

ИНСУЛИН И КЛЕТочНАЯ СМЕРТЬ

Р.Т. МАКИШЕВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

Аннотация. В обзоре собственных работ и литературных источников проведено обсуждение накопившихся противоречий действия сахарного диабета на клеточную смерть. Предложена концепция повреждающего влияния избытка инсулина на клетки с разной степенью чувствительности. Основой для рассуждений приняты следующие аксиомы. Инсулин необходим всем клеткам всех живых организмов. Инсулин является главным регулятором пиноцитоза в клетке. Энергетические и пластические потребности ткани повышают количество и чувствительность рецепторов к инсулину. Избыток инсулина возникает при приеме стимуляторов секреции, деструкции β -клеток, передозировке инсулина. Избыток инсулина способствует быстрому поступлению веществ в клетку, набуханию и некрозу. Механизмами защиты от избытка гормона являются увеличение связывания инсулина жировыми клетками, инсулинорезистентность и увеличение ростовых факторов. Это приводит к снижению апоптоза клеток, ускорению ангиогенеза и уменьшению барьерных функций тканей. При сахарном диабете все клетки подвержены воздействию повышенных концентраций инсулина, но чаще повреждаются клетки эндотелия в связи с их постоянным делением. Апоптоз клеток тканей при сахарном диабете вызван белково-энергетической недостаточностью. Апоптоз β -клеток необходим для снижения избытка инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, инсулин, клеточный гомеостаз, тканевой метаболизм, апоптоз.

INSULIN AND THE CELLULAR DEATH

R.T. MAKISHEVA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin street, Tula, Russia 300028

Abstract. In the review of their own work and the literature it discussed accumulated contradictions of the effect of diabetes mellitus on cell death. The author proposes the concept of the damaging effects of excess insulin on cells with different degrees of sensitivity. The basis for reasoning adopted the following axioms. Insulin is needed by all cells of all living organisms. Insulin is the main regulator of pinocytosis into the cells. Energy and plastic tissue needs increase the number and sensitivity of insulin receptors. Excess insulin occurs when taking stimulants, secretion, degradation of β -cells, insulin overdose. Excess insulin promotes the rapid flow of substances into the cell, then swelling and necrosis. Protection mechanisms against excess hormone are increased binding of insulin, fat cells, insulin resistance and increased growth factors. This leads to reduced apoptosis, accelerated angiogenesis, and reduction of the barrier functions of tissues. In diabetes, all the cells are exposed to elevated concentrations of insulin, but most of the cells are damaged endothelium in connection with their regular division. Apoptosis of tissue cells in diabetes mellitus is caused by protein-energy deficiency. Apoptosis of β -cells is necessary to reduce excess insulin.

Key words: diabetes mellitus type II, insulin, cellular homeostasis, tissue metabolism, apoptosis.

Светлой памяти Натальи Анатольевны Швырковой посвящается.

В 1991 году в журнале «Проблемы эндокринологии» опубликована работа Н.А. Швырковой «"Мозговой" инсулин и центральная нервная система» [71]. Эта и другие работы Н.А. Швырковой [69, 70, 72], а также личное общение оказали структурирующее системообразующее воздействие на мышление автора и продолжают вызывать его благодарность.

Современное течение заболеваний сопровождается признаками длительной дезадаптации организма в кардинально изменившихся условиях постиндустриального информационного мира. Смена социальной парадигмы всеобщего блага на парадигму индивидуального благополучия привела к возрастанию в жизни современного человека темпа внешних притязаний, к дефициту времени для адаптации, игнорированию сигналов организма, сокращению времени отдыха и самореализации, отказу от традиционных профилактических методов сохранения здоровья. Напряжение в организме сместилось с двигательного аппарата на психоэмоциональный. Мы вынуждены признать, что процессы урбанизации изменили состав воздуха, воды и питания, изменили характер взаимодействия организма с внешней средой. В

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

организме исподволь истощаются пластические резервы целостной реакции, и накапливается энергетический дефицит. Можно говорить о постоянном углеводном пищевом «давлении», оказывающем влияние на все большую часть населения. Это происходит вследствие того, что люди в избытке потребляют углеводистую и жирную пищу и относительно мало белков. В настоящее время показано, что не только гипергликемия вследствие *сахарного диабета* (СД), но и постпрандиальная (постпищевая) гликемия может играть важную роль в формировании условий для развития неинфекционных заболеваний человека, включая онкологические заболевания [7]. Именно эти причины, на наш взгляд, приводят к эпидемическому росту заболеваемости СД.

Современная теория СД игнорирует саногенные механизмы регуляции организма, считая их патологическими, генетически детерминированными, работающими против адаптации. Большинство исследователей СД воспринимают заболевание как «сбой» системы гомеостаза, лечебные мероприятия направляются на искусственное (насильственное) восстановление его параметров. В качестве критериев компенсации используются гомеостатические показатели здорового, а, следовательно, находящегося в других условиях жизнедеятельности организма. Нарушено целостное восприятие развития заболевания, акцент перенесен от изучения этиологии и физиологии сахарного диабета на анализ причин, приводящих к гипергликемии и уменьшению биологического действия инсулина [31]. Клиническая медицина уклонилась в сторону статистических и аналитических исследований, что привело к накоплению фрагментарных научных фактов.

Еще 30 лет назад численность больных СД в мире составляла около 30 миллионов больных, треть которых страдала *СД 1 типа* (СД1), среди причин смерти СД располагался на 17-ом месте. *СД 2 типа* (СД2) казался неопасным заболеванием, нуждающимся в коррекции диеты, физической активности и таблетированных препаратах. Сегодня распространенность СД стремится к полумиллиарду больных, в основном 2 типа, среди причин смерти СД 2 занял третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Учитывая, что СД 2 увеличивает риск смерти от сосудистых катастроф в 6 раз, а от онкологии в 4 раза, то доминирующее влияние СД на общую смертность становится очевидным [34]. В лечении СД2 стали широко применять препараты инсулина.

При изучении причин смерти и сопутствующей патологии по результатам аутопсий больных СД2 в возрасте 68-80 лет выявлена высокая распространенность патологии *сердечно-сосудистой системы* (ССС) – 94,37%, церебро-васкулярной болезни – 50,66%, дыхательной системы – 25,8%, избыточного веса и ожирения – 21,5%, желчнокаменной болезни – 19,86%, злокачественных новообразований – 16,2%, гиперплазии предстательной железы – 42,17%, гинекологической патологии – 10,5%, инфекционно-воспалительных поражений почек и мочевыводящих путей – 8,6% [62]. Риск смерти, обусловленный наличием СД, относится также к молодым больным с хорошим исходным состоянием ССС [74]. Происходит угрожающее увеличение СД2 среди лиц молодого возраста, что по мнению экспертов в области СД и будет главной проблемой в течении данного заболевания в следующем десятилетии. Чрезвычайно агрессивное в отношении сосудистых осложнений течение СД2, диагностированного в детском и подростковом возрасте, требует проведения своевременного, патогенетически обоснованного эффективного лечения [21].

Считается, что причиной СД являются генетические изменения, и тому обнаруживаются всё большие подтверждения [83]. Принимая во внимание, что одним из основных путей адаптации организмов к изменяющимся условиям окружающей среды является регуляция экспрессии генов [36], генетические исследования никогда не будут безрезультатны. Генетический фатализм привел к тому, что поиск излечения СД заменен на управление течением заболевания, позволяющее отсрочить проявления осложнений. Символом принято считать образ управления седоком повозки, влекомой тремя скакунами – диетой, физической активностью и лекарственной терапией. Образом сложившегося на сегодняшний день положения в ведении больных СД может стать легенда о Фаэтоне, потерявшем управление повозкой Зевса, что привело к вселенскому коллапсу.

Сегодняшнее понимание патогенеза СД 2 складывается из следующих нарушений:

- Секреторная дисфункция β -клеток – замедление «раннего» прандиального выброса инсулина.
- *Инсулинорезистентность* (ИР) – снижению чувствительности и числа *рецепторов инсулина* (РИ).
- Гиперпродукция глюкозы печенью – гипергликемия натощак.
- Истощение продукции инсулина β -клетками и дефицит инсулина.

Несмотря на это, клиническое ведение пациентов СД не выявляет дефицита действия инсулина, но контролируется по уровню глюкозы, который не отражает эффективности инсулина. Гипергликемия при СД складывается из влияния октета механизмов, повышающих уровень глюкозы в ответ [77] на системный энергетический запрос. До 1990-х годов высказывались серьезные сомнения о том, стоит ли снижать гликемию до нормального уровня, если ее умеренное повышение не сопровождается выраженными симптомами. Фундаментальными диабетологическими рандомизированными исследованиями DCCT (1983-1993 гг.) и UKPDS (1986-1998) была доказана польза снижения гликемии до недиабетического уровня.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

Достижение гликемии, близкой к норме, стало рекомендуемой целью лечения. Лечение стало интенсифицироваться до цели.

Исследования ACCORD, ADVANCE, VADT не выявили существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений. Современным итогом интенсивной терапии СД стал метаболический парадокс: при достижении эугликемии на фоне лечения – микроциркуляторные повреждения сохраняются [35]. Возникли серьезные опасения, что жесткий контроль за концентрацией HbA1c в плазме крови (в среднем на уровне около 7% и ниже) может ассоциироваться с ухудшением показателя выживаемости пациентов с *сердечной недостаточностью* (СН) независимо от их возраста, и, напротив, повышение уровня HbA1c у пациентов с СД и уже имевшейся манифестной СН сопровождается улучшением прогноза [79, 4]. Очевидная выгода от интенсивного снижения уровня HbA1c в плазме крови все же отсутствует [76]. Авторы консенсуса EASD 2012 по лечению СД2 попытались понемногу отойти от глюкоцентрической теории и заменить ее концепцией «персонализированной медицины» – ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть сбалансирован таким образом, чтобы оставаться удобным для пациента. Такое положение заставляет задуматься о том, что современная концепция СД2 несостоятельна [23].

Применяя аксиоматический метод познания, остановимся на перечислении незыблемых постулатов биологии и сформулируем концепцию регуляции инсулином клеточного гомеостаза. Такой подход позволяет увидеть приспособительное значение механизмов, ограничивающих действие инсулина и распространённых при СД. Нормальная клетка, находящаяся в покое, поддерживает оптимальный метаболический уровень, соответствующий условиям (требованиям) среды [17]. Стабильность морфологических структур организма в меняющихся условиях внешней среды обеспечивают механизмы гомеостаза, сохраняя структуру, обмен веществ, энергии и информации. При действии более сильного раздражителя или повышенной реактивности *центральной нервной системы* (ЦНС) организм переходит на другой тип реагирования, целью которого является поддержание функции в новых условиях среды, так называемый энантиостаз [38, 65]. При этом, параметры гомеостаза не выходят за пределы максимально допустимых значений, а метаболическая активность и функциональные возможности клетки могут значительно повышаться. Возрастает, или наоборот, снижается активность действующих программ, включаются новые, ранее репрессированные, что приводит к увеличению синтеза ферментов, белков, вплоть до увеличения количества клеточных органоидов и их гипертрофии. Таким образом, включая механизмы адаптации (а это не что иное, как комплекс защитно-приспособительных реакций) клетка может длительное время выполнять свою функцию в полном объеме, но в уже изменившихся условиях. Принципиальных различий между механизмами адаптации к физиологическому или патогенному раздражителю нет [17].

Представления о патогенезе СД2 значительно расширяются благодаря исследованиям, проводимым на клеточном уровне [20]. Клетка является целостной биологической системой, имеющей все проявления жизни в сложном организме. Ее функционирование представляет собой реализацию определенных генетических программ, активность или пассивность которых определяется влиянием внешней среды, микроокружением и внутренними потребностями клетки [17]. Химия и физика живой клетки базируются на двух основных классах веществ: а) нуклеиновых кислотах и нуклеотидах и б) белках [59]. Показано, что пациенты с СД имеют больший риск развития нутриционных нарушений [3]. Взаимосвязь *белково-энергетической недостаточности* (БЭН) с наличием СД выявляется даже в условиях несоблюдения рациона. Концентрация *инсулиноподобного фактора роста-1* (ИФР-1) в сыворотке находится под влиянием пищевого белка и энергообеспеченности, достоверно снижается при недостаточном питании и коррелирует с антропометрическими показателями пищевого статуса, что позволяет использовать его в качестве маркера состояния питания [22]. На наш взгляд, причины увеличения БЭН при СД следующие: 1) белки поступают в клетки вместе с глюкозой и другими субстратами при интенсифицированной сахароснижающей терапии; 2) белки расходуются на глюконеогенез; 3) при СД происходит гликирование белков плазмы, 4) потери белка с мочой вследствие полиурии; 5) происходит снижение поступления белков в связи с оценкой питания в основном по углеводам.

Современные биохимические механизмы несут отпечаток эволюционного прошлого [59]. Филогенез инсулина интересует исследователей механизмов СД2 [63, 50]. Уже древние одноклеточные организмы использовали метаболиты для межклеточных коммуникаций. Впоследствии они стали выполнять функции гормонов [5]. При производстве инсулина генномодифицированные штаммы *E.coli* выделяют человеческий инсулин в среду [56]. Гормоны обнаружены у растений и животных разных уровней развития. Структура гормонов в основном не изменялась [5]. Инсулин можно обнаружить у бактерий, одноклеточных, растений, кольчатых червей, моллюсков, насекомых и других организмов, не имеющих панкреатической железы, и у всех млекопитающих. Последовательность аминокислотных остатков в молекуле инсулина изучена более чем у 25 видов животных [31,47]. Установлено наличие инсулина и РИ в неоплодотворенных куриных яйцах и эмбрионах цыплят 2-3 дневного возраста, в плаценте, эмбрионах и желточном мешке крысы, слюнных железах. В эмбриогенезе многоклеточных ряд гормонов выявляется в первые часы и дни развития. В процессе дробления они регулируют течение клеточного цикла. Позже –

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

перемещение клеток и образование межклеточных контактов, действуя аутокринно и паракринно. Инсулин участвует в увеличении синтеза РНК и ДНК, активации митогенеза, размножении, дифференцировке, построении, росте клеток, регулирует органогенез и дифференцировку у плода. Инсулин, ИФР-1 и релаксин – пептиды инсулинового семейства, имеющие структурно-функциональное сходство [86]. ИФР-1 оказывает преимущественно ростстимулирующий эффект, а также регулирует глюкозный гомеостаз и применяется при лечении сахарного диабета (СД) [84]. Релаксин, функционально близкий к инсулину, регулирует у позвоночных репродуктивную систему, и его уровень положительно коррелирует с чувствительностью организма к инсулину, особенно при СД 2 [85].

Обеспечение секреции β -клеткой зависит от инсулина в той же мере, как и любых других клеток организма, β -клетки поджелудочной железы имеют на своей клеточной мембране РИ [6,12]. Секретированный инсулин взаимодействует с РИ на поверхности, возможно, его же секретировавшей β -клетки. Пополняя β -клетку необходимыми субстратами, инсулин инициирует синтез веществ, обеспечивающих ее функцию. Взаимодействие инсулина с РИ β -клетки стимулирует её основную функцию – синтез инсулина. При снижении секреторного ответа β -клетки на стимуляцию глюкозой может сохраняться ответ на стимуляцию аминокислотами.

На протяжении многих лет головной мозг рассматривался как инсулиннезависимый орган, способный утилизировать глюкозу без участия инсулина, однако эта точка зрения радикально пересмотрена, и в настоящее время инсулинрегулируемые процессы в ЦНС интенсивно изучаются в физиологических условиях и при развитии патологии [57]. Многими авторами признано, что нарушения активности РИ меняют электровозбудимость клеток и ключевые межклеточные взаимодействия в ЦНС. Инсулин транспортируется в физиологических условиях через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ) [82]. Транспорт инсулина через ГЭБ затруднен при нейродегенерации, старении, голодании, ожирении, однако при некоторых формах СД и в периоде неонатального развития скорость транспорта инсулина в головной мозг увеличивается [57]. Присутствие инсулина в культуре жизнеспособности шванновских клеток обеспечивает ее поддержание и увеличение уровня пролиферации клеток при регенерации периферических нервов. Действие инсулина в клетках головного мозга протекает по тем же механизмам, что и в периферических тканях [31]. Доказательство наличия в эритроцитах инсулина, стало причиной интенсивного исследования метаболизма этого гормона в клетках, считавшихся до этого узкоспециализированными переносчиками кислорода [в 44]. Полагаем, что инсулиннезависимых тканей не существует, поскольку РИ обнаруживаются практически во всех клетках организма, их строение и связывающие свойства не зависят от типа ткани и вида животного.

В диабетологии доминирует мнение о том, что инсулин, главным образом, регулирует утилизацию глюкозы. На наш взгляд, такое представление исторически связано с её четким вкусом, это запустило исследовательский поиск методов гликометрии. Затем на формирование глюкозоцентричной модели СД оказывало влияние представление об энергетической ценности глюкозы в качестве источника АТФ.

Двойственный смысл использования глюкозы рассмотрен В.П. Скулачевым [59]. В подавляющем большинстве дошедших до нас организмов функцию легко мобилизуемого энергетического резерва выполняют не полифосфаты, а углеводы. Преимущество углеводов перед полифосфатами состоит в том, что в них запасы не только энергия, но и «строительный материал». Расщепление углеводов (гликолиз) дает, помимо АТФ, карбоновые кислоты, такие, как пировиноградная кислота, которые могут использоваться клеткой при биосинтезе самых разнообразных соединений при БЭН.

Полагают, что начальным этапом в развитии патологических изменений в органах при СД являются следующие процессы: а) повреждение мембраны, вызванное свойственными СД нарушениями; б) увеличенная фильтрация через сосудистую стенку плазменных белков, их отложение в ней; в) физическое повреждение основной мембраны повышенным гидростатическим давлением в микроциркуляции [31]. **Повреждение плазматической мембраны** типично для перекисного окисления, гидролиза мембран, механо-осмотического растяжения и адсорбции на мембране полиэлектролитов. Это вызывает изменение функции рецепторов, ионных каналов, пиноцитоз, выход внутриклеточных метаболитов (синдром цитолиза – АДФ, ионов, ферментов, субстратов клеток); изменяет мембранный потенциал (ведет к набуханию клеток из-за нарушения транспортных систем ионов) к баллонной дистрофии и сглаживанию градиентов ионов; способствует входу ионов Na^+ и Ca^{2+} , активирует мембранную фосфолипазу А и изменяет синтез и баланс лейкотриенов – простагландинов [17].

Фундаментальные свойства мембран – полупроницаемость, способность избирательно аккумулировать вещества, способность сохранять осмотическую стабильность и способность генерировать электрические потенциалы – опровергает физическая теория Гильберта Линга [24]. Методами электронной микроскопии и гистохимии не подтвердилось наличие ионных каналов на мембране. Следовательно, в возможности избирательного проникновения в клетки глюкозы, минуя инсулиновую регуляцию ее транспорта, можно усомниться.

Связь инсулина с РИ способствует поступлению внутрь клетки не только глюкозы, но аминокислот, свободных жирных кислот и триглицеридов, нуклеотидов, ионов калия, магния, кальция, фосфатов [68].

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

что делает инсулин главным регулятором анаболических процессов в клетке. Инсулин регулирует важнейшее свойство мембран – проницаемость (способность пропускать в клетку компоненты обмена веществ), осуществляющая осморегуляцию и поддерживающая гомеостаз цитоплазмы. Косвенные подтверждения данного факта заключаются в гормональной и лекарственной полирезистентности у больных с ИР.

Во внеклеточной жидкости гормоны присутствуют в очень низкой концентрации – обычно в пределах 10^{-15} - 10^{-19} моль/л. Концентрация инсулина в крови 10^{-10} - 10^{-9} М, т.е. ниже, чем усредненное сродство связывания инсулина с РИ 10^{-2} - 10^{-4} ЕД. Норма инсулина в крови составляет 3,0-25,0 мкЕд/мл. Для максимального биологического эффекта инсулина в большинстве тканей достаточно связи с 5-10% РИ [31]. РИ постоянно синтезируются и распадаются; их период полужизни составляет 7-12 ч, но в присутствии инсулина уменьшается до 2-3 ч. Период полураспада свободного инсулина около 5 минут. РИ имеет высоко консервативную структуру, еще более консервативную, чем структура самого инсулина. РИ образуют кластеры по 3-12 молекул в окаймленных ямках цитоплазматической мембраны. Эти ямки есть почти у всех клеток животных, занимая, как правило, около 2% клеточной поверхности [8]. Их количество меняется в зависимости от потребности клетки, при ее снижении погружая этот участок в *эндоплазматический ретикулум* (ЭР). РИ обнаружены на мембранах ЭР, комплекса Гольджи и ядер. РИ ядерных мембран меньше, у них пониженное сродство к инсулину, чем у РИ плазматических мембран. Наряду с РИ плазматических мембран РИ ядерных мембран принимают участие в связывании гормона и в реализации его биологической активности. Поэтому поиски так называемых нарушений пострецепторного механизмов действия инсулина не увенчались успехом [31], но показали высокую экономичность и пластичность взаимодействия инсулина с тканями. Пострецепторным сигналом являются субстраты питания. Действие инсулина на клетки не требует синтеза вторичного посредника, некоторые метаболические эффекты инсулина могут реализовываться и без участия тирозинкиназного каскада, часто одна и та же молекулярная стратегия используется для достижения разных эффектов.

РИ обнаруживаются на клетках почти всех типов, но в разном количестве [58]. Огромное число РИ имеют клетки печеночной и жировой тканей, больше всего их на гепатоцитах (до 250 000 рецепторов на одну клетку) и на адипоцитах (до 50 000); на моноцитах (16 000), а на эритроцитах их совсем немного (40). Поэтому активность инсулина зависит не только от его концентрации, но и от количества РИ на клетке. Экзогенный инсулин при лечении СД связывает резерв РИ. Действие метаболической секреции инсулина зависит от энергетических потребностей клеток; прандиальная секреция инсулина обусловлена необходимостью запаса энергии. Полагаем, что гепатоциты, адипоциты и миоциты являются участниками регуляции уровня инсулина в крови, их ИР включается при возрастании потребностей жизненно важных тканей в питание.

Интернализация РИ происходит при избытке поступления глюкозы в организм. Введение крысам 300 мг глюкозы вызывает пятикратное увеличение уровня инсулина в плазме и последующее уменьшение его связывания с плазматическими мембранами печени на 20-25%, но повышение его связывания с мембранами комплекса Гольджи – на 50-70%. Эти изменения максимальны через 5-15 минут и полностью исчезают через 1 час. Они были обусловлены увеличением числа РИ во фракции комплекса Гольджи и снижением их числа в плазматических мембранах. Повышение концентрации инсулина в крови приводит к быстрой и обратимой транслокации РИ с поверхности клетки внутрь гепатоцитов без изменения их общего числа [в 58]. Такие факты позволяют задуматься о том, что ИР может быть вызвана нарушениями гомеостаза и гиперинсулинемией. Так осуществляется защита от повышенной проницаемости мембраны клетки.

После связывания и кластерирования лигандов в покрытые окаймленные ямки начинается температурно- и, вероятно, энерго- зависимый процесс закрытия шейки этой ямки. Следующая стадия – образование эндосом. В последующем эндосома отрывается от окаймленной ямки и направляется либо в комплекс Гольджи, либо сливается с лизосомами [30]. В лизосомах под влиянием протеолитических ферментов происходит диссоциация инсулинорецепторного комплекса, и РИ возвращаются к мембране клетки (функция шатла). Прежде чем РИ подвергнется деградации, он успевает несколько раз переместиться от мембраны к лизосомам и обратно (рециклизация РИ). Одна из важных функций эндоцитоза и лизосом связана с регуляцией количества мембранных рецепторов и их интернализации. Можно представить 3D конвейер мембраны с нанизанными кластерами рецепторов, причем возможно не рецептор смещается по мембране, а сама мембрана то погружается в клетку, то выходит на ее поверхность. Далее эндоцитозный пузырек сливается с лизосомой, и инсулин во вторичной лизосоме разрушается. РИ тоже могут разрушаться или возвращаться в плазматическую мембрану. Во многих типах клеток инсулин стимулирует эндоцитоз и деградацию РИ. Этот процесс можно рассматривать как механизм отрицательной кооперативности РИ: уменьшение количества РИ на мембране. Концепция о захватывании пептидных гормонов, связанных со специфическими рецепторами, системой «покрытые углубления – лизосомы» хорошо известна. Во многих классических исследованиях показано, что эта система важна для транспорта питательных и чужеродных веществ внутрь клетки. Только эти процессы не связывали напрямую с инсулином.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

При исследовании механизма воздействия инсулина на рибосомный синтез белка на модели бесклеточной системы было установлено, что нативный инсулин не влиял на синтез белка, тогда как фрагменты инсулина, образовавшиеся под действием печеночной инсулиназы, увеличивали в два раза включение H_3 -метионина в синтезированные *de novo* белки [44]. Анаболическое влияние инсулина указывает на его необходимость для осуществления функционирования всех тканей, органов и физиологических систем, реализации эмоциональных и поведенческих актов, поддержания гомеостаза, осуществления механизмов приспособления и защиты от неблагоприятных факторов среды. В монографии «Физиология сахарного диабета» [31] собраны разнообразные факты эффектов инсулина в организме. Инсулин обеспечивает потребности клеточного гомеостаза, стимулирует синтез, тормозит распад, активирует геном, регулирует экспрессию ранних генов *c-fos* и *c-jun*; может выполнять антиоксидантные функции в организме, *in vivo* и *in vitro* вызывает торможение перекисного окисления липидов, проявляет антилиполитический и антиоксидантный эффекты, которые имеют возрастные и дозозависимые различия. Инсулин потенцирует свойства возбудимых тканей, регулирует процессы свертывания крови, обнаружена прямая корреляция между содержанием в крови инсулина и фибриногена, обратная зависимость с содержанием активатора плазминогена. Инсулин участвует в регуляции водно-солевого обмена: регуляции секреции альдостерона, обнаружена инсулинзависимость осморцепторов; стимулирует транспорт натрия в проксимальных и дистальных канальцах почек, активируя Na - K -АТФазу, повышает содержание натрия и мочевины в интерстициальной ткани мозгового вещества и почечном сосочке, задерживает натрий в организме, усиливая реабсорбцию, блокируя его экскрецию почками; модулирует центральную регуляцию артериального давления; является вазоактивным пептидом, вызывая дилатацию сосудов скелетной мускулатуры, ослабляя вазоконстрикцию через альфа-2-адренергический путь. Инсулин активирует гуморальные и клеточные иммунные реакции и гемопоэз, регулирует органогенез и дифференцировку у плода, участвует в регуляции функции яичника. РИ и ИФР-1 обнаружены в яичниках животных и человека, где оба вещества оказывают митогенный эффект, стимулируя пролиферацию клеток гранулезы в яичниках коров и свиней (но не мышей) *in vitro*; усиливают стероидогенез в яичниках, потенцируя эффект гонадотропинов; стимулируют синтез эстрадиола и прогестерона, индуцированный ФСГ, в клетках гранулезы и ЛГ-индуцированный синтез андростендиона в клетках теки и стромы, эти эффекты зависимы от дозы и времени. При совместном введении эти вещества не усиливают действие друг друга. Отмечено прямое индуцирующее и активирующее влияние инсулина и ИФР-1 на ароматазу. Выявлено усиление ФСГ-зависимой выработки ЛГ-рецепторов в клетках гранулезы на фоне действия инсулина и ИФР-1. Инсулин, способствует восприятию мозгом информации о состоянии углеводного обмена и уровня массы тела, влияет на организацию процессов внимания, памяти, моторной активности, ориентировочно-исследовательских реакций, питьевого и пищевого поведения, обучения, социального поведения, коммуникабельности, агрессивности, болезненного пристрастия, регулирует пищевую мотивацию и насыщение. Показано повышение болевых порогов у здоровых животных при введении инсулина в желудочки мозга. Эффекты инсулина многообразны, поскольку ни одна функция клеток, тканей и организма не происходит без субстратно-энергетического обеспечения, а значит и без инсулина.

Изучено действие инсулина на сократимость миокарда сусликов *Citellus undulatus*, использующих механизм обратимой сезонной изменчивости чувствительности к инсулину как адаптационный механизм [39-43]. Прояснены некоторые аспекты способности ИФР-1 и инсулина стимулировать клеточный рост и ингибировать апоптоз в культурах фибробластоподобных клеток [53]. Изучены эритроциты как депо и система транспорта экзогенного инсулина [66]. Особенность транспорта инсулина по сравнению с транспортом других белковых гормонов заключается в равноценном использовании сывороточного и эритроцитарного механизмов. Показано, что при СД1 вклад эритроцитарной системы увеличивается [51]. Полагаем, такие результаты связаны с БЭН при СД. Продолжительность действия инсулина при экспериментальном диабете продлевается за счет увеличения синтеза ингибитора инсулиназы в гепатоцитах и эритроцитах [44]. Это исследование показывает адаптацию организма к снижению уровня инсулина.

Избыточное действие инсулина способствует набуханию. Установлено, что инсулин вызывает набухание клеток в печени, изменяя процессы проникновения и выхода электролитов из них [85]. За десятилетия инсулиновой эры лечения СД мы «уверовали» в инсулин как в абсолютное благо и приписываем ему «непогрешимость». Однако, следует исходить из главного биологического действия инсулина – осуществления питания клетки путем формирования вакуолей. До настоящего времени не осмыслено положение, что этот процесс может оказаться избыточным, если происходит совпадение по времени двух факторов: 1) высокой потребности в субстратах и энергии; 2) увеличения концентрации инсулина. Следствием сочетания этих двух факторов является гибель клеток по всему организму. Повышение концентрации инсулина в крови может быть вследствие 1) стимуляции секреции, например, углеводами, 2) деструкции инсулоцитов, например, нитрозаминами (их уровень повышают курение, копчености, консерванты), 3) уменьшения связи инсулина с рецепторами, например мышц при снижении физической активности; 4) ятрогенной хронической передозировки инсулина и секретогогов.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

Избыточность связана и с повышением чувствительности тканей. Клетки с разным содержанием РИ реагируют по-разному на одну и ту же концентрацию инсулина. Повышение количества РИ и их афинности наблюдается у здоровых вечером и ночью, в фолликулярную фазу менструального цикла, при физической нагрузке, беременности. Энергетические и пластические потребности ткани повышают количество РИ на мембране и их чувствительность к инсулину. Причины стойкого повышения чувствительности тканей к инсулину: БЭН, дезадаптация, обезвоживание. Уменьшение количества РИ происходит в пожилом возрасте, при ожирении, ацидозе, циррозе печени, гиперкортицизме.

В наших исследованиях 1994-1997 гг. было показано, что введение инсулина на поведенческом уровне ухудшает приспособление организма к условиям внешней среды, замедляет темпы освоения нового навыка и реализации прошлого опыта. В условиях стресса действие инсулина снижало выживаемость животных [29]. Тогда была выдвинута гипотеза приспособительного значения механизмов развития СД [25-28, 30-31]. Физиологическая регуляция концентрации инсулина в крови, как одной из констант гомеостаза, подчиняется гомеостатическому принципу антагонистической регуляции функций. Следовательно, увеличение уровня инсулина, а также увеличение чувствительности тканей к инсулину, запускает системогенез ограничения избыточного действия инсулина на клетки организма [25-28, 31].

Проведено исследование [32] влияния инсулина на транспорт катионов через клеточную оболочку бактерий. Рост культур *E.coli* и *St. Epidermidis* в стандартной среде Тироде. и в модифицированных по гипо- изо- и гипертонической концентрации катионов калия средах, влияние инсулина в концентрации 0,5МЕ/л среды замедляло рост *E.coli*, но не оказывало действия на рост *St. Epidermidis*. Типирование культур по темпам роста выявило стимулирующее действие инсулина на рост *слабо растущих культур* (СРК) и подавляющее - на рост *хорошо растущих культур* (ХРК). СРК имеют большую потребность в питании, присутствие инсулина потенцировало их рост. ХРК быстрее потребляют питательные вещества из среды, но действие инсулина, увеличивающее транспорт катионов через мембрану, губительно действовало на микробные клетки. Морфологические признаки бактерий в мазке культуры: *E.coli* приобретали овоидную форму, иногда располагаясь группами. В среде с гипертонической концентрацией калия инсулин потенцировал набухание микробных клеток и угнетение их способности к размножению.

Морфологические исследования тканей головного мозга белых крыс разного возраста после внутримышечного введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг были типичны для гипоксического поражения нервной ткани и описали гибель корковых нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов, появление тромбообразований и кровоизлияний [33].

Продукция любого гормона контролируется субстратом, уровень которого регулируется этим гормоном. Продукция инсулина контролируется глюкозой и аминокислотами. Стимулируют секрецию инсулина: желудочный ингибиторный пептид, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид и др. Действие инсулина не антагонистично, а синергично активизирует катаболические и анаболические гормоны: адреналин, гормоны гипофиза (АКТГ, ГР, ТТГ, пролактин, вазопрессин) кортизол и тироксин. Установлено, что многократное введение высоких доз инсулина вызывает в организме в целом катаболические изменения. Катаболические процессы призваны восполнить потери гомеостаза в связи с усилением, благодаря инсулину, поступления питания в клетки. Перечисленные анаболические гормоны поступают внутрь клетки вместе с питанием и активно стимулируют синтез. Их резерв в крови должен быть восполнен, что стимулирует их секрецию.

Постоянство внутренней среды организма поддерживается различными адаптивными реакциями: *синтоксической* (обеспечивающей сосуществование организма с внешним или внутренним раздражителем) и *кататоксической* (при которой инициируется гибель чужеродного для организма агента). Проведенные исследования показали наличие в организме двух систем, реализующих *синтоксические* и *кататоксические* программы: гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной – ответственной за *синтоксические программы адаптации* (СПА), и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой – модератора *кататоксических программ адаптации* (КПА). Эти управляющие программы с позиции системного синтеза координируются еще одной – допамин-ГАМК-эргической системой [16, 18].

В эндокринной системе содержание *кортикотропина* (АКТГ) и *кортизола* сопряжено с активностью симпатической нервной системы. Кортизол обеспечивает: увеличение содержания в крови лейкоцитов и эритроцитов, нейтрофилез, гипергликемию, *активацию гликолиза и избыток пирувата в крови*, усиление глюконеогенеза, катаболизма белков и увеличение аминокислот в крови, *торможение утилизации глюкозы*, повышение артериального давления, *устойчивости к инсулину*, гиперхолестеринемии и гиперфосфолипидемии, угнетение секреции «воспалительных» цитокинов [65]. Аналогичны эффекты *глюкокортикостероидов*, непосредственно участвующих в синтезе метилтрансферазы (катализатора адреналина), ингибирующей активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (прооксидантный эффект), индуцирующих апоптоз клеток в допамин-чувствительных нейронах. *Ангиотензин II* – синергист катехоламиновых эффектов, индуцирует повышение эндотелина в 3 раза, стимулирует глюконеогенез, участвуя в регуляции гомеостаза глюкозы. Эти эффекты – проявление КПА.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

Эндогенные медиаторы, полипептиды, цитокины – формируют адаптационные (провоспалительные и противовоспалительные) реакции. *Интерлейкины* (ИЛ) 1, 4, 6, 10 активируют симпатический отдел вегетативной нервной системы, соответственно – КПА, а ИЛ 2, 12 – парасимпатический отдел, соответственно – СПА. Цитокины, синтезирующиеся *T-хелперами* (Th-1) – ИЛ-2 и гамма-интерферон – угнетают созревание популяции хелперов Th-2, продуцирующих ИЛ 1, 4, 5, 6, 10, а баланс между созреванием Th-1 и Th-2 поддерживается балансом гормонов – *кортизолом* и дегидроэпандростероном. Участие в формировании адаптации принимают также серотонин, ГАМК, дофамин, аминокислоты (глутаминовая кислота, глицин). Нами выявлены реципрокные изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, в электролитном составе, в форменных элементах крови, в иммунной системе, в окислительных процессах. В модуляции механизмов адаптации существенно значимы также *фертильные факторы*, характеризующие гипоталамо-гипофизарно-репродуктивную систему. Это синтоксины – альфа-2-микроглобулин фертильности, трофобластический α_1 -гликопротеид, хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген человека, и кататоксины – плацентарный альфа-микроглобулин-1 и пролактин, колебания которых обеспечивают переориентацию программ адаптации [64]. Результаты, полученные при экспериментальной стимуляции в гипоталамусе СПА и КПА [9] позволяют уточнить возможность самоорганизации инсулярной и контринсулярной систем.

Исследования показали, что ключевая роль в развитии гипергликемии натощак и постпрандиально у пациентов с СД2 принадлежит глюкагону. СД2 характеризуется гиперглюкагонемией натощак, нарушением подавления выработки глюкагона при пероральном поступлении глюкозы, а также гиперпродукцией глюкагона в ответ на прием пищи [52]. Такие результаты, на наш взгляд, указывают на то, что при СД2 организм заблаговременно пытается поддерживать свободный доступ тканей к глюкозе. Интересно сообщение о том, что блокирование действия глюкагона предотвращает смертельные метаболические и клинические нарушения СД1 диабетических мышей [87]. Можно предположить, что купирование гипергликемии навряд ли решит проблему блокирования избытка инсулина при СД1.

Исследователями отмечался отказ больных в состоянии гипогликемии от сладкой пищи [31]. В наших исследованиях [29] введение 0,5 МЕ/кг вызывало торможение ориентировочно-исследовательской активности и пищедобывательного поведения животных. Регуляция массы тела осуществляется на основе инсулинового, а не глюкозного сигнала [55]. На наш взгляд действие избыточных доз инсулина эквивалентно прандиальной секреции и воспринимается организмом как прием пищи, подавляя центр насыщения.

Постоянно повышенный уровень гормона приводит к запуску неспецифического механизма действия гормона (к срыву специфичности). Гормон, концентрация которого повышена, связывается не только со своими специфическими рецепторами, но и с рецепторами гомологичных гормонов или факторов роста. Избыток инсулина при СД беременных вызывает макросомию плода, действуя через рецепторы ИФР-I. Некоторые опухоли секретируют ИФР-II, который связывается с РИ и вызывает гипогликемию.

При ожирении и ИР в условиях гиперинсулинемии увеличивается выработка ИФР-1, снижается апоптоз клеток, ускоряется ангиогенез и уменьшается барьерная функция тканей [60]. Такие результаты могут быть объяснены запуском защиты от избыточного действия инсулина (увеличение связывания избытка инсулина жировыми клетками, инсулинорезистентность и увеличение ростовых факторов), которая оказывается благотворной.

При СД все клетки подвержены воздействию повышенных концентраций глюкозы, но повреждение обнаруживают только в тех клетках, где развивается внутриклеточная гипергликемия, например в клетках эндотелия [19]. Полагаем, что повреждение эндотелия, относящегося к камбиальным тканям, связано с его повышенной чувствительностью РИ и слабой способностью к ИР [80].

ИР может служить универсальным механизмом защиты от избыточного действия гормона и проявлением экономии в условиях БЭН. Среди механизмов ИР описаны: отрицательная кооперативность связывания РИ с инсулином, сопровождающаяся снижением сродства РИ к гормону в 10 раз, увеличением скорости диссоциации комплекса рецептор-гормон, снижением размеров сольбилизованного рецептора, усиление гликолиза рецепторов в аппарате Гольджи, уменьшение числа РИ вследствие их интернализации, уменьшение продолжительности жизни РИ, нарушения синтеза РИ, уменьшение сродства РИ, образование антител к РИ. ИР наблюдается как при СД1, так и при СД2 [37].

Морфологические критерии СД в большинстве исследований ограничиваются описанием цитологических изменений в поджелудочной железе. Стволовые клетки экзокринной части поджелудочной железы обладают пластичностью и в специфических условиях в зависимости от интенсивности различных стимулов или стрессоров могут дифференцироваться в β -клетки [78, 81]. Показано, что α -клетки могут перепрограммироваться в β -клетки [75].

Накоплены многочисленные сведения о том, что СД свойственно генерализованное поражение всех звеньев системы кровообращения, проявляющееся патологией микро- и макроциркуляторного русла. Степень выраженности сосудистых нарушений неодинакова и зависит как от функциональной значимости, так и степени энергетической и пластической потребностей определенной ткани и органа.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

Анализ морфогенеза СД требует сопоставления функций тканей и их изменений, на которые оказывают влияние несколько компонентов:

1) Изменение тканей в условиях гипoinsулинемии – внутриклеточного дефицита субстратов и энергии. Известно, что при СД происходит нарушение биогенеза митохондрий, идет снижение их массы и увеличение дисфункциональных митохондрий, нарушается их аутофагоцитоз, все это приводит к нарушению функции митохондрий.

2) Влияние гипергликемии на эндотелий, неферментативное гликолизирование мембран. Влияние коррекции гипергликемии инсулином – распределение глюкозы по тканям с высокой чувствительностью к инсулину.

3) Влияние гиперинсулинемии.

При СД выявлены утолщение базальной мембраны капилляров в клубочках почек, сетчатке, сердце, нервах, коже, верхних и нижних конечностях, ЦНС, мышцах и др. Утолщение базальной мембраны сосудов не зависит от возраста, в котором развился СД, степени его тяжести, остаточной способности β -клеток и секреции инсулина, частоты кетоацидотической комы, характера проводимой сахароснижающей терапии.

NCCD предлагает на сегодняшний день различать четыре типа клеточной гибели: некроз, апоптоз, аутофагию и ороговение [67]. Участие инсулина в клеточной гибели требует обсуждения.

Для начальной стадии повреждения (паранекроза) характерны внутриклеточный ацидоз, исчезновение гликогена, повышение сорбционных свойств цитоплазмы, потеря K^+ и буферных систем клетки, набухание клетки и ее органелл. Для необратимой стадии (некробиоза) характерны кариопикноз с кариолизисом и кариорексисом, полное прекращение продукции энергии и гибель клетки. Морфология диабета изобилует проявлениями паранекроза и некробиоза. Цитоплазматические отростки эндотелиальных клеток при СД часто подвергаются резкому набуханию с просветлением матрикса и вакуолизацией органелл цитоплазмы [10]. Описаны изменения эндотелиальных клеток: отек, образование вакуолей, набухание митохондрий, расширение канальцев эндоплазматической сети, эндотелиальные клетки с большим количеством пиноцитозных пузырьков, рибосом и полисом [14]. При тяжелой форме СД обнаружено образование крупных вакуолей, дистрофические и деструктивные изменения органелл вплоть до разрушения клеток, изменения интерстиция характеризовались набуханием и отеком основного вещества и соединительной ткани. Повышенная осмиофилия матрикса митохондрий, дестабилизация и разрыхление мембранных компонент органелл, наличие просветленных участков цитоплазмы. В тяжелых случаях отмечалось резкое снижение репаративных процессов и значительная деструкция плазматических и внутриклеточных мембран, просветление и отечность цитоплазмы, повреждение ядерного аппарата. Обнаружилось, что в условиях комплексного лечения СД и нормализации углеводного обмена – полной репарации мембранных систем не наступает. Сохранение микроциркуляторных повреждений при эугликемии на фоне лечения назван парадоксом гипергликемической памяти. На наш взгляд, сохранение повреждений обусловлено тем, что эугликемическое состояние достигается введением инсулина, поэтому сохраняется на всем протяжении течения заболевания.

У больных СД2 риск развития деменции может быть непосредственно связан с назначением инсулинотерапии [73]. Исследования влияния инсулина на головной мозг крыс разного возраста [33] обнаружили признаки гипоксического некробиоза. У 1-2 месячных крыс он проявляется небольшим увеличением гиперхромии и хроматолизом некоторых клеток, деструктивными процессами с фрагментацией клеток, разрушением их ядер (кариопикнозом, кариорексисом), умеренным отеком перичеселлюлярного пространства; признаками венозного полнокровия: венозные сосуды неравномерно расширены, характеризуются стазами, частичной агрегацией эритроцитов и периваскулярным отеком. Влияние инсулина на головной мозг половозрелых крыс 5-7 месяцев приводит к расширению сосудов, периваскулярному и перичеселлюлярному отеку, выраженной гипертрофии нейронов и глиальных клеток. Сосуды имеют сильно расширенный просвет, неравномерно заполненный эритроцитами; обнаружено истончение и частичная деструкция сосудистой стенки, диапедез эритроцитов. Наблюдается агрегация эритроцитов и организация пристеночных тромботических масс. Определялись резко гиперхромные нейроны с отложением гликогена, иногда палочковидной формы, характерных для снижения или полного прекращения функциональной активности нервных клеток. На гистологических препаратах серии старых крыс 20–24 мес с введением инсулина наряду с сенильными дендритами широко распространены гипертрофические и дистрофические изменения, наблюдается расширение сосудов, их полнокровие. Среди сосудов микроциркуляторного русла преобладают деформированные сосуды с колбовидными расширениями по ходу и гемостазом в просвете. В большинстве зрительных полей обнаруживаются капилляры с наличием пристеночного стояния эритроцитов в просвете сосудов, признаки микротромбоза, участки кровоизлияний. В отечной мозговой ткани видны клетки с вакуолярной дистрофией цитоплазмы и ядра нейронов с участками кариорексиса, кариолизиса и кариопикноза. Отмечается потеря тонуса и извитость мелких артериол, увеличение выраженности периваскулярного и перичеселлюлярного отека.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

Апоптоз относится к механизмам сохранения жизнеспособности голодающего организма, запускается вследствие нарушения энергетического баланса клеток [1,2]. Апоптоз занимает ведущее место в поддержании гомеостаза, в сохранении клеточного баланса в физиологических условиях. Он участвует в удалении избытка клеток, особенно в нервной и иммунной системах. Контролируемый апоптоз рассматривается сегодня как главный механизм поддержания оптимального баланса клеток в очаге воспаления, ограничивающий экспансию активированных клонов и препятствующий развитию аутоиммунных реакций. Уникальные примеры биологического смысла апоптоза описаны в работе А. В. Олескина [48]. Прокариотическим аналогом апоптоза можно считать гибель части клеточной популяции *E. coli* в условиях остановки роста бактериальной популяции (например, при исчерпании питательного субстрата). Голодающая популяция *E. coli* постепенно разделяется на две субпопуляции, одна из которых гибнет и подвергается аутолизу, в то время как другая субпопуляция использует продукты аутолиза как субстрат и продолжает расти и создавать колониеобразующие единицы. Этот пример апоптоза у *E. coli* может быть рассмотрен и как пример «бактериального альтруизма», так как в экстремальных условиях часть голодающих клеток лизируется, способствуя выживанию остальной части клеточной популяции.

Морфологическими проявлениями апоптоза являются округление клетки, сокращение псевдоподий, снижение объема всей клетки и ее ядра (пикноз), конденсация хроматина, фрагментация ядра – (кариорексис) пузырчатость цитолеммы, поглощение клетки резидентными макрофагами [67]. Апоптоз никогда не сопровождается воспалительной реакцией. При апоптозе сохраняется целостность мембран, органеллы не повреждаются. Клетки сжимаются, формируя апоптотические тельца, быстро и бесследно фагоцитируются соседними клетками. Апоптотические клетки не набухают и не разрываются, а подвергаются процессу фагоцитоза до выхода внутриклеточного содержимого, тем самым препятствуя развитию иммунного ответа на внутриклеточные компоненты.

Апоптоз считается центральным механизмом гибели β -клеток поджелудочной железы при СД1 [45-46], при этом уничтожаются клетки, в функции которых утрачена необходимость. При СД 1 выявляется резистентность лимфоцитов к апоптозу, что, на наш взгляд, указывает на повышенную востребованность их функции в связи с массовой гибелью клеток и необходимостью их элиминации посредством аутоиммунной активности. На наш взгляд, механизм апоптоза при СД вызван БЭН и необходимостью ограничения избыточного действия инсулина.

Аутофагия – один из способов избавления клеток от ненужных органелл, а также и организма от ненужных клеток. При этом аутофагии могут подвергаться различные макромолекулы, обломки мембран, отдельные органоиды, «отслужившие свой срок», а также дефектные, частично денатурированные и неправильно свернутые белки [11]. *Аутофагия* определяется вакуолизацией цитоплазмы, отсутствием конденсации хроматина. Нет ассоциации с фагоцитами. *Апоптоз* и *аутофагия* участвуют в заживлении ран и воспалительных повреждений тканей, удаляя погибшие клетки или фрагменты клеток. У людей, которые не страдают СД 2, аутофагия предотвращает накопление токсических форм амилоидного пептида – амилина. Недостаточное очищение от избытка амилоидных пептидов в β -клетках поджелудочной железы считается причиной СД2.

Ороговение рассматривается как механизм терминальной тканевой дифференцировки. Такая организация необходима для функционирования кожи: она обеспечивает такие свойства как механическое сопротивление, эластичность, гидрофобность, структурная стабильность и др. Ороговение является патогномичным механизмом гибели клеток для нейропатической язвы стопы при СД2. Локализация гиперкератоза четко указывает на зоны избыточного нагружения нейропатической стопы.

При эндокринопатиях главными проявлениями заболевания являются нарушения тканевого метаболизма вследствие сдвигов транскапиллярного обмена. Эти нарушения являются ведущей причиной нарастания дистрофических изменений в органах и тканях [13]. Эссенциальное повышение системного артериального давления рассматривается в непосредственной связи с клеточно-тканевым дефицитом энергии [54]. Три феномена лежат в основе артериальной гипертензии:

- 1) отклонения в ионотранспортной функции и структуре мембран клеток генерализованного характера;
- 2) наличие проявлений недостаточности энергообеспечения клеток;
- 3) окислительный стресс. Учитывая базовые постулаты наших рассуждений, естественным мостиком, способным объединить все три признака и артериальную гипертензию, является действие гиперинсулиемии.

СД способствует развитию злокачественных опухолей определенных локализаций: рак печени и поджелудочной железы, колоректального рака и рака тела матки, реже – рака молочной железы [49]. При злокачественном перерождении клетка приобретает новые свойства и рецепторы, характерные для ранних стадий эмбриогенеза. К ним относится РИ А, взаимодействующий как с инсулином, так и с ИФР-2, что обуславливает резистентность клеток к *апоптозу* [60].

П.К. Анохин писал: «Если имеется ряд истинных фактов, которые кажутся противоречивыми по своему характеру, надо подняться на одну ступень выше и найти те общие закономерности, которые об-

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

нимают и делают ясными все известные нам частные факты». Теория функциональных систем П.К. Анохина - яркий пример применения аксиоматического метода в медицине [61], у которого кроме дедуктивной функции существует эвристическая функция. Посредством аксиоматического метода в пространство теоретического осмысления помещается принципиально новое, порой неожиданное, возможно даже парадоксальное с точки зрения «здорового смысла» и устоявшихся научных представлений, содержание [15]. Аксиоматический метод позволяет систематизировать научные факты, выявить их внутреннюю взаимосвязь и синергичность, определить недостающие звенья и спланировать научные исследования для их выявления.

В связи с вышесказанным представляется актуальным междисциплинарное обсуждение накопившихся противоречий механизмов СД и выработка объединенной концепции. Ею может стать гипотеза о синергизме механизмов регуляции биологического действия инсулина и последствий влияния избыточных доз инсулина на клетки с различной степенью чувствительности.

Литература

1. Азова М.М., Благоднаров М.Л., Демуров Е.А., Фролов В.А. Энергетический дефицит как возможный фактор индукции каспазозависимого апоптоза клеток миокарда левого желудочка при генетически обусловленной и вторичной артериальной гипертензии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. № 6. С. 800–802.
2. Азова М.М., Благоднаров М.Л., Фролов В.А. Апоптоз кардиомиоцитов при вазоренальной артериальной гипертензии как следствие нарушения энергетического баланса клеток // Казанский медицинский журнал. 2013. Выпуск 1. С. 68–70
3. Барановский А.Ю., Шостка Г.Д., Райхельсон К.Л., Эйдельштейн В.А., Земченков А.Ю., Гаврик С.Л., Дмитриева Г.Ю., Герасимчук Р.П. Белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой различными видами заместительной терапии // Нефрология и диализ. 1999. Т. 1, №1. С. 21–26.
4. Березин А.Е. Кардиоваскулярный риск и адекватный контроль над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: достижения, разочарования, перспективы // Therapia. Украинский медицинский вестник. 2009. №4. С. 51–55.
5. Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. 2011. Т. 2. 560 с.
6. β-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Москва, 2009. 156 с.
7. Васильев Д.А., Порошина Т.Е., Коваленко И.Г., Бояркина М.П., Котов А.В., Берштейн Л.М. Двойственная (джокерная) функция глюкозы: изучение связи с возрастом и нарушениями углеводного обмена // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, № 2 С. 204–211.
8. Глебов Р.Н. Эндоцитоз и экзоцитоз, 1987. 95 с.
9. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чуксеева Ю.В. Стимулирования синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.
10. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности // Русский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 161.
11. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Стресс эндоплазматического ретикулаума глазами нефролога (сообщение 1) // Нефрология. 2012. Т. 16, №3 (выпуск 1). С. 54–71.
12. Инсулин – в норме и при патологии: учебное пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 64 с.
13. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология трансапикалярного обмена. 1975. Твердый переплет. 240 с.
14. Карачунский М. А., Панесек И. А., Стоилов Л.Д., Филиппов В. П. Легочная микроангиопатия у больных сахарным диабетом и туберкулезом // Проблемы эндокринологии. 1997. №6. С. 13–17
15. Кислов А. Г. Пролиферация логических систем: эвристическая роль аксиоматического метода // «Онто-гносеологические сюжеты в истории логики». URL: http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/29071/1/episteme_2005_12.pdf
16. Корягин А.А. Немедикаментозная коррекция физиологических механизмов психоэмоционального стресса // дис. ... к.м.н. Москва, 2004.
17. Красников В.Е. Патология клетки. Учебное пособие. Владивосток: Медицина ДВ, 2010. 80 с.
18. Краюхин А.В. Системная диагностика эффективности лазерофореза биологически активных веществ // дис. ... к.б.н. Москва, 2005.
19. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена Издательство: Рид Элсивер (совместно с Издательской группой “ГЭОТАР-Медиа”), 2010. С. 640

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

20. Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Чистякова О.В., Шарова Т.С., Перцева М.Н. Регуляция аденيلاتциклазной сигнальной системы пептидами инсулинового семейства, эпидермальным фактором роста и лептином и ее функциональные нарушения в лимфоцитах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2011. №4. С. 32–36.
21. Кураева Т.Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа у детей и подростков // ЭФ. Педиатрия. 2011. № 1
22. Кучер А. Г., Каюков И. Г., Григорьева Н. Д., Васильев А. Н. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9, №2. С. 118–136.
23. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горельшев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет. 2013. №1. С. 91–102.
24. Линг Г. Физическая теория живой клетки. Незамеченная революция. Санкт-Петербург: Наука, 2008. 376 с.
25. Макишева Р.Т., Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // Int. J. on immunorehabilitation, 1997. С. 102.
26. Макишева Р.Т. Избыточное действие инсулина – главная причина развития сахарного диабета // Int. J. on immunorehabilitation, 1999. С.111.
27. Макишева Р.Т. Новое определение сахарного диабета // SciTecLibrary.ru 22 октября 2002. URL: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/3912.html>
28. Макишева Р.Т. Приспособительное значение механизмов тканевой инсулинорезистентности // Astana medical Journal. 2007. №3. С. 137–139.
29. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997.
30. Макишева Р.Т. Сахарный диабет развивается как адаптация к избыточному воздействию инсулина // Матеріали науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. Цукровий діабет – міждисциплінарна проблема сучасної медицини. Чернівці: Медуніверситет, 2013. С. 26.
31. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Астана: ЕНУ, 2007. 128 с.
32. Макишева Р.Т., Пуронен С.В. Влияние инсулина на транспорт катионов через клеточную оболочку бактерий // Astana medical Journal. 2007. №4. С. 82–84.
33. Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10409
34. Макишева Р.Т., Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Даильнев В.И. Возрастной анализ смертности Тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 7-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> (Дата обращения 27.08.2014). DOI: 10.12737/5613
35. Маньковский Б.Н. Достижение нормогликемии в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа – всегда ли это безопасно? URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=3x2390x1>
36. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир, 1993. 415 с.
37. Микаелян Н.П., Терентьев А.А., Гурина А.Е., Смирнов В.В. Нарушения функций мембрано-рецепторного аппарата клеток крови у детей, больных сахарным диабетом I и II типа. //Биомедицинская Химия. 2011, Т. 57. № 6 С. 642–649.
38. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Хапкина А.В. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов: Монография. Тула: ТулГУ, 2005. 215 с.
39. Накипова О.В., Андреева Л.А., Захарова Н.М., Семенова Т.П., Соломонов Н.Г. Влияние вортманнина на инотропный эффект инсулина в папиллярных мышцах сердца якутского суслика // ДАН. 2006. Т. 407, №. 5. С. 695–697.
40. Накипова О.В., Андреева Л.А., Чумаева Н.А., Ануфриев А.И., Косарский Л.С., Колаева С.Г., Кукушкин Н.И., Соломонов Н.Г. Частотно – зависимое действие инсулина на сократимость миокарда активного суслика *Citellus undulatus* в разные сезоны // ДАН. 2001. Т.386, №6. С. 825–827.
41. Накипова О.В., Гайнуллин Р.З., Андреева Л.А., Сафронова В.Г., Косарский Л.С., Колаева С.Г., Соломонов Н.Г., Кукушкин Н.И. Влияние инсулина на миокард активного, гибернарующего и пробуждаемого суслика *Citellus undulatus* // Биофизика. 2000. Т. 45, №2. С. 344–355.
42. Накипова О.В., Гайнуллин Р.З., Сафронова В.Г., Косарский Л.С., Баканева В.Ф., Игнатьев Д.А., Амерханов З.Г., Колаева С.Г., Кукушкин Н.И., Соломонов Н.Г. Влияние инсулина на сократи-

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

мость миокарда суслика *Citellus undulatus* в разные периоды активности // Биофизика. 1997. Т. 42, вып. 6. С. 1297–1300.

43. Накипова О.В., Л.А. Андреева, Н.А. Чумаева, А.И. Ануфриев, Л.С. Косарский, С.Г. Колаева, Н.Г. Соломонов. Влияние инсулина на ритмоинотропные отношения в миокарде суслика *Citellus undulatus* в период зимней активности // ДАН. 2004. Т. 396, № 1. С.117–120.

44. Николаев М.А., Стрелкова В.П., Комов С.Л. Деградация инсулина в гепатоцитах и эритроцитах крыс в норме и при экспериментальном диабете // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47, №3. С. 329–337.

45. Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Смирнова О.М. Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. 2010. №1. С. 45–49.

46. Никонова Т.В., Прокофьев С.А., Горельшева В.А., Смирнова О.М., Степанова С.М., Алексеев Л.П. Апоптоз в развитии ремиссии сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. 2006. №4. С. 47–50.

47. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Кировская Т.А. Микробная эндокринология и биополитика // Вестник Московского университета. 1998. сер.16. биол. №4. С. 3–10.

48. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов. 1999.

49. Панькив В.И. Плейотропные эффекты метформина: антионкогенное действие (обзор литературы) // International journal of endocrinology. 2013. Т. 49, № 1. С.45–50.

50. Перцева М.Н. Развитие эволюционной биомедицины как нового направления в биологической науке // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2006. Т. 42, № 5 С. 401–409.

51. Першина А.С., Киреева Н.А., Елисеева О.С., Гарипова М.И. Изучение эритроцитарного транспорта инсулина в норме и при сахарном диабете первого типа. // Вестник ОГУ. 2010. №2. С.141–143.

52. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Сеницына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и альфа-клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 35–40.

53. Плеснева С.А., Поспелова Т.В., Кузнецова Л.А., Быкова Т.В., Шпаков А.О., Перцева М.Н. Новая инсулинкомпетентная аденилатциклазная сигнальная система как возможный механизм антиапоптотического действия инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 // Доклады Академии наук. 2003. Т. 393, №4. С. 551–553.

54. Постнов Ю. В. Об энергозависимом звене патогенеза хронической гипертензии // Архив патологии. 2009. Т. 71, №4. С. 3–11.

55. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины // Акушерство и гинекология. 2006. №5. С.1–3.

56. Романчиков А.Б., Якимов С.А., Ключниченко В.Е., Арутюнян А.М., Вульфсон А.Н. Генно-инженерный инсулин человека. Повышение эффективности хроматографического разделения при использовании принципа бифункциональности // Биоорганическая химия. 1997. Т.23, № 2. С. 98–103.

57. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Моргун А.В., Пожиленкова Е.А., Окунева О.С., Морозова Г.А., Прокопенко С.В. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12, № 5. С. 104–118.

58. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.Н. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. 640 с.

59. Скулачев В.П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии, 1997.

60. Смирнова О.М., Иванникова Е.В. Терапия сахарного диабета и риск канцерогенеза // Проблемы эндокринологии. 2012. №2. С. 52–57.

61. Судаков К.В. Функциональная система как методологический принцип познания адаптивного поведения человека и животных // Вестник АМН СССР. 1986. №4. С. 19–24.

62. Терехова А.Л., Зилов А. В., Верткин А.Л., Мельниченко Г. А. Основные причины смерти и сопутствующая патология у больных сахарным СДом 2 типа по результатам аутопсий // Сахарный диабет. 2011. №4. С. 61–64.

63. Титов В.Н. Становление в филогенезе, этиология и патогенез синдрома резистентности к инсулину. Отличия от сахарного диабета второго типа // Вестник РАМН. 2012. №4. С. 65–73.

64. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Абрамова О.Н., Морозова В.И., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Особенности формирования механизмов адаптации у женщин с поздним гестозом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7, № 3. С. 20–25.

65. Хадарцев А.А., Смоленский А.В., Макишева Р.Т., Прилепа С.А. Механизмы адаптации и их коррекция в клинике внутренних болезней при сахарном диабете 2 типа // Терапевт. 2014. №10. С. 46–49.

66. Чебан Н.М. Эритроциты как депо и система транспорта экзогенного инсулина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 1999.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

67. Черников В.П., Белоусова Т.А., Кактурский Л.В. Морфологические и биохимические критерии клеточной гибели // Архив патологии. 2010. №3. С. 48–54.
68. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия.: Пер. с нем. М.: Медицина, 1988. 416 С.
69. Швыркова Н.А. Роль инсулина в процессах системогенеза // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. 1993. Т. 43, №2. С. 313–318.
70. Швыркова Н.А. Состояние ЦНС при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 1995. Т. 2, №1. С. 39–45.
71. Швыркова Н.А., Александрова Е.А., Зарайская И.Ю. "Мозговой" инсулин и центральная нервная система // Проблемы эндокринологии. 1991. Т. 37, №4. С. 55–59.
72. Швыркова Н.А., Зарайская И.Ю., Лукашев А.О. Обучение животных с гипoinsулинемией: системный анализ // Вестник РАМН. 1994. №10. С. 35–40.
73. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 // Врач. 2011. № 2. С. 31–34.
74. Aronson D., Rayfield E.J. and Chesebro J.H. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Translated, with permission of the American College of Physicians. // Ann Intern Med. 1997. 126. P. 296–306.
75. Bramswig N.C., Kaestner K.H. Transcriptional regulation of alpha-cell differentiation // Diabetes Obes Metab. 2011. 13, 1. P. 13–20.
76. Cefalu W.T. Glycemic targets and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2008. 358. P. 2633–2635.
77. DeFronzo R.A. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. 58(4). P. 773–795.
78. Demeterco C., Hao E., Lee S.H., Itkin-Ansari P, Levine F. Adult human beta-cell neogenesis? // Diabetes Obes. Metab. 2009. Suppl 4. P. 46–53.
79. Eshaghian S., Horwich T.B., Fonarow G.C. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure // Am Heart J. 2006. 151(1). P. 91.
80. Kaiser N., Feener E.P., Boukobza-Vardi N., S. Higashi, Moller D. E., Davidheiser S., Przybylski R. J., King G. L. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells // Diabetes. 1993. N 42. P. 80–89.
81. Levine F., Itkin-Ansari P. β -Cell Regeneration, Neogenesis, Replication, or Both? // J. of Molecular Medicine.– 2007.– Vol. 86, №3.– P. 247–258.
82. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain // Diabetes Care. 2009. V. 32, № 2. P. 174–177.
83. Qibin Qi, Min Xu, Hongyu Wu, Liming Liang, Catherine M. Champagne, George A. Bray, Frank M. Sacks, Lu Qi. IRS1 Genotype Modulates Metabolic Syndrome Reversion in Response to 2-Year Weight-Loss Diet Intervention. The POUNDS LOST trial. Diabetes Care Received, 2013.
84. Rajpathak S.N., Gunter M.J., Wylie-Rosett J, Ho G. Y. F., Kaplan R. C., Muzumdar R., Rohan T.E., Strickler H. D. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2009. 25. P. 3–12.
85. Schliess F., Haussinger D. Cell hydration and insulin signaling // Cellular Physiol & Biochem. 2000. №10. P. 403–408.
86. Sherwood O.D. Relaxin's physiological roles and other diverse actions // Endocrine Reviews. 2004. 25. P. 205–234.
87. Young Lee, May-Yun Wang, Xiu Quan Du, Maureen J. Charron, Roger H. Unger Glucagon Receptor Knockout Prevents Insulin-Deficient Type 1 Diabetes in Mice // Diabetes. February. 2011. V. 60, № 2. P. 391–397.

References

1. Azova MM, Blagonravov ML, Demurov EA, Frolov VA. Energeticheskiy defitsit kak voz-mozhnyy faktor induksii kaspazozavisimogo apoptoza kletok miokarda levogo zheludochka pri geneticheski obuslovlennoy i vtovichnoy arterial'noy gipertenzii. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012;6:800-2. Russian.
2. Azova MM, Blagonravov ML, Frolov VA. Apoptoz kardiomiotsitov pri vazorenal'noy arte-rial'noy gi-pertenzii kak sledstvie narusheniya energeticheskogo balansa kletok. Kazanskiy meditsin-skiy zhurnal. 2013;1:68-70. Russian.
3. Baranovskiy AYu, Shostka GD, Raykhel'son KL, Eydel'shteyn VA, Zemchenkov AYu, Gavrik SL, Dmitrieva GYu, Gerasimchuk RP. Belkovo-energeticheskaya nedostatochnost' u bol'nykh s terminal'noy stadiey

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti, korririruemoj razlichnymi vidami zamestitel'noj terapii. Nefrologiya i dializ. 1999;1(1):21-6. Russian.

4. Berezin AE. Kardiovaskulyarnyy risk i adekvatnyy kontrol' nad glikemiej u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa: dostizheniya, razocharovaniya, perspektivy. Terapia. Ukrainskiy meditsin-skiy vestnik. 2009;4:51-5. Russian.

5. Biologiya: uchebnik: v 2 t. / pod red. V. N. Yarygina; 2011. Russian.

6. β-kletka: sekretiya insulina v norme i patologii. Moscow; 2009. Russian.

7. Vasil'ev DA, Poroshina TE, Kovalenko IG, Boyarkina MP, Kotov AV, Bershteyn LM. Dvoy-stvennaya (dzhokernaya) funktsiya glyukozy: izuchenie svyazi s vozrastom i narusheniyami uglevodnogo obmena. Uspekhi gerontologii. 2008;21(2):204-11. Russian.

8. Glebov RN. Endotsitoz i ekzotsitoz; 1987. Russian.

9. Gusak YuK, Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Khadartsev AA, Khapkina AV, Chukseeva YuV. Stimulirovaniya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri deystvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;1:56-60. Russian.

10. Zvenigorodskaya LA, Khomeriki SG, Egorova EG. Morfologicheskie izmeneniya pecheni pri insulinorezistentnosti. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008;4:161. Russian.

11. Zverev YaF, Bryukhanov VM. Stress endoplazmaticheskogo retikuluma glazami nefrologa (soobshchenie 1). Nefrologiya. 2012;16(3);54-71. Russian.

12. Insulin – v norme i pri patologii: uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.

13. Kaznacheev VP, Dzizinskiy AA. Klinicheskaya patologiya transkapillyarnogo obmena; 1975 Russian.

14. Karachunskiy MA, Panesek IA, Stoilov LD, Filippov VP. Legochnaya mikroangiopatiya u bol'nykh sakharnym diabetom i tuberkulezom. Problemy endokrinologii. 1997;6:13-7. Russian.

15. Kislov AG. Proliferatsiya logicheskikh sistem: evristicheskaya rol' aksiomaticheskogo metoda. «Onto-gnoseologicheskie syuzhety v istorii logiki». URL: http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/29071/1/episteme_2005_12.pdf Russian.

16. Koryagin AA. Nemedikamentoznaya korreksiya fiziologicheskikh mekhanizmov psikhoemotsional'nogo stressa [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.

17. Krasnikov VE. Patologiya kletki. Uchebnoe posobie. Vladivostok: Meditsina DV; 2010. Russian.

18. Krayukhin AV. Sistemnaya diagnostika effektivnosti lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv [dissertation]. Moscow; 2005. Russian.

19. Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski KS, Larsen PR. Sakharnyy diabet i narusheniya ugle-vodnogo obmena Izdatel'stvo: Rid Elsiver (sovместно s Izdatel'skoy gruppoy “GEOTAR-Media”); 2010. Russian.

20. Kuznetsova LA, Plesneva SA, Chistyakova OV, Sharova TS, Pertseva MN. Regulyatsiya adenilat-siklaznoy signal'noy sistemy peptidami insulinovogo semeystva, epidermal'nym faktorom rosta i leptinom i ee funktsional'nye narusheniya v limfotsitakh patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Problemy endokrinologii. 2011;4:32-6. Russian.

21. Kuraeva TL. Metformin v lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa u detey i podrostkov. EF. Pe-diatriya. 2011;1. Russian.

22. Kucher AG, Kayukov IG, Grigor'eva ND, Vasil'ev AN. Lechebnoe pitanie na razlichnykh stadi-yakh khronicheskoy bolezni pochek. Nefrologiya i dializ. 2007;9(2):118-36. Russian.

23. Levit Sh, Filippov YuI, Gorelyshev AS. Sakharnyy diabet 2 tipa: vremya izmenit' kontseptsiyu. Sakharnyy diabet. 2013;1:91-102. Russian.

24. Ling G. Fizicheskaya teoriya zhivoy kletki. Nezamechennaya revolyutsiya. Sankt-Peterburg: Nau-ka; 2008. Russian.

25. Makisheva RT, Abilkasimov AA. Sakharnyy diabet – bolezni' adaptatsii k giperinsulinizmu. Int. J. on immunorehabilitation; 1997. Russian.

26. Makisheva RT. Izbytochnoe deystvie insulina – glavnyaya prichina razvitiya sakharnogo diabeta. Int. J. on immunorehabilitation; 1999. Russian.

27. Makisheva RT. Novoe opredelenie sakharnogo diabeta. SciTecLibrary.ru 22 oktyabrya 2002. URL: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/3912.html> Russian.

28. Makisheva RT. Prispособitel'noe znachenie mekhanizmov tkanevoj insulinorezistentnosti. Astana medical Journal. 2007;3:137-9. Russian.

29. Makisheva RT. Prispособitel'noe povedenie belykh krysi s ekzogennoy giperinsulinemiej na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii [dissertation]. Moscow; 1997. Russian.

30. Makisheva RT. Sakharnyy diabet razvivaetsya kak adaptatsiya k izbytochnomu vozdeystviyu insulina. Materiali naukovopraktichnoy Internet-konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu. Tsukrovyy diabet – mizhdistsiplinarna problema suchasnoy meditsini. Chernivtsi: Meduniversitet; 2013. Russian.

31. Makisheva RT. Fiziologiya sakharnogo diabeta. Astana: ENU; 2007. Russian.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

32. Makisheva RT, Puroton SV. Vliyanie insulina na transport kationov cherez kletochnyuyu obo-lochku bakteriy. Astana medical Journal. 2007;4:82-4. Russian.
33. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantysch BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysov raznogo vozrasta posle vvedeniya insulina. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 25];1:[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> DOI: 10.12737/10409
34. Makisheva RT, Khadartsev AA, Khromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoy analiz smertnosti Tul'skoy oblasti ot sakharnogo diabeta. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 27];1:[about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> DOI: 10.12737/5613
35. Man'kovskiy BN. Dostizhenie normoglikemii v terapii patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa – vseгда li eto bezopasno? URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=3x2390x1> Russian.
36. Marri R, Grenner D, Meyes P, Roduell V. Biokhimiya cheloveka: V 2-kh tomakh. T. 2. Per. s angl. Moscow: Mir; 1993. Russian.
37. Mikaelyan NP, Terent'ev AA, Gurina AE, Smirnov VV. Narusheniya funktsiy membrano-retseptornogo apparata kletok krovi u detey, bol'nykh sakharnym diabetom I i II tipa. Biomeditsinskaya Khimiya. 2011;57(6):642-9. Russian.
38. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Darmogray VN, Khapkina AV. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptatsii, kak odna iz prichin razvitiya patologicheskikh protsessov: Monografiya. Tula: TulGU; 2005. Russian.
39. Nakipova OV, Andreeva LA, Zakharova NM, Semenova TP, Solomonov NG. Vliyanie vortman-nina na inotropnyy effekt insulina v papillyarnykh myshtsakh serdtsa yakutskogo suslika. DAN. 2006;407(5):695-7. Russian.
40. Nakipova OV, Andreeva LA, Chumaeva NA, Anufriev AI, Kosarskiy LS, Kolaeva SG, Kukushkin NI, Solomonov NG. Chastotno – zavisimoe deystvie insulina na sokratimost' miokarda aktivnogo suslika Citellus undulatus v raznye sezony. DAN. 2001;386(6):825-7. Russian.
41. Nakipova OV, Gaynullin RZ, Andreeva LA, Safronova VG, Kosarskiy LS, Kolaeva SG, Solomonov NG, Kukushkin NI. Vliyanie insulina na miokard aktivnogo, giberniruyushchego i probuzhdaemo-go suslika Citellus undulatus. Biofizika. 2000;45(2):344-55. Russian.
42. Nakipova OV, Gaynullin RZ, Safronova VG, Kosarskiy LS, Bakaneva VF, Ignat'ev DA, Amerkhanov ZG, Kolaeva SG, Kukushkin NI, Solomonov NG. Vliyanie insulina na sokratimost' miokarda suslika Citellus undulatus v raznye periody aktivnosti. Biofizika. 1997;42(6):1297-300. Russian.
43. Nakipova OV, Andreeva LA, Chumaeva NA, Anufriev AI, Kosarskiy LS, Kolaeva SG, Solomonov NG. Vliyanie insulina na ritmoinotropnye otnosheniya v miokarde suslika Citellus undulatus v period zimney aktivnosti. DAN. 2004;396(1):117-20. Russian.
44. Nikolaev MA, Strelkova VP, Komov SL. Degradatsiya insulina v gepatotsitakh i eritrotsitakh krysov v norme i pri eksperimental'nom diabete. Voprosy meditsinskoy khimii. 2001;47(3):329-37. Russian.
45. Nikonova TV, Pekareva EV, Smirnova OM. Rol' apoptoza v patogeneze sakharnogo diabeta 1 tipa. Sakharnyy diabet. 2010;1:45-9. Russian.
46. Nikonova TV, Prokof'ev SA, Gorelysheva VA, Smirnova OM, Stepanova SM, Alekseev LP. Apoptoz v razvitiy remissii sakharnogo diabeta 1 tipa. Sakharnyy diabet. 2006;4:47-50. Russian.
47. Oleskin AV, Botvinko IV, Kirovskaya TA. Mikrobnaya endokrinologiya i biopolitika. Vestnik Moskovskogo universiteta. 1998;4:3-10. Russian.
48. Oleskin AV, Botvinko IV, Tsavkelova EA. Kolonial'naya organizatsiya i mezhkletchnaya komunikatsiya u mikroorganizmov; 1999. Russian.
49. Pan'kiv VI. Pleyotropnye efekty metformina: antionkogennoe deystvie (obzor literatury). International journal of endocrinology. 2013;49(1):45-50. Russian.
50. Pertseva MN. Razvitie evolyutsionnoy biomeditsiny kak novogo napravleniya v biologicheskoy nauke. Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii. 2006;42(5):401-9. Russian.
51. Pershina AS, Kireeva NA, Eliseeva OS, Garipova MI. Izuchenie eritrotsitarnogo transporta insulina v norme i pri sakharnom diabete pervogo tipa. Vestnik OGU. 2010;2:141-3. Russian.
52. Petunina NA, Trukhina LV, Sinitsyna EI, Shestakova MV. Glyukagon i al'fa-kletki – novaya terapevticheskaya mishen' v lechenii sakharnogo diabeta. Sakharnyy diabet. 2013;3:35-40. Russian.
53. Plesneva SA, Pospelova TV, Kuznetsova LA, Bykova TV, Shpakov AO, Pertseva MN. Novaya insulinokompetentnaya adenilatsiklaznaya signal'naya sistema kak vozmozhnyy mekhanizm antiapoptoticheskogo deystviya insulina i insulinopodobnogo faktora rosta 1. Doklady Akademii nauk. 2003;393(4):551-3. Russian.
54. Postnov YuV. Ob energozavisimom zvene patogeneza khronicheskoy gipertenzii. Arkhiv patologii. 2009;71(4):3-11. Russian.
55. Prilepskaya VN, Tsallagova EV. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya i narusheniya reproduktivnoy funktsii zhenshchiny. Akusherstvo i ginekologiya. 2006;5:1-3. Russian.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

56. Romanchikov AB, Yakimov SA, Klyushnichenko VE, Arutunyan AM, Vul'fson AN. Genno-inzhenernyy insulin cheloveka. Povyshenie effektivnosti khromatograficheskogo razdeleniya pri is-pol'zovanii printsipa bifunktsional'nosti. Bioorganicheskaya Khimiya. 1997;23(2):98-103. Russian.
57. Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, Petrova MM, Taranushenko TE, Malinovskaya NA, Lopatina OL, Morgun AV, Pozhilenkova EA, Okuneva OS, Morozova GA, Prokopenko SV. Insulin i insulinorezistentnost': novye molekuly-markery i molekuly-misheni dlya diagnostiki i terapii za-bolevaniy tsentral'noy nervnoy sistemy. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2013;12(5):104-18. Russian.
58. Sergeev PV, Shimanovskiy NL, Petrov VN. Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Volgograd: Sem' vetrov; 1999. Russian.
59. Skulachev VP. Evolyutsiya biologicheskikh mekhanizmov zapasaniya energii; 1997. Russian.
60. Smirnova OM, Ivannikova EV. Terapiya sakharnogo diabeta i risk kantserogeneza. Problemy endokrinologii. 2012;2:52-7. Russian.
61. Sudakov KV. Funktsional'naya sistema kak metodologicheskii printsip poznaniya adaptivnogo povedeniya cheloveka i zhivotnykh. Vestnik AMN SSSR. 1986;4:19-24. Russian.
62. Terekhova AL, Zilov AV, Vertkin AL, Mel'nichenko GA. Osnovnye prichiny smerti i soputstvuyushchaya patologiya u bol'nykh sakharnym SDom 2 tipa po rezul'tatam autopsiy. Sakharnyy diabet. 2011;4:61-4. Russian.
63. Titov VN. Stanovlenie v filogeneze, etiologiya i patogeneza sindroma rezistentosti k insulínu. Otlichiya ot sakharnogo diabeta vtorogo tipa. Vestnik RAMN. 2012;4:65-73. Russian.
64. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Abramova ON, Morozova VI, Khadartseva KA, Gordeeva AYU. Osobennosti formirovaniya mekhanizmov adaptatsii u zhenshchin s pozdnim gestozom. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2013;7(3):20-5. Russian.
65. Khadartsev AA, Smolenskiy AV, Makisheva RT, Prilepa SA. Mekhanizmy adaptatsii i ikh korrektsiya v klinike vnutrennikh bolezney pri sakharnom diabete 2 tipa. Terapevt. 2014;10:46-9. Russian.
66. Cheban NM. Eritrotsity kak depo i sistema transporta ekzogennoy insulina [dissertation]. Ul'yanovsk; 1999. Russian.
67. Chernikov VP, Belousova TA, Kakturskiy LV. Morfologicheskii i biokhimicheskie kriterii kletchnoy gibeli. Arkhiv patologii. 2010;3:48-54. Russian.
68. Shambakh Kh, Knappe G, Karol V. Gormonoterapiya.: Per. s nem. Moscow: Meditsina; 1988. Russian.
69. Shvyrkova NA. Rol' insulina v protsessakh sistemogeneza. Zhurnal vyshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova. 1993;43(2):313-8. Russian.
70. Shvyrkova NA. Sostoyanie TsNS pri eksperimental'nom sakharnom diabete. Problemy endokrinologii. 1995;2(1):39-45. Russian.
71. Shvyrkova NA, Aleksandrova EA, Zarayskaya IYu. "Mozgovoy" insulin i tsentral'naya nervnaya sistema. Problemy endokrinologii. 1991;37(4):55-9. Russian.
72. Shvyrkova NA, Zarayskaya IYu, Lukashev AO. Obuchenie zhivotnykh s gipoinsulinemiy: sistemnyy analiz. Vestnik RAMN. 1994;10:35-40. Russian.
73. Shishkova V, Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narusheniy pri ozhireнии i sakharnom diabete tipa 2. Vrach. 2011;2:31-4. Russian.
74. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Translated, with permission of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997;126:296-306. Russian.
75. Bramswig NC, Kaestner KH. Transcriptional regulation of alpha-cell differentiation. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):13-20.
76. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med. 2008;358:2633-5.
77. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
78. Demeterco C, Hao E, Lee SH, Itkin-Ansari P, Levine F. Adult human beta-cell neogenesis? Diabetes Obes. Metab. 2009;4:46-53.
79. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. Am Heart J. 2006;151(1):91.
80. Kaiser N, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. Diabetes. 1993;42:80-9. Russian.
81. Levine F, Itkin-Ansari P. β -Cell Regeneration, Neogenesis, Replication, or Both? J. of Molecular Medicine. 2007;86(3):247-58.
82. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. Diabetes Care. 2009;32(2):174-7.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812

83. Qibin Qi, Min Xu, Hongyu Wu, Liming Liang, Catherine M. Champagne, George A. Bray, Frank M. Sacks, Lu Qi. IRS1 Genotype Modulates Metabolic Syndrome Reversion in Response to 2-Year Weight-Loss Diet Intervention. The POUNDS LOST trial. *Diabetes Care* Received; 2013.

84. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, Ho GYF, Kaplan RC, Muzumdar R, Rohan TE, Strickler HD. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2009;25:3-12.

85. Schliess F, Haussinger D. Cell hydration and insulin signaling. *Cellular Physiol & Biochem*. 2000;10:403-8.

86. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocrine Reviews*. 2004;25:205-34.

87. Young Lee, May-Yun Wang, Xiu Quan Du, Maureen J. Charron, Roger H. Unger. Glucagon Receptor Knockout Prevents Insulin-Deficient Type 1 Diabetes in Mice. *Diabetes*. February. 2011;60(2):391-7.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения: 17.04.2015). DOI: 10.12737/10812