин ингибирует опосредованное ИНС поглощение глюкозы в скелетных мышцах и адипоцитах. Он также стимулирует выработку глюкозы печенью. Недавно предполагаемый рецептор резистина человека был идентифицирован как белок, ассоциированный с аденилатциклазой-1 (CAP-1), который непосредственно связывается с резистином и инициирует каскад провоспалительных реакций в культивируемых моноцитах. CAP-1 состоит из трех доменов: N-концевой домен, который связывается с аденилатциклазой, центральный Src-гомологичный домен 3 (SH3) и актин-связывающий C-концевой домен. Связывание резистина с CAP-1 происходит через SH3-домен, инициируя трансдукцию сигнала через аденилатциклазу. Это приводит к активации PKA и дальнейшей активации NF- κ B, способствуя транскрипции провоспалительных генов. Трансактивация гена резистина опосредуется внутриклеточными сигнальными каскадами через рецепторы TNFR или TLR4. Резистин секретируется во внеклеточную среду путем экзоцитоза. Интернализация резистина может происходить через процессы эндоцитоза [5].

Фоллистатин-подобный белок 1 (Follistatin-like protein 1 — FSTL1). FSTL1 является втеклеточным гликопротеином, который недавно был идентифицирован как новый провоспалительный цитокин. Показано, что FSTL1 индуцирует воспалительные реакции в адипоцитах и макрофагах. Экспрессия провоспалительных медиаторов, включая IL-6, TNF α и MCP-1, дозо-зависимо активируется рекомбинантным FSTL1, параллельно с активацией сигнальных путей IKK2/NF κ B и JNK. Более того, FSTL1 нарушает сигнальный путь ИНС в адипоцитах, о чем свидетельствует ослабление фосфорилирования Akt и IRS-1 в ответ на стимуляцию ИНС. Таким образом, полученные результаты показывают, что FSTL1 является потенциальным

медиатором воспаления и резистентности к ИНС при ожирении [16].

Макрофаги. Управление взаимодействием клеток адаптивной и врожденной иммунной системы имеет решающее значение в контроле метавоспаления. Много различных типов иммунных клеток ($CD8^+$ T-клетки и B-клетки) связаны с прогрессией СД2, но макрофаги являются основным источником медиаторов воспаления и непосредственно способствуют резистентности тканей к ИНС [12]. Макрофаги находятся в жировой ткани, инфильтруются в нее и играют важную роль при ИР, вызванной ожирением. Как уже упоминалось, существуют два типа макрофагов: активированные по классическому механизму ($M1$) у животных с ожирением и активированные по альтернативному механизму ($M2$) у животных с нормальной массой тела. Макрофаги играют важнейшую роль в развитии хронического воспаления, в том числе индуцированного ожирением, так как они являются основным источником цитокинов. Кроме того, ожирение может изменить количество макрофагов за счет увеличения трижды положительной ($CD11b^+ F4/80^+ CD11^+$) субпопуляции. С использованием $CD11c$ в качестве маркера $M1$ и $CD206$ и $CD301$, как маркеров $M2$, было показано, что ИР может зависеть от количества макрофагов и от соотношения $M1:M2$. Введение пиоглиптона может уменьшить воспаление и ослабить ИР путем положительной регуляции экспрессии $IL-10$, который способствует уменьшению количества $M1$. Считается, что ось $MCP-1/CCR2$ влияет на смещение фенотипа макрофагов от $M2$ до $M1$, что является важной причиной ИР, поскольку приводит к синтезу провоспалительных факторов, таких как $TNF\alpha$ и $IL-6$. При ожирении, насыщенные FFA активируют $TLR2$ и $TLR4$ в макрофагах, что ведет к активации $IRF3$, JNK и $NF-\kappa B$ и последующих сигнальных механизмов, связанных с воспалением. Одновременно с перегрузкой нутриентами растет инфильтрация макрофагов в ткани, способствуя формированию провоспалительной среды, за счет повышения уровня $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ и $iNOS$, контролируемых $NF-\kappa B$. Накопление провоспалительных макрофагов в таких тканях и органах, как жировая ткань, мышцы и печень, осуществляет непосредственное репрессивное влияние на действие ИНС, способствуя тем самым гипергликемии и гиперлипидемии [59].

Нарушение функции митохондрий. С ожирением связаны нарушения дыхательной функции митохондрий. Было показано, что длинноцепочечные насыщенные FFA , уровень которых в циркулирующей крови повышается при ожирении, способствуют ИР и метаболическим нарушениям, так как они в основном метаболизируются путем

β -окисления в митохондриях [35]. При этом снижается активность и экспрессия карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 ($CPT-1$), фермента, лимитирующего скорость поступления FA в митохондрии, а также компонентов цикла трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов, совпадающие с подавлением синтеза АТФ [53]. Показано, что в результате липидной инфузии или HFD , в организме человека и грызунов снижается синтез АТФ, потребление кислорода и способность к окислительному фосфорилированию. Кроме того, FFA снижают уровень $PPAR$ -коактиватора-1 ($PGC-1$), ключевого транскрипционного координатора биогенеза митохондрий [35]. Таким образом, снижение митохондриального окислительного потенциала может ограничивать утилизацию FFA , что приводит к накоплению липотоксических посредников, таких как церамиды и DAG , которые участвуют в патогенезе ИР (см. схему) [36].

АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК). Функционирование митохондрий тесно связано с активностью АМРК, которая представляет собой гетеротример, состоящий из каталитической субъединицы (α) и 2-х регуляторных субъединиц (β и γ). γ -субъединица содержит 4 домена β -синтазы цистатионина (CBS), которые образуют сайты связывания адениновых нуклеотидов [54]. Структурные исследования показали, что γ -субъединица связывает 3 нуклеотида. [66]. При энергетическом стрессе в клетке и повышении концентрации АМФ происходит замена АТФ на АМФ в обменяемых центрах γ -субъединицы, что приводит к умеренной аллостерической активации АМРК и защите фермента от дефосфорилирования 172-го остатка треонина на α -субъединице, что ведет к дальнейшему увеличению активности. Кроме того, АДФ и АМР содействуют фосфорилированию $Thr172$ [45], обеспечивая еще один уровень регулирования. β -субъединица содержит модуль связывания углеводов, который содержится в ряде ферментов, участвующих в углеводном обмене. Гликоген и сахара с разветвленной цепью ингибируют АМРК, связываясь с этим доменом. Он же участвует в механизме активации АМРК низкомолекулярными активаторами. Две протеинкиназы активируют АМРК путем фосфорилирования $Thr172$ α -субъединицы — комплекс $LKB1(STK 11)/MO25/STRAD$ (Киназа печени $B1$; mouse protein 25; pseudokinase STE-related adaptor protein) в ответ на изменение энергетики клетки, и Ca^{2+} -кальмодулин-зависимая протеинкиназа β ($CAMKK\beta$), которая активируется увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} , в частности, при сокращении мышц [52].

Фосфорилированием метаболических ферментов и факторов транскрипции АМРК инициирует

катаболические процессы — поглощение глюкозы и *FA* и их превращение путем митохондриального окисления и гликолиза. Кроме того, *AMPK* ингибирует анаболические процессы — синтез глюкозы, гликогена и липидов в печени [26].

Действие *AMPK* в тканях можно суммировать следующим образом: 1) активирует опосредованное *GLUT4* поглощение глюкозы в мышцах с помощью фосфорилирования *TBC1D1* (*TBC1 domain family member 1*), 2) повышает уровень экспрессии *GLUT4* и его фактора транскрипции *MEF-2* (*Myocyte enhancer factor 2*), 3) усиливая перемещение транспортеров *CD36* к плазматической мембране, активирует поглощение жирных кислот, 4) активирует окисление жирных кислот, фосфорилируя и инактивируя митохондриальную изоформу *ACC2* (*Acetyl-CoA carboxylase*), снижая образование малонил-*CoA* (*Coenzyme A*) — ингибитора поступления жирных кислот в митохондрии через систему *CPT*, 5) ингибирует синтез жирных кислот, фосфорилируя и инактивируя цитозольную изоформу *ACC1*, 6) ингибирует синтез триглицеридов и фосфолипидов путем инактивации глицерин-3-фосфат ацилтрансферазы, 7) ингибирует синтез холестерина путем прямого фосфорилирования и инактивации *HMGCR* (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*) — фермента, лимитирующего скорость его синтеза, 8) фосфорилирует *CRTC2* (*Cyclic AMP response element binding protein (CREB)-regulated transcription coactivator-2*), который связывает белки 14-3-3, удерживающие его в цитоплазме. Это приводит к ингибированию в печени транскрипции генов, кодирующих ферменты, участвующие в глюконеогенезе — фосфоэнолпируват карбоксикиназу (*PEPCK*) и глюкозо-6-фосфатазу, 9) фосфорилирует *SREBP1* (*Sterol regulatory element-binding protein 1*), предотвращая его протеолитический процессинг и транслокацию в ядро и, таким образом, ингибируя транскрипцию генов липогенеза, в том числе *ACC1*, *FAS* (*Fatty acid synthase*) и *SCD1* (*Stearoyl-CoA desaturase 1*), которые являются мишенями *SREBP1* [26, 34].

Метавоспаление, среда хронического воспалительного процесса низкой интенсивности в тканях при избытке ПВ, является важным фактором, лежащим в основе развития ИР и СД2. Как указывалось, макрофаги являются основным источником воспалительных эффекторов, способствующих ИР, предшествующей СД2. Окислительный метаболизм определяет воспалительный статус макрофагов и процессы, которые могут происходить перед *ER*-стрессом и образованием *NLRP3*-инфламмасом. *AMPK* играет важную роль в метаболически-обусловленном воспалении макрофагов, контролирует метаболизм митохондрий и, сле-

довательно, может определять воспалительный статус макрофагов. *ER*-стресс и активация инфламмасом вызываются aberrантной аккумуляцией внутриклеточных липидов и митохондриальных *ROS*. *AMPK*, с учетом ее центральной роли в контроле энергии клетки, имеет важное значение для регулирования митохондриального окислительного фосфорилирования [22, 59]. Уменьшение энергетического заряда или увеличение концентрации кальция в клетке активируют *AMPK*, которая затем фосфорилирует многочисленные метаболические ферменты, способствующие генерации АТФ. В долгосрочной перспективе, активация *AMPK* усиливает эти эффекты с помощью фосфорилирования транскрипционных факторов и коактиваторов, которые регулируют экспрессию генов [22]. Учитывая ее важную роль в качестве контроллера энергии и варьирования энергетических потребностей макрофагов, неудивительно, что *AMPK* является существенным фактором управления воспалительным процессом [17]. Доказательства того, что *AMPK* может выступать в качестве ключевого регулятора метаболических путей, контролирующих воспаление, быстро накапливаются в последнее десятилетие. Активность *AMPK* снижается при действии *TNF α* , эффект которого опосредуется усиленной экспрессией *PP2Ca* — главной фосфатазы, подавляющей активность *AMPK*. Снижение активности *AMPK* является переключателем от метаболизма жирных кислот к аэробному гликолизу, индукция которого в макрофагах создает условия для продукции *IL-1 β* . Эти данные показывают взаимосвязь между активностью *AMPK*, воспалительными процессами в макрофагах и энергетическим метаболизмом. Следовательно, снижение активности *AMPK* связано с воспалением при метаболических заболеваниях, а активация *AMPK* ассоциируется с противовоспалительными эффектами [59]. Эффект сахароснижающего препарата метформина, по-видимому, также связан с активацией протеинкиназы в различных тканях, в том числе и лимфоцитах [2, 3]. Понимание того, как *AMPK* регулирует оксидативный метаболизм, *ER*-стресс и *NLRP3*-инфламмасомо-опосредованное воспаление необходимо для поиска новых методов лечения СД2.

Цикл *AMPK-SIRT1*. Сиртуины — группа деацетилаз гистонов и других белков, которые регулируются изменениями клеточного окислительно-восстановительного состояния. *SIRT1* (*Silent mating type information regulation 2 homolog 1*) реагирует на избыток ПВ, голодание, изменения расхода энергии, физические нагрузки и содержание адипонектина примерно так же, как и *AMPK*, хотя с иной временной зависимостью [54]. *SIRT1* активирует

АМРК деацетилюет *LKB1*, что способствует транслокации *LKB1* из ядра в цитозоль, где она активируется и, в свою очередь, фосфорилирует и активирует АМРК. Точно так же АМРК может активировать *SIRT1* путем увеличения соотношения *NAD/NADH* или усиления экспрессии и активности никотинамидфосфорибозилтрансферазы (*NAMPT*). Эти данные свидетельствуют о существовании цикла АМРК-*SIRT1*, который связывает энергетику клетки с ее окислительно-восстановительным состоянием. Кроме того, АМРК и сиртуины действуют на общие транскрипционные активаторы и коактиваторы, в том числе, на важный митохондриальный регулятор *PGC1α* и факторы семейства *FOXO* (*Forkhead box O*). И, наконец, активаторы как АМРК, так и *SIRT1* могут предотвратить развитие СД у экспериментальных животных [54].

mTOR. Исследования последнего времени показали, что воспаление может активировать пути, связанные с *mTOR* (*Mammalian target of Rapamycin*). Путь *mTOR/p70S6*-киназа (*p70S6K*) является одним из важнейших сигнальных компонентов в развитии связанной с ожирением ИР. Устойчивая активация *mTOR/p70S6K* нутриентами или длительной инсулинотерапией способствует развитию ИР путем усиления фосфорилирования *IRS-1*, что приводит к подавлению функции *IRS-1* и нарушению активации *PI3K*-каскада, создавая тем самым петлю отрицательной обратной связи в отношении действия ИНС [67].

Серин/треониновая киназа *mTOR* образует два различных сигнальных комплекса — *mTOR* комплекс 1 (*mTORC1*) и *mTORC2*, путем связывания нескольких белков. *mLST8* (*Mammalian lethal with SEC13 protein 8*), *DEPTOR* (*DEP domain-containing protein-interacting protein*), и комплекс *Tti1/Tel2* содержатся и в *mTORC1* и в *mTORC2*. *RAPTOR* (*Regulatory associated protein of MTOR complex 1*) и *PRAS40* (*Proline-rich Akt substrate*) являются специфическими для *mTORC1*, а *RICTOR* (*RPTOR independent companion of MTOR complex 2*), *mSin1* и *PROCTOR 1/2* (*Protein observed with Rictor-1/2*) — для *mTORC2*. *mTORC1* контролирует основные клеточные анаболические процессы, связывая их с наличием ПВ. В пролиферирующих клетках *mTORC1* интегрирует различные стимулы и сигнальные сети, усиливая синтез белка, липидов, нуклеотидов и блокируя катаболические процессы (аутофагию) на пост-трансляционном и транскрипционном уровнях. В таких органах, как печень, *mTORC1* обеспечивает хранение ПВ. Опухолевый супрессор *TSC* (*TSC1/TSC2* — *Tuberous sclerosis 1/2*) — важнейший негативный регулятор *mTORC1* [29]. *mTORC2* фосфорилирует и активирует *Akt* и другие киназы суперсемейства *AGC*,

контролируя клеточный метаболизм, выживание и организацию цитоскелета. Действия *mTORC1*, *mTORC2* и *Akt* тесно переплетаются. Так, в растущих и пролиферирующих клетках *Akt* является активатором *mTORC1*, а активированная *mTORC1* опосредует ингибирование путем обратной связи *mTORC2* и *Akt*. Поэтому, *mTORC1*, *mTORC2* и *Akt* составляют метаболическую сигнальную сеть, которая координирует процессы обмена веществ в растущих, пролиферирующих клетках и тканях [13].

АМРК и mTOR. *mTOR* — цитоплазматическая киназа, которая регулирует рост клеток и обмен веществ в ответ на митогены (*IGF-1* и *VEGF*), наличие ПВ (аминокислоты, глюкоза, жирные кислоты), гормоны, (в т. ч. ИНС) и цитокины. Нутриент-сенсорный сигнальный путь *mTOR* имеет важное значение для развития и роста молодого организма. После завершения роста *mTOR* переключается на процессы клеточного и организменного старения. В частности, *mTOR* преобразует состояние покоя клетки в сенесценцию. Сенесцентные клетки являются гиперфункциональными, гиперсекреторными, провоспалительными и характеризуются устойчивостью к сигналам митогенов в том числе и к ИНС. Постепенно эти клеточные гиперфункции приводят к возрастным заболеваниям, опосредованным *mTOR*, в том числе и СД2. Ингибитор *mTOR* — рапамицин замедляет старение и предотвращает болезни, связанные с возрастом. Важно подчеркнуть, что высокие уровни глюкозы и ИНС активируют *mTOR*. При нормализации уровня глюкозы, инсулинотерапия может инактивировать *mTOR*. С другой стороны, сам по себе ИНС активирует сигнальный путь *mTOR*, а гиперинсулинемия может привести к ИР [8].

Активация АМРК, индуцированная метаболическим стрессом, ингибирует синтез белка в результате ослабления сигналинга *mTORC1* путем фосфорилирования и активации *TSC2*. АМРК также непосредственно фосфорилирует *RAPTOR*, что определяет его связывание с белками 14-3-3 и подавление активности *mTORC1* [8]. Известно, что избыток глюкозы и аминокислот, таких как лейцин, приводят к ИР в скелетных мышцах. Предполагается, что оба фактора подавляют АМРК и активируют *mTOR/p70S6K*. Ингибирование *mTOR* рапамицином предотвращает развитие ИР, но не влияет на активность АМРК. Напротив, активация АМРК α-липоевой кислотой и *AICAR* (*5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-d-ribofuranoside*) приводит к фосфорилированию специфических молекул снижающих как ИР, так и *mTOR/p70S6K*-сигналинг. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение экспрессии АМРК предшествует активации *mTOR/p70S6K* в опосредовании глюкозо-

и лейцин-индуцированной ИР [55]. Повышенные концентрации глюкозы и лейцина снижают способность ИНС активировать *Akt* и стимулировать поглощение глюкозы или включение ее в гликоген. В случае лейцина, этот эффект был связан с активацией *p70S6K*, которая, в свою очередь, приводит к фосфорилированию остатков серина (*S307*, *S635*) на *IRS-1*, нарушающему трансдукцию сигналов ИНС. Ингибирующий же эффект глюкозы ассоциируется с фосфорилированием *IRS* активированными изоформами *PKC* [42]. Активация последних, связана с уменьшением активности *AMPK*, что приводит к нарушению окисления жирных кислот и повышению концентрации активатора *PKC* — *DAG*. Таким образом, глюкоза и лейцин инициируют ИР используя различные механизмы, с общим конечным результатом — фосфорилированием *IRS-1*.

Кроме того, гиперактивность *mTOR* вызывает ИР, воздействуя на *GRB10* (*Growth factor receptor-bound protein 10*) [70]. *TNF* и провоспалительные цитокины нарушают сигнальный путь ИНС путем активации *mTOR*. ПВ активируют *mTOR*, ограничение калорийности ее инактивирует, поэтому низкокалорийная диета ослабляет ИР. Физическая активность ингибирует сигналинг *mTOR/S6K1* в скелетных мышцах крыс, восстанавливая чувствительность к ИНС. Пероральный прием рапамицина угнетает активацию *mTOR*, предотвращая индуцированную нутриентами ИР в организме человека. Таким образом, активация *mTOR* в печени, мышцах и жировой ткани может проявляться как ИР [8].

Глюкоза, аминокислоты и *FA* активируют *mTOR*, вызывая гипертрофию β -клеток и усиление секреции ИНС. Первоначально гиперфункция β -клеток компенсирует ИР, предотвращая гипергликемию. Но в конечном итоге это приводит к недостаточности β -клеток, что зависит, в том числе, и от генетической предрасположенности. У мышей с гиперактивацией *mTOR* масса островков первоначально увеличена из-за гипертрофии β -клеток. Вначале *mTOR* стимулирует функцию β -клеток, затем хроническая гиперстимуляция *mTOR* вызывает в β -клетках устойчивость к *IGF-1* и ИНС, способствуя гибели клеток [8].

Аутофагия. При развитии ИР *mTOR* взаимодействует с *NF- κ B*. Ингибирование *NF- κ B/p65* в присутствии *siRNA*, защищает мышей на *HFD* от стеатоза печени и ИР. Кроме того, экспрессия *Atg7* (*Autophagy-related protein 7*), *Beclin1* и *AMPK* усиливалась, в то время как количество *mTOR* в печени мышей снижалось. Эти результаты свидетельствуют о перекрестных связях между сигнальным путем *NF- κ B* и осью *AMPK/mTOR/аутофагия* при жировой дистрофии печени и ИР. Были получены данные,

указывающие, что *NF- κ B* может быть основным регулятором сигнальных путей, связывающих чувствительность к ИНС и эффект избытка калорий [73]. Так, инсулинорезистентности способствует сдвиг поляризации макрофагов от состояния *M2* к воспалительному типу *M1*, при котором процесс увеличения количества неспецифических маркеров *F4/80*, *CD68* и специфического маркера *CD11c* в *M1* макрофагах регулируется *NF- κ B* [39]. Селективное ингибирование *NF- κ B* в гипоталамусе защищало экспериментальных животных от ИР, связанной с *HFD* [71].

Накопленные данные также показывают, что аутофагия, эволюционно консервативный запрограммированный механизм, воздействующий на разнообразные клеточные процессы, играет ключевую роль в метаболизме липидов и гликогена, а также в регуляции воспалительных реакций [65]. Связанные с аутофагией гены, такие как *Atg7* и *Beclin1*, кодируют белковые продукты, являющиеся важными компонентами функционального комплекса опосредующего процесс аутофагии. Дефекты аутофагии наблюдаются при различных патологиях, включая ожирение, стеатоз, рак и нейродегенеративные заболевания. Следует отметить, что нарушение аутофагии в скелетных мышцах может вызвать опосредованное *NF- κ B* воспаление [41]. Восстановление аутофагии в печени приводит к подавлению воспаления и повышению чувствительности к ИНС. Внутриклеточное содержание липидов, отложение липидов в печени и ИР после липидной нагрузки, увеличиваются в результате недостаточности аутофагии. Существует вероятность того, что воздействие на индуцированную диетой ветвь сигналинга *NF- κ B*, контролирующую воспаление, которая как-то коррелирует с ремоделированием аутофагии, может оказывать положительное влияние на улучшение чувствительности к ИНС у больных СД2, не затрагивая стержневые иммунные функции [73].

Следовательно, избыток калорий или вызванное *HFD* ожирение активирует *NF- κ B*, вероятно, через *TLR4* в гепатоцитах или клетках Купфера, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как *TNF α* и *IL-6*, усиливающих воспаление предрасположенных тканей и клеток, и формируя ИР путем ингибирования передачи сигнала ИНС. Можно надеяться, что селективное ингибирование активности *NF- κ B* может быть достигнуто в конкретных тканях или органах, например, в печени, не вызывая побочных эффектов, связанных с глобальным ингибированием пути *NF- κ B* [10].

Таким образом, сигнальный путь *NF- κ B* в печени играет ключевую роль в индуцированной высокожировой диетой ИР и *AMPK/mTOR*-ассо-

цированная аутофагия участвует в этом патологическом процессе.

Проведенные исследования подчеркивают роль *NF-κB* в патогенезе связанных с ожирением ИР, СД2 и других метаболических нарушений. Показано, что у пациентов с метаболическим синд-

ромом, ИР связана с изменениями в экспрессии генов, участвующих в сигнальных каскадах *NF-κB* [32]. Понимание тонких механизмов перекрестных взаимодействий этого фактора с другими сигнальными путями, участвующими в воспалении, позволит разработать новые подходы к лечению метаболических заболеваний.

Список использованной литературы

1. Зак К. П., Тронько Н. Д., Попова В. В., Бутенко А. К. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины. — Киев: Книга-плюс, 2015. — 488 с.
2. Пушкарёв В. М., Соколова Л. К., Пушкарёв В. В. и др. Активность АМПК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина // Пробл. Эндокр. Патол. — 2016. — № 4. — С. 29-35.
3. Соколова Л. К., Пушкарёв В. М., Бельчина Ю. Б. и др. Активность аденозинмоно-фосфатактивированной протеинкиназы в лимфоцитах при действии сахароснижающих препаратов // Доп. НАН України. — 2017. — № 6. — С. 96-100.
4. Ahmad R., Shihab P. K., Thomas R. et al. Increased expression of the interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-1 is associated with adipose tissue inflammatory state in obesity // Diabetol. Metab. Syndr. — 2015. — 7. — doi: 10.1186/s13098-015-0067-7.
5. Al Hannan F., Culligan K. G. Human resistin and the RELM of Inflammation in diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. — 2015. — 7. — doi: 10.1186/s13098-015-0050-3.
6. Aprile-Garcia F., Antunica-Noguerol M., Budziński M. L. et al. Novel insights into the neuroendocrine control of inflammation: the role of GR and PARP1 // Endocr. Connect. — 2014. — 3. — P. R1-R12.
7. Bermudez V. J., Rojas E., Toledo A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in adiponectin, AdipoR1, and AdipoR2 genes: insulin resistance and type 2 diabetes mellitus candidate genes // Am. J. Ther. — 2013. — 20, № 4. — P. 414-421.
8. Blagosklonny M. V. TOR-centric view on insulin resistance and diabetic complications: perspective for endocrinologists and gerontologists // Cell Death Dis. — 2013. — 4. — doi: 10.1038/cddis.2013.506.
9. Blaylock R. L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: A hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control // Surg. Neurol. Int. — 2015. — 6. — doi: 10.4103/2152-7806.157890.
10. Cai D., Yuan M., Frantz D. F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB // Nat. Med. — 2005. — 11. — P. 183-190.
11. Chen W., Li Z., Bai L., Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy // Front. Biosci. — 2012. — 16. — P. 1172-1185.
12. Chen L., Chen R., Wang H., Liang F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance // Int. J. Endocrinol. — 2015. — doi: 10.1155/2015/508409.
13. Covarrubias A. J., Aksoylar H. I., Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signalling // Semin. Immunol. — 2015. — 27, № 4. — P. 286-296.
14. Dennis E. A., Norris P. C. Eicosanoid storm in infection and inflammation // Nat. Rev. Immunol. — 2015. — 15, № 8. — P. 511-523.
15. El-Haggag S. M., Mostafa T. M. Adipokines and biochemical changes in Egyptian obese subjects: possible variation with sex and degree of obesity // Endocrine. — 2015. — 48, № 3. — P. 878-885.
16. Fan N., Sun H., Wang Y. et al. Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity // Mediators Inflamm. — 2013. — doi: 10.1155/2013/752519.
17. Galic S., Fullerton M. D., Schertzer J. D. et al. Hematopoietic AMPK b1 reduces mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity // J. Clin. Investig. — 2011. — 121. — P. 4903-4915.
18. Ghosh S. Handbook of transcription factor NF-kappaB. — Boca Raton: CRC Press by Taylor & Francis Group, 2007. — 223 p.
19. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms // J. Endocrinol. — 2014. — 220. — P. T1-T23.
20. Gyrd-Hansen M., Meier P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF-kB, inflammation and cancer // Nat. Rev. Cancer. — 2010. — 10. — P. 561-574.
21. Haneklaus M., O'Neill L. A. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation // Immunol. Rev. — 2015. — 265. — P. 53-62.
22. Hardie D. G., Ross F. A., Hawley S. A. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern // Chem. Biol. — 2012. — 19. — P. 1222-1236.
23. Harris R. E., Casto B. C., Harris Z. M. Cyclooxygenase-2 and the inflammation of breast cancer // World J. Clin. Oncol. — 2014. — 5, № 4. — P. 677-692.
24. Hayden M. S., Ghosh S. NF-kB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions // Genes. Dev. — 2012. — 26. — P. 203-234.
25. Huang X., Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans // J. Endocrinol. Invest. — 2016. — 39, № 6. — P. 607-615.
26. Jeong K. J., Kim G. W., Chung S. H. AMP-activated protein kinase: An emerging target for ginseng // J. Ginseng Res. — 2014. — 38. — P. 83-88.
27. Kapadia R., Yi J. H., Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists // Front. Biosci. — 2008. — 13. — P. 1813-1826.

28. Kim T.H., Choi S. E., Ha E. S. et al. IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle // *Acta Diabetol.* — 2013. — **50**, № 2. — P. 189-200.
29. Kim Y. C., Guan K. L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation // *J. Clin. Invest.* — 2015. — **125**, № 1. — P. 25-32.
30. Knab L., Grippo P. J., Bentrem D. J. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — **20**, № 31. — P. 10729-10739.
31. Koh T. J., DiPietro L. A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage // *Expert Rev. Mol. Med.* — 2011. — **13**. — doi: 10.1017/S1462399411001943.
32. Kuzmicki M., Telejko B., Wawrusiewicz-Kurylonek N. et al. The expression of genes involved in NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — **168**, № 3. — P. 419-427.
33. Lackey D. E., Olefsky J. M. Regulation of metabolism by the innate immune system // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016. — **12**, № 1. — P. 15-28.
34. Li Y., Xu S., Mihaylova M. M. et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice // *Cell Metab.* — 2011. — **13**. — P. 376-388.
35. Lipina C., Macrae K., Suhm T. et al. Mitochondrial substrate availability and its role in lipid-induced insulin resistance and proinflammatory signaling in skeletal muscle // *Diabetes.* — 2013. — **62**. — P. 3426-3436.
36. Lipina C., Irving A. J., Hundal H. S. Mitochondria: a possible nexus for the regulation of energy homeostasis by the endocannabinoid system? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2014. — **307**. — P. E1-E13.
37. Liu X., He F., Pang R. et al. Interleukin-17 (IL-17)-induced microRNA 873 (miR-873) contributes to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting A20 ubiquitin-editing enzyme // *J. Biol. Chem.* — 2014. — **289**, № 42. — P. 28971-28986.
38. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines // *ISRN Inflamm.* — 2013. — doi: 10.1155/2013/139239.
39. Martinez F. O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000Prime Rep.* — 2014. — **6**. — doi: 10.12703/P6-13.
40. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* — 2008. — **454**, № 7203. — P. 428-435.
41. Muriach M., Flores-Bellver M., Romero F. J., Barcia J. M. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/102158.
42. Müssig K., Fiedler H., Staiger H. et al. Insulin-induced stimulation of JNK and the PI 3-kinase/mTOR pathway leads to phosphorylation of serine 318 of IRS-1 in C2C12 myotubes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — **335**. — P. 819-825.
43. Nio Y., Yamauchi T., Iwabu M. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipoatrophic diabetic A-ZIP transgenic mice // *Diabetologia.* — 2012. — **55**, № 12. — P. 3350-3358.
44. Nuvoli B., Galati R. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor, and aromatase signaling in inflammation and mesothelioma // *Mol. Cancer Ther.* — 2013. — **12**, № 6. — P. 844-852.
45. Oakhill J. S., Steel R., Chen Z. P. et al. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase // *Science.* — 2011. — **332**, № 6036. — P. 1433-1435.
46. O'Dea E., Hoffmann A. NF- κ B signalling // *WIREs Syst. Biol. Med.* — 2009. — **1**. — P. 107-115.
47. Odegaard J. I., Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis // *Science.* — 2013. — **339**, № 6116. — P. 172-177.
48. Oeckinghaus A., Hayden M. S., Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways // *Nat. Immunol.* — 2011. — **12**. — P. 695-708.
49. O'Rourke R. W. Obesity and cancer: At the crossroads of cellular metabolism and proliferation // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2014. — **10**, № 6. — P. 1208-1219.
50. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view // *EMBO Mol. Med.* — 2013. — **5**, № 5. — P. 661-674.
51. Poletto A. C., Furuya D. T., David-Silva A. et al. Oleic and linoleic fatty acids downregulate Slc2a4/GLUT4 expression via NF κ B and SREBP1 in skeletal muscle cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2015. — **401**. — P. 65-72.
52. Racioppi L., Means A. R. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2: roles in signaling and pathophysiology // *J. Biol. Chem.* — 2012. — **287**, № 38. — P. 31658-31665.
53. Ritov V. B., Menshikova E. V., Azuma K. et al. Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — **298**. — doi: 10.1152/ajpendo.00317.2009.
54. Ruderman N. B., Carling D., Prentki M., Cacicedo J. M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2013. — **123**, № 7. — P. 2764-2772.
55. Saha A. K., Xu X. J., Balon T. W. et al. Insulin resistance due to nutrient excess. Is it a consequence of AMPK downregulation? // *Cell Cycle.* — 2011. — **10**, № 20. — P. 3447-3451.
56. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences // *Cell.* — 1986. — **46**, № 5. — P. 705-716.
57. Skaug B., Jiang X., Chen Z. J. The role of ubiquitin in NF- κ B regulatory pathways // *Annu. Rev. Biochem.* — 2009. — **78**. — P. 769-796.
58. Solinas G., Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction // *FASEB J.* — 2010. — **24**. — P. 2596-2611.
59. Steinberg G. R., Schertzer J. D. AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease // *Immunol. Cell Biol.* — 2014. — **92**. — P. 340-345.
60. Stienstra R., Van Diepen J. A., Tack C. J. et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2011. — **108**, № 37. — P. 15324-15329.
61. Sun D., Novotny M., Bulek K. et al. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the

- adaptor TRAF5 and the splicing regulatory factor SF2 (ASF) // *Nat. Immunol.* — 2011. — **12**. — P. 853-860.
62. Tsai S., Clemente-Casares X., Revelo X. S. et al. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? // *Diabetes.* — 2015. — **64**, № 6. — P. 1886-1897.
63. Vandanmagsar B., Youm Y. H., Ravussin A. et al. The NALP3/NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced autoinflammation and insulin resistance // *Nat. Med.* — 2011. — **17**, № 2. — P. 179-188.
64. Wang L., Wang J., Fang J. et al. High glucose induces and activates Toll-like receptor 4 in endothelial cells of diabetic retinopathy // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2015. — **7**. — doi: 10.1186/s13098-015-0086-4.
65. Wang Y., Li Y. B., Yin J. J. et al. Autophagy regulates inflammation following oxidative injury in diabetes // *Autophagy.* — 2013. — **9**. — P. 272-277.
66. Xiao B., Sanders M. J., Underwood E. et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP // *Nature.* — 2011. — **472**, № 7342. — P. 230-233.
67. Yang P., Zhao Y., Zhao L. et al. Paradoxical effect of rapamycin on inflammatory stress-induced insulin resistance *in vitro* and *in vivo* // *Sci. Rep.* — 2015. — **5**. — doi: 10.1038/srep14959.
68. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Front. Med.* — 2013. — **7**, № 1. — P. 14-24.
69. Yin J., Wang Y., Gu L. et al. Palmitate induces endoplasmic reticulum stress and autophagy in mature adipocytes: implications for apoptosis and inflammation // *Int. J. Mol. Med.* — 2015. — **35**. — P. 932-940.
70. Yu Y., Yoon S. O., Poulogiannis G. et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling // *Science.* — 2011. — **332**. — P. 1322-1326.
71. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity // *Cell.* — 2008. — **135**. — P. 61-73.
72. Zhou X., You S. Rosiglitazone inhibits hepatic insulin resistance induced by chronic pancreatitis and IKK-β/NF-κB expression in liver // *Pancreas.* — 2014. — **43**, № 8. — P. 1291-1298.
73. Zeng T., Zhou J., He L. et al. Blocking nuclear factor-kappa B protects against diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice // *PLoS One.* — 2016. — **11**, № 3. — doi: 10.1371/journal.pone.0149677.

Получено 16.02.2017

УЧАСТЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРУ NF-κB У ТРАНСФОРМАЦІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ДІАБЕТ 2 ТИПУ

(огляд літератури та власних досліджень)

М. Д. Тронько, В. М. Пушкарьов, Л. К. Соколова, В. В. Пушкарьов

Державна установа “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, 04114 Київ

Проаналізовані клітинні та молекулярні зв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності та викликаних ожирінням резистентності до інсуліну, діабету 2 типу, а також участь в цих процесах NF-κB. Проведені дослідження останніх років підкреслюють роль NF-κB у патогенезі пов'язаних з ожирінням інсулінорезистентності, діабету та інших метаболічних порушень. Показано, що у хворих з метаболічним синдромом інсулінорезистентність пов'язана зі змінами в експресії генів, контрольованих сигнальними механізмами NF-κB. Особлива увага в огляді приділяється участі цього фактору в утворенні прозапальних цитокинів та хемокінів, які формують запальний фон в адипоцитах, інфільтрованих у жирову тканину макрофагах, інших тканинах і органах.

NUCLEAR FACTOR NF-κB INVOLVEMENT IN TRANSFORMATION OF CHRONIC INFLAMMATION INTO TYPE 2 DIABETES

(review of literature and own data)

N. D. Tronko, V. M. Pushkarev, L. K. Sokolova, V. V. Pushkarev

State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS Ukraine”, 04114 Kyiv

We analyze the cellular and molecular links between low intensity chronic inflammation caused by obesity and insulin resistance, diabetes type 2 and participation of NF-κB in these processes. Studies of recent years underscore the role of NF-κB in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance, diabetes and other metabolic disorders. It was demonstrated that patients with the metabolic syndrome, insulin resistance is associated with changes in gene expression controlled by NF-κB signaling mechanisms. Special attention has been paid to the factor participation in the secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines, forming an inflammatory background in adipocytes, infiltrated into the adipose tissue macrophages, other tissues and organs.