

ПУТИ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Р.Т. МАКИШЕВА

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

Аннотация. Рассмотрение гиперинсулинемии в качестве первоначальной первопричиной сахарного диабета 2 типа находит все больше сторонников. В результате гиперинсулинемии развивается перегрузка клеток питанием и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность не единственный механизм защиты. Функциональная система ограничения избыточного действия инсулина включает и другие механизмы. В настоящем обзоре описаны реакции, которые развиваются в тканях при сахарном диабете и их связь с избыточным воздействием инсулина. Механизм отрицательной обратной связи при избыточном действии инсулина включает стимуляцию действия контринсулярных гормонов, отсутствие ответа β -клеток при увеличении глюкозы во внеклеточной среде, снижение уровня C-пептида, индукцию апоптоза β -клеток. К механизмам компенсации следует отнести ограничение потребления веществ и притока информации, перенаправление избытка в жировую ткань, синтез гликогена и активация киназа-3 гликогенсинтазы. В условиях гиперинсулинемии инсулин способен связывать и активировать рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа в большей степени, чем рецепторы инсулина. Благодаря этому при сахарном диабете развивается ускорение размножения, роста и дифференцировки клеток, что приводит к росту опухоли, накоплению стареющих клеток. Полагаем, что истощение и снижение активности теломеразы при сахарном диабете также имеет приспособительное значение. Связь с рецепторами недифференцированных клеток вызвана их высокой чувствительностью и низкой способностью к инсулинорезистентности, срабатывает механизм перенаправления питания такой же, как при ожирении. Молодые клетки функционально активных органов гибнут, какие-то клетки ускоряют дифференцировку, а менее активные периферические, находящиеся в гипоксических условиях, могут стать раковыми. Полагаем, что рост опухолей при интенсивном лечении сахарного диабета связан с избыточным действием инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, адаптация к избыточному действию инсулина, снижение активности инсулоцитов, ожирение, отложение гликогена, размножение, рост и дифференцировка тканей, старение, онкология.

THE PROTECTIVE WAYS OF THE BODY FROM CELL DAMAGE AT THE DIABETES MELLITUS

R.T. MAKISHEVA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin str., Tula, Russia 300028

Abstract. Recognition hyperinsulinemia as the root cause of type 2 diabetes mellitus is becoming more supporters. The overload nutrition cell and insulin resistance is developing as a result of hyperinsulinemia. Insulin resistance is not the only one protection mechanism. Functional system to limited excessive insulin action includes other mechanisms. This review describes the reactions that develop in the tissues in diabetic patients and their relationship with excessive exposure to insulin. Negative feedback mechanism under excessive stimulation of insulin action includes action contrainsular hormones, no β -cell response on increasing the glucose in the extracellular medium, reduction of C-peptide, induction of β -cell apoptosis. The compensation mechanisms includes the restriction of consumption of substances and flow of information, the redirecting excess in the adipose tissue, the glycogen synthesis and the activation of kinase-3 synthase glycogen. The conditions GI insulin is able to bind and activate receptors IGF-type 1 to a greater extent than insulin receptors. At diabetes the reproduction, the growth and the differentiation of cells are accelerated, leading to tumor growth, the accumulation of senescent cells. The depletion and reduction of telomerase activity in diabetes mellitus also have an adaptive value. Contact with receptors undifferentiated cells caused by their high sensitivity and low capacity for insulin resistance, operates referral mechanism power is the same as for obesity. Young cells of functionally active organs die, some cells accelerate differentiation and less active peripheral located in hypoxic conditions, may become cancerous. The author believes that the growth of tumors after intensive treatment of diabetes is associated with excess insulin action.

Key words: type 2 diabetes, excessive adaptation to the effects of insulin, reducing the activity of islet cells, obesity, deposition of glycogen, reproduction, growth and differentiation of tissues, aging, cancer.

Вопросам адаптации организма к избыточному действию инсулина была посвящена большая часть наших научных исследований с 1994 года. В 1997 году была сформулирована гипотеза: «Избыток инсулина негативно отражается на приспособительных реакциях организма и угрожает жизни. Устойчивая потребность инсулина формирует многофакторную контринсулярную систему, обеспечивающую тканевую *инсулинорезистентность* (ИР). Уменьшение связи с *рецепторами инсулина* (РИ) уменьшает физиологический ответ клеток на инсулин, вызывая проявление СД. Диабетогенная стратегия успешнее обеспечивает приспособление и выживание организма» [13]. В 1999 году сформулировано: «СД развивается при длительном существовании *гиперинсулинемии* (ГИ). Ей способствует комбинированное действие стресса и переедания. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина. К ним относятся тканевая ИР, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона. Адаптивные механизмы записываются в структуре генома и передаются по наследству. При длительной дезадаптации происходят нарушения по обе стороны клеточной мембраны. Внутри клеток снижается синтез, формируется тканевая голод. Внеклеточно происходит гликозилирование, аккумуляция липидов и белков, гиперволемиа и гипертензия. Импульсы голодных клеток побуждают печень избыточно синтезировать холестерин, мобилизовывать гликогенолиз и неоглюкогенез. Нагрузка гиперволемии приводит к гипертрофии миокарда. Гибель кардиомиоцитов формирует сливные очаги инфаркта. Гибель нейроцитов мозга ведет к энцефалопатии, уменьшению массы мозга. Гиперволемиа вызывает увеличение клубочковой фильтрации в почках. Гликозилирование мембран канальцев и почечная гипертензия способствует нефросклерозу» [14]. Со временем накапливались экспериментальные и клинические сведения, подтвердившие, выдвинутую нами гипотезу. Они были систематизированы в 2007 году в статье «Приспособительное значение механизмов ИР и монографии «Физиология сахарного диабета» [16], в которой мы рассмотрели условия избыточности действия инсулина, их частоту и тесную связь с факторами риска СД.

Рассмотрение ГИ в качестве первоначальной первопричины *СД2* находит все больше сторонников [27, 28, 37]. При *сахарном диабете 2 типа* (СД2) максимальная концентрация инсулина вдвое выше, чем в нормогликемических лиц без ожирения, при прогрессировании заболевания, уровень базальной секреции инсулина продолжает расти [37]. Если у здоровых людей и больных с СД1 концентрация *иммуно-реактивного инсулина* (ИРИ) после внутривенного введения инсулина увеличивалась в 1,5-2,0 раза, атеросклерозом – в 3,5 раза по сравнению с исходным уровнем, то у больных с СД2 содержание ИРИ увеличивалось в 8-10 раз [6].

РИ обнаруживаются в клетках всех типов тканей. Связь инсулина с РИ способствует поступлению внутрь клетки не только глюкозы, но аминокислот, свободных жирных кислот и триглицеридов, нуклеотидов, ионов калия, магния, кальция, фосфатов [24]. Строение РИ, способность различных инсулинов связываться с РИ и вызывать биологические реакции, практически идентичны в клетках всех типов и всех видов. Например, число РИ для некоторых отделов ЦНС зависит от стадии развития мозга. В период интенсивного нейрогенеза у крыс отмечается высокая плотность РИ в таламусе, некоторых ядрах промежуточного мозга, однако у взрослых животных число РИ в этих отделах снижается [43]. 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 [1]. Полагают, что в результате ГИ развивается перегрузка клеток питанием и ИР. ИР является результатом избытка энергии в клетках [44]. ИР не единственный механизм защиты. Функциональная система ограничения избыточного действия инсулина [17] включает и другие механизмы: ограничение потребления веществ и притока информации; активацию депонирования веществ в организме; компенсацию внутриклеточных сдвигов гомеостаза; повышение тканевой резистентности к инсулину; стимуляцию аутоиммунитета к инсулину; активацию контринсулярной гормональной системы; торможение секреции инсулина; изменения в геноме [15]. В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить реакции, которые развиваются в тканях при СД и их связь с избыточном воздействием инсулина.

В механизме отрицательной обратной связи при избыточном действии инсулина принято считать главной стимуляцию действия контринсулярных гормонов катехоламинов, гормона роста, глюкагона, АКГГ, вазопрессина и ангиотензина II. Содержание глюкагона в крови больных с СД независимо от типа заболевания достоверно превышает контрольные значения [6]. Выход инсулина из β -клеток подавляет секрецию глюкагона и инсулина в аутокринно и паракринно [42]. Молекулярный механизм, с помощью которого инсулин подавляет секрецию гормона вызывает интерес исследователей [42]. Блокирование сигнализации инсулина вызывает экспрессию генов инсулина β клеток в панкреатических клетках-предшественницах, способствует развитию β -клеток за счет судьбы α -клеток, способствует регенерации β -клеток и α -клеток [45]. Введение инсулина снижает уровень С-пептида в крови [6].

Хроническое воздействие избытка питательных веществ снижает глюкозо-стимулированную секрецию инсулина в панкреатических β -клетках [30]. Это объясняется тем, что при ИР замедляется утилизация глюкозы и она продолжает стимулировать секрецию инсулина, приводя к снижению ранней секреции и увеличивая базальную. Питательные вещества, такие как глюкоза и жирные кислоты, оказывают

двойное действие на функции панкреатических β -клеток. При остром введении высокой концентрации глюкозы панкреатические β -клетки увеличивают секрецию инсулина. Кратковременное воздействие жирных кислот потенцирует глюкозо-индуцированное высвобождение инсулина. С другой стороны, длительное воздействие этих веществ приводит к нарушению секреции инсулина, повышению экзоцитоза при низких концентрациях глюкозы и отсутствию ответа при увеличении глюкозы во внеклеточной среде. Кроме того, глюкоза и жирные кислоты выступают в качестве ключевых модуляторов экспрессии генов β -клеток. Когда этот этап исчерпан, β -клетки постепенно становятся невосприимчивыми к глюкозе и это изменение сопровождается необратимой индукцией апоптотической программы [38]. Инсулин, по крайней мере частично, является посредником апоптоза панкреатических β -клеток в ходе СД2. Отмечено, что инсулин способен увеличить оба скола каспазы-3 белка и их активность, увеличивает апоптоз и уменьшает количество β -клеток. Экспериментально полученные данные позволяют предположить, что при определенных экологических условиях длительного воздействия высоких уровней инсулина может произойти повреждение панкреатических β -клеток [31]. Депривация инсулина уменьшает каспаз-зависимый апоптоз в культуре соматических клетках Сертоли [29]. Увеличение апоптоза β -клеток принято объяснять глюкозотоксичностью. Однако, в нескольких исследованиях показано, что длительное культивирование клеток в условиях низкой концентрации глюкозы индуцирует апоптоз в панкреатических β -клетках [40]. Ингибирование секреции инсулина диазоксидом в контрольных условиях не вызвало ни стимуляции островка, ни апоптоза β -клеток [40]. Пиоглитазон (препарат, повышающий чувствительность тканей к инсулину) напрямую замедляет метаболические эффекты на β -клетки – глюкостимулированную секрецию инсулина [34]. Объяснить этот факт можно с точки зрения избыточного в условиях повышения чувствительности на ткани повреждающего действия инсулина. Поскольку исследование проводилось на недиабетических крысах, то, по-видимому, механизм подавления секреции инсулина при его избыточном действии на клетки, следует считать физиологичным.

Ограничение потребления веществ и притока информации как направление механизмов компенсации к избыточному действию инсулина вытекало из результатов наших исследований по изучению изменения пищевого поведения крыс под влиянием ГИ [15]. Секреция инсулина в физиологических условиях является реакцией на поступление глюкозы, а уровень инсулина, особенно его внезапное повышение, насыщает клетки и эквивалентен сигналу поступления пищи в организм. Такое действие отмечено и другими исследователями [27]. Влияние гиперсекреции инсулина и в отсутствие стимулирующего воздействия глюкозы увеличивает пищевое поведение. ГИ вызывает ИР подавлением РИ как на периферии, так и в мозге, где ГИ-индуцированную ИР может проявляться как сигнал сытости [27]. Среди клинических симптомов гипогликемий, особенно скрытых, при хронической передозировке инсулина, часто выявляли неожиданную потерю интереса к происходящему, отказ от еды, отсутствие аппетита [9, 19].

Перенаправление избытка в жировую ткань, учитывая распространенность ожирения, сопутствие ГИ и ИР, активно используется организмом. Жировые клетки обладают высокой чувствительностью к инсулину, превышающей таковую у всех остальных клеток [22]. Жир работает как метаболический буфер. Это помогает объяснить результаты тех исследований, которые показали, что нет никакого улучшения метаболических показателей после хирургического удаления жира в качестве первичного очага, не происходит снижения вероятности увеличения жировой массы [33]. Наблюдения показывают, что через шесть лет после бариатрической хирургии, СД2 повторялся примерно в трети случаев [37]. Жировые клетки способны образовываться вновь из мезенхимальных стволовых клеток. Защитное значение жировой ткани неоднократно подтверждено мета-анализами рандомизированных исследований [21]. Не гипергликемия, а повышенный уровень циркулирующего инсулина необходим для накопления гликогена в бурой жировой ткани [26]. По мере прогрессирования ожирения, нарастают уровни лептина и инсулина; гиперлептинемия и лептинорезистентность при высокой степени ожирения сопровождается ГИ и ИР [12]. А.А. Peiris и соавт. [10] показали, что абдоминальное ожирение у женщин связано с повышенной продукцией инсулина поджелудочной железой и понижением печеночного клиренса инсулина. При ожирении у женщин исходный уровень инсулина, уровень глюкозы и инсулина через час после нагрузки глюкозой был выше, чем в группе сравнения [20]. Носители мутации *PTEN* были более тучными (ИМТ 32 против 26), выраженное повышение чувствительности к инсулину происходило у них в тесной связи с развитием ожирения [35].

Внутриклеточным способом преодолеть избыточное поступление веществ в клетку является синтез гликогена, который при диабете столь активен, что имеет характер гликогенной инфильтрации. Отложение гликогена в жировой ткани, делает её бежевой [41]. Для синтеза гликогена необходимы ряд ферментов, в том числе гликогенсинтаза, катализирующая конденсацию мономеров глюкозы для образования гликогена. Ингибирующим синтез гликогена и активацию гликогенолиза действием обладает *киназа-3 гликогенсинтаз (GSK-3)*, которая принимает участие в ограничении поступления глюкозы в клетку, ингибируя необходимые для трансдукции сигнала инсулина белки *IRS* и кинезины, обеспечивающие перемещение транспортера глюкозы *GLUT4* на мембрану клетки [8]. *GSK-3* присутствует во всех клетках эукариот, наиболее высокий уровень экспрессии *GSK-3*, особенно её β -формы, обнаруживается в мозге.

Благодаря участию в регуляции энергетического баланса клетки, *GSK-3* регулирует такие важнейшие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, внутриклеточный транспорт и клеточная гибель. *GSK-3* участвует во множестве сигнальных путей, опосредующих целый ряд расстройств: болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, СД2, рак простаты, недифференцированный лейкоз, биполярные расстройства, униполярную депрессию, воспалительные процессы, гипертрофию сердца и др. Инсулин инактивирует *GSK-3 β* , но при СД2 фермент активируется. Полагаем, что такая цепочка рассуждений позволяет сделать вывод, что активация *GSK-3* при СД2 может быть защитной в ответ на вызванный повреждением дефицит энергии. В таком случае попытки фармакологически блокировать *GSK-3* вызовут негативный эффект. Анализу неудач фармакотерапии СД2 планируем посвятить отдельный обзор.

Механизмы ИР молодых клеток изучены мало. *Poljak-Blazi M. et al.* (1992) экспериментально показали возрастные различия в регуляции эффектов инсулина. Рецепторы к инсулину у новорожденных крыс имеют большее сродство к гормону, они обнаруживаются в больших количествах, обладают низкой способностью к десенситизации. Скорость деградации инсулина у новорожденных крыс в 3 раза ниже, чем у взрослых. ГИ более губительно влияет на молодых (летальность 46,7%), чем на старых особей (летальность 10%) [16]. Как уже было сказано, одним из механизмов защиты является перенаправление питательных веществ в жировую ткань, что объясняет рост ожирения среди детей. Обнаружены патогенетические варианты дисфункции эндотелия при ожирении у подростков. Выход в ишемию и гипертензию или в накопление жира зависит от первичного типа реактивности организма, определяемого наследственной предрасположенностью [18]. Повышение глюкозы, инсулина и ИР в тесте *HOMA-IR* в детстве создают неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистого риска в юношеском возрасте [43]. В условиях ГИ инсулин способен связывать и активировать рецепторы *инсулиноподобного фактора роста 1 типа* (ИФР-1), имеющие почти 80% гомологичность с РИ и обладающие более сильной митогенной и трансформирующей активностью [5]. Обнаружено парадоксальное соотношение мембранных и внутриклеточных комплексов. Если на мембране гепатоцитов связь ИФР-1 с его рецептором была в два раза меньше, чем связь инсулина с рецептором, то внутри клетки она была почти в два раза больше, т. е. при равном уровне рецепторного связывания ИФР-1 и инсулина на мембране, превышение доли связывания с ИФР-1 внутри клетки являлась четырёхкратной [11]. Из сказанного можно сделать вывод о приспособительном значении при СД2 ускорения дифференцировки клеток с закреплением механизмов ИР.

При СД обнаруживается накопление стареющих клеток [36]. Клеточное старение – важнейший механизм, с помощью которого нейтрализуются потенциально опухолевые клетки, клеточное старение является необходимым для здоровья организма [36]. Отдельные теломеры способны ограничить пролиферативный потенциал клеток [2]. Теломеры действуют как «сторожа» клеток и при повреждении генома удаляют «опасные» клетки из пула пролиферирующих клеток. Признается, что существует репликативный мозаицизм клеток. Гетерогенность репликативного старения – один из существенных моментов этого феномена, значительная часть клеток перестает делиться уже после нескольких удвоений, тогда как другая продолжает делиться даже после прохождения предела для популяции в целом. Вместе с тем, накопление стареющих клеток может способствовать инфекционным осложнениям СД и препятствовать восстановлению тканей при диабетических повреждениях кожи [36]. Не обнаружено тесной связи между длиной теломер и временем обновления тканей. Так, в быстро обновляющихся тканях, например в слизистом эпителии желудочно-кишечного тракта, величина укорочения теломер на одно клеточное деление меньше, чем, например, в медленно обновляющемся эпителии печени или почек. Полагают, что длина теломер является скорее индивидуальной характеристикой [2]. Полагаем, что истощение и/или торможение, снижение активности теломеразы при СД [7] также имеет приспособительное значение.

Лица, страдающие СД2, в большей степени предрасположены к развитию ряда *злокачественных новообразований* [3]: рак печени, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки [32]. Встречаются сообщения об опухолях и другой локализации: рак молочной железы, яичника, почки, бронхокарцинома, рак предстательной железы. При СД1 преобладают рак шейки матки и желудка [46]. Продолжительная инсулиноterapia СД в большей степени предрасполагает к развитию опухолей, чем применение метформина [25]. Эпидемиологические доказательства связи между СД2, ожирением и онкологическими заболеваниями вызвали повышенный интерес к тому, что некоторые сахароснижающие препараты могут повышать восприимчивость к раку [35]. При СД2 и онкологических заболеваниях обнаруживаются повышение инсулина и ИФР-1, характеризующими состояние ИР. Многие раковые клетки несут на себе большое количество РИ, в основном их А-изоформ, активация которых сопровождается преимущественной стимуляцией митогенных эффектов [5]. Связываясь с гиперэкспрессированным РИ-А, инсулин, таким образом, также может способствовать канцерогенезу [5]. При злокачественном перерождении клетка приобретает новые свойства и рецепторы, характерные для ранних стадий эмбриогенеза. К ним относится РИ-А, взаимодействующие как с инсулином, так и с ИФР-2, что обуславливает резистентность клеток к апоптозу [23]. Отложение гликогена обнаруживается в опухолях, отличающихся незрелостью или эмбриональным типом. Тератомы, рабдомиомы, гипернефроидные опухоли и хорион-

эпителиомы содержат гликоген в 100%, саркомы – в 57%, раки – в 44%; фибромы, остеомы, ангиомы и глиомы никогда его не обнаруживают [4].

Перечисленные факты влияния инсулина на рост опухолей позволяют задуматься над несколькими вопросами: 1) ИР есть во многих тканях и их особенно много на поверхности молодых клеток, находящихся в различных стадиях дифференцировки. 2) Следовательно, высокую чувствительность имеют постоянно делящиеся клетки – эпителиальные, эндотелиальные, рыхлой и плотной соединительной ткани, и происходящие из мезенхимальных клеток адипоциты, клетки крови и др. 3) Такие клетки не способны развивать ИР в силу своей незрелости и необходимости роста и дифференцировки, которую осуществляет инсулин и ИФР-1. 4) Избыточный инсулин способен связываться с такими клетками, поскольку они обладают высокой чувствительностью к нему. В таком случае он потенцирует их размножение. Таким образом, судьба молодых клеток может быть различной и определяться степенью напряженности функционирования ткани. Связь с рецепторами недифференцированных клеток вызвана их высокой чувствительностью и низкой способностью к ИР, т. е. срабатывает механизм перенаправления питания такой же, как при ожирении. Молодые клетки функционально активных органов гибнут, какие-то клетки ускоряют дифференцировку, а менее активные периферические, находящиеся в гипоксических условиях, могут стать раковыми. Полагаем, что рост опухолей при интенсивном лечении сахарного диабета связан с избыточным действием инсулина.

Литература

1. β -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Москва, 2009. 156 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: «Наука» РАН, 2003. 468 с.
3. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Цырлина Е.В., Бояркина М.П., Семенова Н.В., Мерабишвили В.М., Улыбина Ю.М., Братчиков Е.В. Сахарный диабет у онкологических больных: Как это влияет на их лечение и его результаты? // X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса 21-23 ноября 2006 года. Москва, 2006. С. 32–35.
4. Большая медицинская энциклопедия. Гипотиреоз – Дегенерация. 3-е изд. Под ред. Петровского Б.В. М.: Советская энциклопедия, 1976. Т. 6. 609 с.
5. Дедов И.И., Бутрова С.А., Берковская М.А. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2011. №1. С. 40–48.
6. Дрыгин А.Н., Шустов С.Б., Пастушенков В.Л. Состояние нейрогормональной регуляции и метаболизма у больных с сахарным диабетом и атеросклерозом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. №3. С. 48–53
7. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы) // Профилактическая медицина. 2014. №2. С. 35–41.
8. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 β в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. №6. С. 93–100.
9. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. Издание 1-е. М.: Медицина, 1990. 272 с.
10. Киктева Р.Н., Петеркова В.А. Особенности секреции инсулина и динамика антропометрических показателей при различных типах ожирения // Сахарный диабет. 2003. Т.6, №4. С. 18–21.
11. Кольчев А.П., Терновская Е.Е. Различия динамики интернализационных рецепторов инсулина и инсулиноподобного роста I (ИРФ-I) рецепторов в изолированных гепатоцитах крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2013. Т. 49, № 6. С. 433–442.
12. Кочергина И.И., Долгополая И.В. Исследование лептина и инсулина при ожирении // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 2015. С. 237.
13. Макишева Р.Т., Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // International journal on immunorehabilitation. 1997. №4. С. 390.
14. 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 17.04.15). DOI:10.12737/10812.
15. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации : Автореферат диссертации канд. мед. наук. Москва, 1997.
16. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Астана: издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 2007. С. 128.

17. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулинемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
18. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения 18.11.2015). DOI:12737/14921
19. Олейник Д.С., Макишева Р.Т. Выявление жалоб скрытых гипогликемий у больных сахарным диабетом // Электронный сборник статей по материалам XXXVI студенческой международной научно-практической конференции (электронный ресурс). 2015. №10 (35). URL: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
20. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П., Астраханцева Э.Л., Ануфриенко Е.В. Влияние типа ожирения у женщин на уровни глюкозы и инсулина в крови в динамике перорального теста на толерантность к глюкозе // 2011. №9(2). С. 279–282.
21. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. №S1. С.75–86.
22. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.Н. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. 640 с.
23. Смирнова О.М., Иванникова Е.В. Терапия сахарного диабета и риск канцерогенеза // Проблемы эндокринологии. 2012. №2. С. 52–57.
24. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия. Перевод с немецкого. М.: Медицина, 1988. 416 с.
25. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 254–258.
26. Carmean C.M., Bobe A.M., Yu J.C., Volden P.A., Brady M.J. Refeeding-induced brown adipose tissue glycogen hyper-accumulation in mice is mediated by insulin and catecholamines // PLoS One. 2013. №8(7). e67807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067807.
27. Corkey B.E. Diabetes: have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? // Diabetes Care. 2012. №35(12). P. 2432–2437. DOI: 10.2337/dc12-0825.
28. Corkey B.E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011 // Diabetes. 2012. №61(1). P. 4–13. DOI: 10.2337/db11-1483.
29. Dias T.R., Rato L., Martins A.D., Simões V.L., Jesus T.T., Alves M.G., Oliveira P.F. Insulin deprivation decreases caspase-dependent apoptotic signaling in cultured rat sertoli cells // ISRN Urol. 2013. P. 970370. DOI: 10.1155/2013/970370.
30. Erion K.A., Berdan C.A., Burritt N.E., Corkey B.E., Deeney J.T. Chronic Exposure to Excess Nutrients Left-shifts the Concentration Dependence of Glucose-stimulated Insulin Secretion in Pancreatic β -Cells // J Biol Chem. 2015. №290(26). P. 16191–16201. DOI: 10.1074/jbc.M114.620351.
31. Guillena C., Bartoloméa A., Nevadoa C., Benito M. Biphasic effect of insulin on beta cell apoptosis depending on glucose deprivation // FEBS Lett. 2008. №582(28). P. 3855–3860.
32. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H., Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women // Diabetes Care. 2003. Vol.26. P. 1008–1015.
33. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease / Klein S., Fontana L., Young V.L. [et al.] // N Engl J Med. 2004. №350. P. 2549–2557
34. Lamontagne J., Jalbert-Arsenault E., Pepin E., Peyot M.L., Ruderman N.B., Nolan C.J., Joly E., Madiraju S.R., Poirout V., Prentki M. Pioglitazone acutely reduces energy metabolism and insulin secretion in rats // Diabetes. 2013. №62(6). P. 2122–2129. DOI: 10.2337/db12-0428.
35. Pal A., Barber T.M., Van de Bunt M., Rudge S.A., Zhang Q., Lachlan K.L., Cooper N.S., Linden H., Levy J.C., Wakelam M.J., Walker L., Karpe F., Gloyn A.L. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity // N Engl J Med. 2012. №367(11). P. 1002–1011.
36. Palmer A.K., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Chini E.N., Xu M., Kirkland J.L. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity // Diabetes. 2015. №64(7). P. 2289–2298. DOI: 10.2337/db14-1820.
37. Pories W.J., Dohm G.L. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence // Diabetes Care. 2012. №35(12). P. 2438–2442. DOI: 10.2337/dc12-0684.
38. Roche E., Maestre I., Martín F., Fuentes E., Casero J., Reig J.A., Soria B. Nutrient toxicity in pancreatic beta-cell dysfunction // J Physiol Biochem. 2000. №56(2). P. 119–128.
39. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S.C., Porte D.Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance // Endocr. Rev. 1992. Vol. 13, №3. P. 387–414.
40. Van de Casteele M., Kefas B.A., Cai Y., Heimberg H., Scott D.K., Henquin J.C., Pipeleers D., Jonas J.C. Prolonged culture in low glucose induces apoptosis of rat pancreatic beta-cells through induction of c-myc // Biochem Biophys Res Commun. 2003. №312(4). P. 937–944.

41. Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human // *Cell*. 2012. №150(2). P. 366–376.
42. Xu S., Kim J.H., Hwang K.H., Das R., Quan X., Nguyen T.T., Kim S.J., Cha S.K., Park K.S. Auto-crine insulin increases plasma membrane KATP channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. PII: S0006-291X(15)30898-6.
43. Yajnik C.S., Katre P.A., Joshi S.M., Kumaran K., Bhat D.S., Lubree H.G., Memane N., Kinare A.S., Pandit A.N., Bhawe S.A., Bavdekar A., Fall C.H. Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study // *Diabetologia*. 2015. №58(7). P. 1626–1636. DOI: 10.1007/s00125-015-3602-z.
44. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Front Med*. 2013. №7(1). P. 14–24. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6.
45. Ye L., Robertson M.A., Mastracci T.L., Anderson R.M. An insulin signaling feedback loop regulates pancreas progenitor cell differentiation during islet development and regeneration // *Dev Biol*. 2015. PII: S0012-1606(15)30328-6.
46. Zendejdel K., Nyren O., Ostenson C.G. Adami H.O., Ekblom A., Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // *J. Natl. Cancer Inst*. 2003. Vol. 95. P. 1797–1800.

References

1. β-клетка: секретсия инсулина в норме и патологии. Moscow; 2009. Russian.
2. Anisimov V.N. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: «Наука» РАН; 2003. Russian.
3. Bershteyn L.M., Vasil'ev D.A., Tsyrlina E.V., Boyarkina M.P., Semenova N.V., Merabishvili V.M., Ulybina Y.M., Bratchikov E.V. Сахарный диабет у онкологических больных: Как это влияет на их лечение и его результат? X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса; 2006 Nov 21-23; Moscow. Russian.
4. Большая медицинская энциклопедия. Гипотиреоз – Дегенерация. 3-е изд. Под ред. Петровского В.В. Moscow: Советская энциклопедия; 1976. V.6. Russian.
5. Dedov I.I., Butrova S.A., Berkovskaya M.A. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2011;1:40-8. Russian.
6. Drygin A.N., Shustov S.B., Pastushenkov V.L. Состояние нейрогормональной регуляции и метаболизма у больных с сахарным диабетом и атеросклерозом. Медико-биологические и социальные-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010;3:48-53. Russian.
7. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Shestakova M.V. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2014;2:35-41. Russian.
8. Ivanova S.A., Losenkov I.S., Bokhan N.A. Роль киназы гликогенсинтазы-3β в патогенезе психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии. 2014;6:93-100. Russian.
9. Kasatkina E.P. Сахарный диабет у детей. Издание 1-е. Moscow: Медицина, 1990. Russian.
10. Kiktevа R.N., Peterkova V.A. Особенности секреции инсулина и динамика антропометрических показателей при различных типах ожирения. Сахарный диабет. 2003;6(4):18-21. Russian.
11. Kolychev A.P., Ternovskaya E.E. Различия динамики интернализации рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора I (IRF-I) рецепторов в изолированных гепатоситах крысы. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2013;49(6):433-42. Russian.
12. Kochergina I.I., Dolgopolaya I.V. Исследование лептина и инсулина при ожирении. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. Moscow; 2015:237. Russian.
13. Makisheva R.T., Abilkasimov A.A. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму. International journal on immunorehabilitation. 1997;4:390. Russian.
14. Makisheva R.T. Инсулин и клеточная смерть. Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
15. Makisheva R.T. Приспособительное поведение белых крыс с экспериментальной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1997. Russian.
16. Makisheva R.T. Физиология сахарного диабета. Монография. Astana: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева; 2007. Russian.
17. Makisheva R.T. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулинемии. Материалы 1-й международно-научной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Astana;1998:270-1. Russian.

18. Maskova GS, Chernaya NL, Dadaeva OB. Patogeneticheskie varianty razvitiya disfunktsii endoteliya sosudov u podrostkov s ozhireniem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Nov 18];4:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf>. DOI:12737/14921.
19. Oleynik DS, Makisheva RT. Vyyavlenie zhalob skrytykh gipoglikemiy u bol'nykh sakharnym diabetom. Elektronnyy sbornik statey po materialam XXXVI studencheskoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Elektronnyy resurs). 2015 [cited 2015 Dec];10(35):[about 191 p.]. Russian. Available from: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
20. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Shorin YP, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Vliyanie tipa ozhireniya u zhenshchin na urovni glyukozy i insulina v krovi v dinamke peroral'nogo testa na tolerantnost' k glyukoze. 2011;9(2):279-82. Russian.
21. Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolicheski zdorovoe ozhirenie: definitsii, protektivnye faktory, klinicheskaya znachimost'. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;S1:75-86. Russian.
22. Sergeev PV, Shimanovskiy NL, Petrov VN. Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Volgograd: Sem' vetrov, 1999. Russian.
23. Smirnova OM, Ivannikova EV. Terapiya sakharnogo diabeta i risk kantserogeneza. Problemy endokrinologii. 2012;2:52-7. Russian.
24. Shambakh K, Knappe G, Karol V. Gormonoterapiya. Perevod s nemetskogo. Moscow: Meditsina, 1988. Russian.
25. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care. 2006;29:254-8.
26. Carmean CM, Bobe AM, Yu JC, Volden PA, Brady MJ. Refeeding-induced brown adipose tissue glycogen hyper-accumulation in mice is mediated by insulin and catecholamines. PLoS One. 2013;8(7):e67807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067807.
27. Corkey BE. Diabetes: have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? Diabetes Care. 2012;35(12):2432-7. DOI: 10.2337/dc12-0825.
28. Corkey BE. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011 Diabetes. 2012;61(1):4-13. DOI: 10.2337/db11-1483.
29. Dias TR, Rato L, Martins AD, Simões VL, Jesus TT, Alves MG, Oliveira PF. Insulin deprivation decreases caspase-dependent apoptotic signaling in cultured rat sertoli cells. ISRN Urol. 2013;970370. DOI: 10.1155/2013/970370.
30. Erion KA, Berdan CA, Burritt NE, Corkey BE, Deeney JT. Chronic Exposure to Excess Nutrients Left-shifts the Concentration Dependence of Glucose-stimulated Insulin Secretion in Pancreatic β -Cells. J Biol Chem. 2015;290(26):16191-201. DOI: 10.1074/jbc.M114.620351.
31. Guillena C, Bartoloméa A, Nevadoa C, Benito M. Biphasic effect of insulin on beta cell apoptosis depending on glucose deprivation, FEBS Lett. 2008;582(28):3855-60.
32. Janket SJ, Manson JE, Sesso H, Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2003;26:1008-15.
33. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004;350:2549-57
34. Lamontagne J, Jalbert-Arsenault E, Pepin E, Peyot ML, Ruderman NB, Nolan CJ, Joly E, Madiraju SR, Poirout V, Prentki M. Pioglitazone acutely reduces energy metabolism and insulin secretion in rats. Diabetes. 2013;62(6):2122-9. DOI: 10.2337/db12-0428.
35. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, Cooper NS, Linden H, Levy JC, Wakelam MJ, Walker L, Karpe F, Gloyn AL. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. N Engl J Med. 2012;367(11):1002-11.
36. Palmer AK, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Chini EN, Xu M, Kirkland JL. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity. Diabetes. 2015;64(7):2289-98. DOI: 10.2337/db14-1820.
37. Pories WJ, Dohm GL. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. Diabetes Care. 2012;35(12):2438-42. DOI: 10.2337/dc12-0684.
38. Roche E, Maestre I, Martín F, Fuentes E, Casero J, Reig JA, Soria B. Nutrient toxicity in pancreatic beta-cell dysfunction. J Physiol Biochem. 2000;56(2):119-28.
39. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte DJr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. Endocr. Rev. 1992;13(3):387-414.
40. Van de Casteele M, Kefas BA, Cai Y, Heimberg H, Scott DK, Henquin JC, Pipeleers D, Jonas JC. Prolonged culture in low glucose induces apoptosis of rat pancreatic beta-cells through induction of c-myc. Biochem Biophys Res Commun. 2003;312(4):937-44.
41. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell. 2012;150(2):366-76.

42. Xu S, Kim JH, Hwang KH, Das R, Quan X, Nguyen TT, Kim SJ, Cha SK, Park KS. Auto-crine insulin increases plasma membrane KATP channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;PII: S0006-291X(15)30898-6.

43. Yajnik CS, Katre PA, Joshi SM, Kumaran K, Bhat DS, Lubree HG, Memane N, Kinare AS, Pandit AN, Bhave SA, Bavdekar A, Fall CH. Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study. *Diabetologia.* 2015;58(7):1626-36. DOI: 10.1007/s00125-015-3602-z.

44. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14-24. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6.

45. Ye L, Robertson MA, Mastracci TL, Anderson RM. An insulin signaling feedback loop regulates pancreas progenitor cell differentiation during islet development and regeneration. *Dev Biol.* 2015;PII: S0012-1606(15)30328-6.

46. Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:1797-800.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf> (дата обращения: 01.03.2016). DOI: 10.12737/18569.