

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВЫЗВАНО ИЗБЫТОЧНЫМ  
ДЕЙСТВИЕМ ИНСУЛИНА

Р.Т. МАКИШЕВА

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

**Аннотация.** Накопились работы, в которых сформировался вывод о приспособительном значении инсулинорезистентности. Существуют доказательства того, что гиперсекреция инсулина может предшествовать и вызывать инсулинорезистентность. В связи с этим, важна причина, которая принуждает организм сократить чувствительность тканей к инсулину. В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить вопросы, какие ткани при сахарном диабете оказываются уязвимыми для повреждения. Куда должна устремиться глюкоза при интенсивной терапии сахарного диабета, нацеленной на эугликемию? Уязвимость клеток определяется степенью чувствительности, объемом перфузии крови, функциональной значимостью ткани. Чувствительность клеток детерминируется типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, головном мозге, сетчатке и сердечной мышце. В условиях комплексного лечения сахарного диабета 2 типа и нормализации углеводного обмена не наступает полной репарации мембранных систем вследствие непрерывности интенсивной инсулинотерапии. Длительное воздействие инсулина в избыточных дозах приводит к накоплению повреждений, развитию осложнений, делает заболевание неизлечимым. Необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения очевидна. Полагаем, чтобы снизить напряжение, вызванное гиперинсулинемией, одной инсулинорезистентности недостаточно. Повреждение запускает механизмы компенсации. Практика непрерывного применения высоких доз инсулина с целью преодоления инсулинорезистентности должна быть прекращена. Необходимо пересмотреть показания к инсулинотерапии и ее продолжительность.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гиперинсулинемия, повреждение клеток.

CELL DAMAGE IN DIABETES MELLITUS CAUSED BY EXCESSIVE ACTION OF INSULIN

R.T. MAKISHEVA

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

**Abstract.** In many scientific works the conclusion about the adaptive significance of insulin resistance was formed. There is evidence that insulin hypersecretion may precede and cause insulin resistance. In this regard, a reason is important that forces the organism to reduce the sensitivity of tissues to insulin. In the present review, the authors propose to discuss the issues, which are the tissues with diabetes vulnerable to damage. Where must push glucose during intensive therapy of diabetes mellitus, aimed at euglycemia? The vulnerability of cells is determined by the degree of sensitivity, the volume of blood perfusion, the functional significance of the tissue. The sensitivity of the cells is determined by tissue type; its functional activity; share of the total integrated activity of the organism; functional reserve capacity; degree of energy and plastic deficit.

Excess effect of insulin on the tissue is hypoxia and accumulation of glycogen. Insulin therapy does not prevent development of degenerative lesions in the kidneys, brain, retina and heart muscle. In terms of complex treatment of diabetes mellitus type 2 and normalization of carbohydrate metabolism does not occur full reparation of membrane systems due to the continuity of intensive insulin therapy. Prolonged exposure to insulin in excessive doses leads to damage accumulation and the development of complications makes the disease incurable. The need to develop mechanisms to protect cells from damage is evident. The authors suggest that to reduce the tension caused by hyperinsulinemia, insulin resistance is not sufficient. Damage triggers compensatory mechanisms. The practice of continuous use of high doses of insulin to overcome insulin resistance should be terminated. It is necessary to revise the indications for insulin therapy and its duration.

**Key words:** diabetes type 2 diabetes, hyperinsulinemia, cell damage.

Накопились работы, в которых сформировался вывод о приспособительном значении *инсулинорезистентности* (ИР) [9, 11, 24, 43, 32-35]. *Barbara E. Corkey в Banting Lecture* 2011 года назвала базальную *гиперинсулинемию* (ГИ) основной причиной ИР, ожирения и диабета. Причины гиперинсулинемии –

пищевые стимуляторы секреции инсулина. Аспартам, сукралоза и, особенно, сахарин и железо увеличивают базальную и стимулированную секрецию инсулина не меньше, чем глюкоза [25]. Повышенные фоновые уровни инсулина экологически индуцированы, накладываются на восприимчивый генетический фон. Другой причиной увеличения уровня инсулина в крови может быть связано с токсическим действием на инсулоциты, например пищевых и экологических нитрозаминов. Существуют доказательства того, что гиперсекреция инсулина может предшествовать и вызывать ИР. Например, грызуны, которым вводился инсулин с помощью имплантированных мини-помп, становились гиперинсулинемическими и инсулинорезистентными с нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, в клинических исследованиях, ингибирование ГИ диазоксидом у тучных людей приводит к потере веса и уменьшает уровни инсулина без ущерба толерантности к глюкозе. Эти исследования подтверждают, что ГИ может приспособительно привести к ИР и снижению секреции инсулина у гиперинсулинемических лиц [25].

В связи с этим важно определить причину, которая принуждает организм сократить чувствительность тканей к инсулину. С. J. Nolan применяет термины «индуцированной питательными веществами травмы», «питательной токсичности», «губительного чрезмерного действия инсулина». В качестве аргументации формулируется следующее: «при преодолении ИР снижение гликемии поставляет еще больше питательных веществ в уже перегруженные ткани, что может парадоксально усилить метаболические повреждения в критических тканях» [32].

В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить вопросы, какие ткани при *сахарном диабете* (СД) оказываются уязвимыми для повреждения. Куда должна устремиться глюкоза при интенсивной терапии СД, нацеленной на эугликемию? Чтобы сформировать ответ на этот вопрос необходимо обозначить основные концепции и принять их аксиоматичность. Как указывал Н.С. Правдин (1934) [1] порогов повреждающего действия может быть столько же, сколько систем организма реагирует на введение вещества, поэтому при определении критерия вредности (безвредности) решающую роль играет адекватный выбор показателя степени влияния вещества на уровень гомеостаза, на способность организма адекватно реагировать на его воздействие. Эффект гормона определяет не только его уровень секреции, но и скорость его доставки к органу, чувствительность тканей. Следовательно, уязвимость клеток определяется функциональной значимостью ткани, объемом перфузии крови и степенью рецепторной численности и чувствительности. Количество рецепторов к инсулину на поверхности клеточной мембраны изменчиво, степень их кластеризации детерминируются типом ткани; её функциональной активностью; интегральной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Индивидуальным для каждого организма является комплекс и степень вовлеченности разнообразных тканей в адаптационные реакции. Наиболее вероятной является активность жизненно важных функций головного мозга, сердца, почек, глаз, печени, сосудов. Деление тканей на инсулинзависимые и инсулинонезависимые устарело. Жизненно важные ткани, названные инсулинонезависимыми, наиболее тяжело поражаются при сахарном диабете. Энергетические и пластические потребности ткани повышают количество и чувствительность рецепторов к инсулину [8]. Ограничение представлений о биологическом действии инсулина в качестве регулятора тканевой утилизации глюкозы вызвано ограничительным влиянием диагностического метода. Оценка степени ИР по уровню глюкозы также не верна, так как гликемия является интегрированным показателем не только утилизации, но и продукции в условиях энергодефицита. Гипергликемия при СД часто вызвана постгипогликемическим компенсаторным повышением.

Механизмом развития патологии в тканях больного диабетом принято считать снижение утилизации глюкозы в клетках вследствие дефицита инсулина. Потребность в энергетических затратах, как полагают, восполняется за счет активации липолиза и протеолиза. Нельзя исключать активность этих процессов с целью восполнения пластического дефицита. Вошел в многочисленные работы тот факт, что параллельно отмечается накопление в сердечной мышце триглицеридов, фруктозо-6-фосфата, гликогена и других полисахаридов. Здесь уместно отметить, что поступление этих субстратов в цитоплазму индуцируется инсулином, а, следовательно, его функция не только не нарушена, напротив, избыточна. В патогенезе утолщения базальной мембраны капилляров, венул и артериол миокарда у больных СД принимают участие избыточное отложение PAS-позитивных веществ, преждевременное старение перицитов, накопление коллагена [17]. Отмечено, что повышение содержания гликогена обнаруживается в сердце до длительного ишемического события [30]. Сердца крыс, подвергнутых ишемии и реперфузии в присутствии инсулина имели на 58% ( $p < 0,05$ ) больше гликогена по сравнению с сердцами, подвергнутых этим процедурам без инсулина [30]. Образование гликогена является распространенным эффектом биологического действия инсулина.

Гликогенной инфильтрации посвящена статья *Большой медицинской энциклопедии* (БМЭ) со ссылками на работы В. Пашутина (1878) и других исследований [2]. Любопытно, что эти работы, написанные в доинсулиновую эру, сдерживали выводы Л.В. Соболева об открытии инсулина. Теперь после получения результатов интенсивной инсулинотерапии должны быть переосмыслена последовательность поражения тканей при СД. Приведем скорректированную цитату статьи в БМЭ: «В целом ряде органов

при СД обнаруживаются значительные гликогенные отложения. С большим постоянством гликоген откладывается в почечном эпителии петель Генле, и в части извитых канальцев. Количество его может быть так велико, что на свежерезанном органе макроскопически удается реакция с йодом. Клетки выглядят набухшими и как бы пустыми или резко вакуолизированными. Описанные изменения почек считаются верным морфологическим признаком диабета. В печени гликоген присутствует при СД не только в цитоплазме, но и в ядрах. Ядра при этом набухают, лишаются хроматинового рисунка и получают пузырькообразный вид, в них находят различной величины капли гликогена. Гликоген откладывается в глиальной ткани головного мозга, редко – в ганглиозных клетках, зрительном нерве и сетчатке глаза. Помимо диабета гликогенная инфильтрация наблюдается при расстройствах кровообращения, в печени и в почках при венозном застое, ишемических участках. По краю инфарктов почек и миокарда содержащими гликоген оказываются не только эпителии и мышечные волокна, но и соединительнотканые клетки, эндотелии и лейкоциты. Одна и та же гистологическая картина гликогенных отложений может получиться вследствие избыточного поступления или резорбтивного усвоения углеводов, благодаря уменьшению способности клетки к дальнейшей переработке питательного субстрата, в результате молекулярного распада клетки» [2]. Таким образом, предыдущими поколениями исследователей было описано сопутствие отложения гликогена диабету и ишемии. Это позволяет сделать вывод, что гликогенная инфильтрация отражает избыточное действие инсулина на организм, и систематизировать современные исследования. Избыток инсулина способствует быстрому поступлению веществ в клетку, набуханию и некрозу [8].

При исследовании морфологических изменений в почках белых крыс после введения инсулина нами описаны отложения гликогена в эпителии канальцев почек, развитие венозного застоя, клубочковой гиперфилтрации и гиперволемии, артериальной гипертензии, глюкозурии, гликозилирования мембран, микроальбуминурии [12]. В тканях головного мозга крыс после введения инсулина обнаружены типичные для гипоксического поражения нервной ткани нарушения: отложение гликогена в клетках глии, гипертрофия этих клеток, расширение сосудов, выраженный отек вокруг клеток и сосудов, агрегация и диапедез эритроцитов [14]. При исследовании влияния инсулина на фоне иммобилизации в головном мозге обнаруживались: истощение гликогена, пролиферации глиальных элементов, расширение сосудов, полнокровие, слайджи, агрегация эритроцитов, некробиотические изменения. Введение инсулина после плавательного стресса приводило к обеднению гликогена астроцитарных клеток, более выраженному полнокровию, периваскулярному отеку, слайджу, агрегации эритроцитов, лизису ядер и клеток, образованию клеток-теней, в ряде полей зрения – опустошению клеток, появлению фокальных участков некроза и кровоизлияний [13]. Эти факты позволяют заключить, что избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Расход гликогена отмечен при выраженных стрессорных воздействиях.

Сообщалось о развитии инфаркта при глюкозотоксичности и наличии несколько слоев защиты от перегрузки глюкозой. Описано, что в сердце инсулин-сенситизирующие агенты могут привести к ликвидации некоторых из защит и цитотоксическим повреждениям [43]. От последствий перегрузки глюкозой при нарушениях метаболизма у больных с ожирением и диабетом сердце защищает ИР [43]. Чрезмерная сердечная сигнализация инсулина усугубляет систолическую дисфункцию, индуцированную прессорной перегрузкой у грызунов. Напротив, снижение инсулина плазмы приводило к улучшению показателей систолической функции, снижало сердечную гипоксию, индуцированную давлением перегрузки [42]. В целом ряде рандомизированных исследований обнаружено возрастание ишемической болезни сердца, инфарктов сердца и мозга, случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности на фоне интенсивной терапии инсулином, секретагогами, глитазонами [19].

Показано, что инсулин вызывает набухание клеток в печени, изменяя процессы проникновения и выхода электролитов из них [38]. Инсулин индуцирует накопление внутриклеточных ионов  $K^+$  и  $Na^+$  в результате согласованной активации обмена  $Na^+/H^+$ , симпорта (сочетанного транспорта двух различных молекул или ионов через мембрану в одном направлении в общем несущем механизме)  $Na^+/K^+/2Cl^-$  и  $Na^+/K^+$ -АТФазы. Следует заметить, что мышление исследователей ограничивает представление о роли инсулина в избирательной проницаемости глюкозы, в то время как инсулин, являясь регулятором пиноцитоза, обеспечивает поступление раствора, содержащего все плазменные составляющие. Избирательное поступление какого-либо субстрата в таких условиях сомнительно.

Инсулин-индуцированный клеточный отек имеет решающее значение для стимуляции синтеза белка и гликогена в печени, а также ингибирования аутофагического протеолиза. Роль клеточного отека рассматривается в качестве триггера сигнальной трансдукции инсулина. Клеточное обезвоживание ухудшает сигнализацию инсулина и может быть основной причиной ИР, которая развивается в условиях системной гиперосмолярности, пищевой депривации, уремии, оксидативного стресса, и несбалансированной продукции контринсулярных гормонов [39]. Изменение гидратации влияет на клеточные функции на нескольких уровнях (например, транскрипцию, синтез белков, в том числе фосфатсодержащих и метаболизм)[39]. Полагают, что изменения в клеточной гидратации не только способствуют регуляции

обмена веществ, но и критически определяет клеточный ответ на различные виды стресса. В то время как клеточный отек запускает анаболизм и защищает клетки от теплового и окислительного стресса, клеточная дегидратация способствует ИР, катаболизму и повышает чувствительность клеток к стресс-индуцированному повреждению. Внутриклеточное накопление осмолитических органических веществ, задержка клеточного цикла и экспрессия белков теплового шока обеспечивают клеточную толерантность к гиперосмолярности и защиту от стрессоров в условиях обезвоживания [37].

Морфология СД2 изобилует проявлениями набухания клеток эндотелия. Полагаем, что способность к непрерывному делению, следовательно, высокая чувствительность к инсулину и низкая способность к ИР, близкое к субстратам расположение, нарушения реологии и гемодинамики делает эндотелий наиболее уязвимой мишенью в условиях ГИ и избытка питательных веществ. При СД2 часто резкому набуханию подвергаются цитоплазматические отростки эндотелиальных клеток с просветлением матрикса и вакуолизацией органелл цитоплазмы [5]. Описаны изменения эндотелиальных клеток: отек, образование вакуолей, набухание митохондрий, расширение канальцев эндоплазматической сети, эндотелиальные клетки с большим количеством пиноцитозных пузырьков, рибосом и полисом. При тяжелой форме СД2 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 СД2 и нормализации углеводного обмена – полной репарации мембранных систем не наступает. Причиной, как мы полагаем, является фон интенсивной инсулинотерапии.

В периферических тканях, например, коже ампутированной по поводу диабетической стопы конечности наблюдаются признаки повреждения эндотелия, снижения активности обмена веществ, нарушения микроциркуляции и торможение процессов репарации. В капиллярах и артериолах дермы при СД2 выявляются [3] признаки плазматического пропитывания, отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы. В мелких артериолах отмечается размытость эластической мембраны, а также видны слущенные в просвет эндотелиоциты. Отмечается выраженное плазматическое пропитывание сосудистой стенки, которое может захватывать как поверхностные отделы интимы, так и всю толщу сосудистой стенки. Обнаружено увеличение количества кровеносных сосудов, сужение их просвета, повреждение эндотелия микрососудов кожи. При иммуногистохимическом изучении с применением антител к коллагену IV типа показало целостность базальной мембраны сосудов кожи без признаков утолщения и расслоения. В реакции с антителами эндотелиальных клеток CD31 выявлялась равномерная экспрессия антигена в эндотелии сосудов, что свидетельствует об их физиологическом состоянии. Наблюдается тенденция к снижению экспрессии рецепторов к эндотелиальному сосудистому фактору роста, что свидетельствует о падении пролиферативного потенциала эндотелия и нарушении процессов регенерации сосудов. Иммуногистохимическое изучение кожи больных диабетом показало отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы, расслоение волокон, образование полостей, лейкоцитарную инфильтрацию, уменьшения способности кератиноцитов к пролиферации; тенденции к снижению либо отсутствию экспрессии кератиноцитами маркера антиапоптоза белка *bcl-2*, что указывает на возникновение апоптоза в эпидермисе. Суммарным эффектом таких изменений является гибель кожи как органа [3].

Особую роль в повреждении клетки отводят нарушению гомеостаза кальция. Свободный кальций в цитозоле присутствует в исключительно низких концентрациях по сравнению с таковым вне клетки. Ишемия вызывает увеличение концентрации кальция в цитозоле путем его избыточного поступления через плазматическую мембрану и высвобождения из митохондрий и эндоплазматической сети [15]. Повышение транспорта кальция в клетки под влиянием инсулина экспериментально подтверждено [28].

*Шт-М. Милку* (1969) обращал внимание на то, что инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, сетчатке и сердечной мышце [10]. При переходе на инсулин риск развития *диабетической ретинопатии (ДР)* достоверно ассоциирован с более высокой распространенностью макулярного отека и ухудшением остроты зрения. Прогрессированию ДР может вызвать быстрая нормализация углеводного обмена после начала интенсивной инсулинотерапии при плохо компенсированном СД1 либо при СД2 при переходе от пероральных антидиабетических препаратов на инсулин. В последнем случае вероятность утяжеления ДР достигает 100%, а риск слепоты или ухудшения зрения возрастает в 3 раза [22].

При лечении инсулином снижение интеллекта значительнее, чем без лечения. Гиперинсулинемия является фактором риска деменции альцгеймеровского типа независимо от цереброваскулярного поражения. Это связано с тем, что инсулин может проникать через гематоэнцефалический барьер, также периферическое введение инсулина у пожилых лиц может вызывать повышение уровня специфического

амилоидного белка в цереброспинальной жидкости, который является косвенным маркером риска позднего начала болезни Альцгеймера. В мозге идентифицированы инсулиновые рецепторы, прежде всего в области гиппокампа и коры [18].

Нельзя обойти вниманием современное понимание роли дисфункции митохондрий и гиперпродукции ими *митохондриального супероксида (СОД)* в активации повреждения тканей при диабете [4]. Для перекисного окисления типично повреждение плазматической мембраны, гидролиз мембран, механико-осмотическое растяжение и адсорбция на мембране полиэлектролитов. Происходит изменение функции инсулиновых рецепторов, ионных каналов, пиноцитоз, выход внутриклеточных метаболитов (АДФ, ионов, ферментов, субстратов клеток); изменяется мембранный потенциал, что ведет к набуханию клеток из-за нарушения транспортных систем ионов, баллонной дистрофии и сглаживанию градиентов ионов; способствует входу ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , активирует мембранную фосфолипазу А и изменяет синтез и баланс лейкотриенов – простагландинов [7]. В этих исследованиях вуалируется действие терапии, и причины повреждений считают неизбежным последствием наследственности. Причины увеличения *свободно-радикального (СР)* повреждения считают генетически детерминированными и ведущими к клеточным повреждениям [29]. Гипергликемия ассоциируется с увеличением повреждений ДНК и aberrантной экспрессии и-РНК и генов, связанных с развитием ряда биологических процессов, таких как воспаление, репарация ДНК, продукции активных форм кислорода и антиоксидантной защиты [46]. Узловым постулатом основоположника СР теории старения D. Harman является «аккумуляция» СР кислорода во всех клетках человеческого организма в связи с возрастом и старением. Что здесь *ab ovo*? Сопоставление экспериментальных и клинических исследований часто вносит сумятицу в вопросы обозначения причинного фактора, вытекающего из него признака и сопутствующего симптома того или иного процесса, и это, конечно, требует систематизации. Работы по общей патологии [45] полагают, что клеточные повреждения первично являются источником СР и причиной каскада реакций, обуславливающих окислительный стресс. Могут ли СР накапливаться? Продолжительность жизни СР мала (доли секунды). Время жизни СР в большей степени зависит не от степени делокализации неспаренного электрона, а от стерического экранирования радикального центра объемистыми заместителями, препятствующими реакциям СР между собой. Важность стерических препятствий свидетельствует о том, что понятие стабильность СР относится главным образом не к термодинамическим (например, энергия разрыва связи С-Н), а к кинетическим свойствам, т.е. к скорости реакций, в которых СР гибнет [16]. Есть возражения, что накапливаются повреждения вследствие окислительного стресса и уже их накопление ведет к старению. Затем появились сомнения в том, что митохондриальный окислительный стресс является причиной старения. Снижение уровня энергетического метаболизма и усиление окислительного стресса в митохондриях молодых мышей линии *Mclk1*<sup>+/-</sup> обеспечивает практически абсолютную защиту от ассоциированного с возрастом снижения функциональности митохондрий. Такое измененное состояние митохондрий оказалось взаимосвязано со значительным снижением скорости формирования окислительных биомаркеров старения [31].

Поиск причин вредного воздействия СР пытались рассматривать как результат жизнедеятельности и дыхания в среде, богатой кислородом [21]. Однако, недавно выяснилось, что при гипоксии способность клеток поглощать глюкозу возрастает: не обнаружено существенной разницы в поглощении глюкозы между нормо- и гипергликемическими эндотелиальными клетками бычьей легочной артерии и аорты. Кроме того, поглощение глюкозы увеличилось, а не снизилось, после уменьшения напряжения кислорода [44].

Основоположник теории накопления СОД-дисмутазы в качестве основополагающей причины развития осложнений СД *M. Brownlee* [23] поясняет, каким образом были установлены причины повреждения клетки глюкозой: проводилось гистохимическое исследование с краской, которая меняет цвет при увеличении напряжения на мембране митохондрий, и было обнаружено, что внутриклеточная гипергликемия действительно увеличивает напряжение митохондриальных мембран и повышает образование супероксида выше критического порога [27]. Это исследование проводилось с инкубацией культуры эндотелиальных клеток бычьей аорты в растворе, содержащем заменимые и незаменимые аминокислоты, антибиотики, глюкозу, глюкозамин и др. вещества. Таким образом, это влияние глюкозы на клетки с камбиальным ростом. Такие клетки не способны развивать защитную ИР. Здесь важно обратить внимание на образование СР в этом исследовании влияло повышение уровня глюкозы внутри клетки. Увеличение усвоения глюкозы эндотелиальных клеток, является предполагаемым иницирующим событием, которое вызывает системные сосудистые нарушения у лиц с СД [44]. Увеличение уровня глюкозы внутри клетки невозможно без участия инсулина, следовательно, образование СР связано с его действием. Гипергликемия еще не модель СД, экстраполировать результаты, полученные при увеличении глюкозы в крови на процессы, связанные с СД не правомочно.

С окислительным стрессом связывают повреждение ДНК и апоптоз, которые участвуют в дисфункции панкреатических  $\beta$ -клеток, ИР, формировании сосудистых осложнений. Причиной развития диабетических сосудистых осложнений называют аномалии в теломеразной системе [36]. Была обнаружена [1] обратная корреляция между скоростью укорочения теломер и антиоксидантной активностью.

Подчеркивается, что антиоксиданты не только останавливают ускоренное укорочение теломер, вызванное окислительным стрессом, но и увеличивают продолжительность репликативной жизни клеток, замедляя процесс укорочения теломер. Фактором инициации СР окисления при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы может служить недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы [20]. Угрозой СР стали научно обоснованно запугивать обывателей, потенцируя продажи антиоксидантных препаратов. Однако, результаты рандомизированных исследований антиоксидантной терапии при СД оказались в основном негативными [40]. III фаза исследования было преждевременно остановлена из-за застойной сердечной недостаточности и смертности [26]. Разгорается дискуссия, считающая, что имеющиеся клинические данные позволяют усомниться в выводе о благотворной роли применения неспецифических антиоксидантов для борьбы с осложнениями СД, роль СОД как движущей силы осложнений СД предлагается пересмотреть [40]. Не подтвердилось увеличение СОД в экспериментах с использованием различных моделей диабетической болезни почек мышей [41]. Выдвинуто мнение, что производство СОД может быть показателем здоровых митохондрий и физиологического окислительного фосфорилирования. Предполагается, что в ответ на воздействие избытка глюкозы или биогенного стресса, происходит уменьшение СОД, окислительного фосфорилирования, и митохондриальных поколений аденозинтрифосфата в нескольких целевых для диабетических осложнений тканях. Персистирующая редукция митохондриального окислительного фосфорилирования связана с выделением окислителей из митохондриальных источников, способствует высвобождению провоспалительных и профибротических цитокинов и выраженности органной дисфункции. Восстановление функции митохондрий и продукции СОД через активацию аденозинмонофосфаткиназы улучшало маркеры почечной, сердечно-сосудистой и нейрональной дисфункции при СД [40].

Не только инсулин, но и проинсулин участвует в повреждении. Было статистически подтверждено, что проинсулин является независимым предиктором смертности от инфаркта миокарда, ИБС, даже после стандартизации с учетом таких факторов, как курение, АД, соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности, индекса массы тела, уровня глюкозы натощак и триглицеридов. Отрицательная роль проинсулина в развитии ССЗ доказана на больных СД, получавших в течение 12 лет человеческий проинсулин. За этот период частота сердечно-сосудистых событий увеличилась у них в 718 раз, в сравнении с пациентами, получавшими человеческий инсулин [6]. Предполагается, что развитие ИБС при повышении проинсулина объясняется более длительным периодом его полураспада, в сравнении с инсулином [6].

Удалением погибших или поврежденных тканей занимается аутоиммунная гомеостатическая система, и при сахарном диабете известна ее активизация. У больных ИЗСД в сыворотке крови определяются органоспецифические аутоантитела к тироглобулину, пероксидазе щитовидной железы, париетальным клеткам желудка, внутреннему фактору Кастла, клеткам коры надпочечника, антилимфоцитотоксические к тубулину, активину, иммуноглобулинам, и неорганоспецифические аутоантитела: антиядерные, к гладкомышечным волокнам, фибробластам, ретикулярные и митохондриальные.

Описанные экспериментальные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что повреждение клеток при СД может быть вызвано ГИ, в том числе интенсивной инсулинотерапией. Длительное воздействие приводит к накоплению поврежденных, развитию осложнений, делает заболевание неизлечимым. Необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения очевидна. Практика непрерывного применения высоких доз инсулина с целью преодоления ИР должна быть прекращена. Необходимо пересмотреть показания к инсулинотерапии и ее продолжительность. Полагаем, чтобы снизить напряжение, вызванное ГИ, одной ИР недостаточно. Повреждение запускает и другие механизмы компенсации. Их мы рассмотрим в следующей работе.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: «Наука» РАН, 2003. 468 с.
2. Большая медицинская энциклопедия. Петровский Б.В. (ред.) Том 06. Гипотиреоз – Дегенерация. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1976. 609 с.
3. Горшунова Г.Н., Девятаев А.М., Валиуллин В.В. Диабетические изменения сосудистого русла кожи: иммуногистохимическое исследование // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8, № 4. С. 57–62.
4. Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чещевик В.Т. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс // Биологические мембраны. Журнал мембранной и клеточной биологии. 2011. Т.28, №2. С. 83–94.
5. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности // Русский медицинский журнал. 2008. № 4. С.161.
6. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 12–16

7. Красников В.Е. Патология клетки. Учебное пособие. Владивосток: Медицина ДВ, 2010. 80 с.
8. 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.
9. Макишева Р.Т. Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности // Астана медициналык журналы. 2007. №3(39). С.137–139.
10. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Астана: Издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 2007. С. 128.
11. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулиемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
12. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. № 2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (дата обращения 30.06.15). DOI:10.12797/11943.
13. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. № 3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения 17.09.2015). DOI:10.12797/13201.
14. 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 25.03.15). DOI:10.127371/10409.
15. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Патологическая анатомия. Учебник для медицинских вузов (В 2-х т.). М.: Медицина, 2007. 3-е изд.
16. Реутов О.А. Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия: в 4 ч. Ч. 2 - 4-е изд.. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 623 с.
17. Рыжкова Д. В., Нифонтов Е. М., Тютин Л. А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (литературный обзор) // АГ. 2006. №3. С.200–211.
18. Табеева Г.Р. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в практике амбулаторного врача // Consilium medicum Неврология, 2013. N 2. С. 40–48.
19. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Кардиоваскулярная безопасность современных инсулинов: есть ли повод для оптимизма? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014. №3. С. 24–29.
20. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. М.: Академия Естествознания, 2012.
21. Шарлен Де Хейвен. Оксидативный стресс и нарушения, вызванные свободными радикалами // URL: [http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj\\_stress.pdf](http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj_stress.pdf)
22. Школьник Г. С., Мадянов И. В. Влияние сроков начала инсулинотерапии на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Практическая медицина. 2012. №4. Т.59. С. 153–155.
23. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. 2005. №54. P. 1615–1625.
24. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015. №42. P. 109–115
25. Corkey B. E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? // Banting Lecture 2011. Diabetes. 2012. №61(1). P.4–13. doi: 10.2337/db11-1483.
26. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al .BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease // N Engl J Med. 2013. №369. P.2492–2503.
27. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // J Clin Invest. 2001. №108. P.1341–1348.
28. Etsuko H., Masahiro N., Kohjiro U., Rohit K., Masamoto M., Itaru K. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic  $\beta$ -cells // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 1. P. 174–184.
29. Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications // Sultan Qaboos Univ Med J. 2012. №12(1). P.5–18.
30. Fullmer TM, Pei S, Zhu Y, et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning-mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms // J Mol Cell Cardiol. 2013. №64. P.20–29.

31. Lapointe J, Stepanyan Z, Bigras E, Hekimi S. Reversal of the mitochondrial phenotype and slow development of oxidative biomarkers of aging in long-lived Mcl1+/- mice // *J Biol Chem*. 2009. №284(30). Vol.203. P.64–74.
32. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. №3. P. 673–686.
33. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management // *Lancet*. 2011. №378. P. 169–181.
34. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013. №1. P. 9–10.
35. Nolan CJ, Ruderman NB, Steven E. Kahn, Pedersen O, Prentki M. Response to Comments on Nolan et al. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol.64, №10. P. 673–686
36. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications // *Expert Opin Ther Targets*. 2015. №19(6). P.849–864.
37. Schliess F, Häussinger D The cellular hydration state: a critical determinant for cell death and survival // *Biol Chem*. 2002. №383(3-4). P. 577–583.
38. Schliess F, Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling // *Cellular Physiol & Biochem*. 2000. №10. P. 403–408.
39. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling // *Int Rev Cytol*. 2003. №225. P.187–228.
40. Sharma K. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications // *Diabetes*. 2015. №64. P. 663–672. doi: 10.2337/db14-0874.
41. Sharma K. Response to Comment on Sharma. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications // *Diabetes*. 2015. №64. P. 663–672.
42. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents / Shimizu I, Minamino T, Toko H, [et al.] // *J Clin Invest*. 2010. №120. P.1506–1514.
43. Taegtmeier H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published. 2013. Vol. 305. №12. P. 1693–1697
44. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vignery R. Diabetes and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. 2009. № 16(4). P. 1103–1123.
45. Woolf N. *Cell, Tissue and Disease*. 3rd Edition The Basis of Pathology. Saunders Ltd. Copyright, 2000. 594 p.
46. Xavier DJ, Takahashi P, Evangelista AF, Foss-Freitas MC, Foss MC, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Mutat Res*. 2015. №776. P. 98–110.

#### References

1. Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya*. Sankt-Peterburg: «Nauka» RAN; 2003. Russian.
2. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Petrovskiy BV. (red.) Tom 06. Gipotireoz – Degeneratsiya. 3-e izd. Moscow: Sovetskaya entsiklopediy; 1976. Russian.
3. Gorshunova GN, Devyataev AM, Valiullin VV. Diabeticheskie izmeneniya sosudistogo rusla kozhi: immunogistokhimicheskoe issledovanie. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;8(4):57-62. Russian.
4. Zavodnik IB, Dremza IK, Lapshina EA, Cheshchevik VT. Sakharnyy diabet: metabolicheskie efekty i okislitel'nyy stress. *Biologicheskie membrany. Zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii*. 2011;28(2): 83-94. Russian.
5. Zvenigorodskaya LA, Khomeriki SG, Egorova EG. Morfologicheskie izmeneniya pecheni pri insulinorezistentnosti. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;4:161. Russian.
6. Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveshchenskaya OP. Insulinorezistentnost' i faktory, ee opredelyayushchie. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;5:12-6. Russian.
7. Krasnikov VE. *Patologiya kletki. Uchebnoe posobie*. Vladivostok: Meditsina DV; 2010. Russian.
8. Makisheva RT. Insulin i kletchnaya smert'. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie)*. 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
9. Makisheva RT. Prispособitel'noe znachenie mekhanizmov insulinorezistentnosti. *Astana meditsinalykh zhurnaly*. 2007;3(39):137-9. Russian.
10. Makisheva RT. *Fiziologiya sakharnogo diabeta. Monografiya*. Astana: Evraziyskiy natsional'nyy universitet im. L.N. Gumileva; 2007. Russian.

11. Makisheva RT. Formirovanie zashchitno-prisposobitel'nykh sistem pri giperinsuliiemii. Materialy 1-y mezhduнародnoy konferentsii «Valeologicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya bolezni». Astana; 1998:270-1. Russian.
12. Makisheva RT, Subbotina TI. Vliyanie insulina na morfologicheskuyu strukturu pochek belykh krysh. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Jun 30];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf>. DOI:10.12797/11943.
13. Makisheva RT, Subbotina TI. Morfologicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysh posle vvedeniya insulina na fone i posle stressa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Sep 17];3: [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf>. DOI:10.12797/13201.
14. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantysh BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysh raznogo vozrasta posle vvedeniya insulin. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Mar 25];1: [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf>. DOI:10.127371/10409.
15. Pal'tsev MA, Anichkov NM. Patologicheskaya anatomiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov (V 2-kh t.). Moscow: Meditsina; 2007. 3-e izd. Russian.
16. Reutov OA, Kurts AL, Butin KP. Organicheskaya khimiya: v 4 ch. Ch. 2 - 4-e izd. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2012. Russian.
17. Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA. Pozitronnaya emissionnaya tomografiya kak metod neinvazivnoy otsenki miokardial'nogo krovotoka i koronarnogo rezerva u patsientov s serdechno-sosudistoy patologiyey (literaturnyy obzor). AG. 2006;3:200-11. Russian.
18. Tabeeva GR. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh sakharnym diabetom i arterial'noy gipertenziey v praktike ambulatornogo vracha. Consilium medicum Nevrologiya. 2013;2:40-8.
19. Khalimov YS, Salukhov VV. Kardiovaskulyarnaya bezopasnost' sovremennykh insulinov: est' li povod dlya optimizma? Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2014;3:24-9. Russian.
20. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Aktivatsiya lipoperoksidatsii kak ve-dushchiy patogeneticheskii faktor razvitiya tipovykh patologicheskikh protsessov i zabolevaniy razlichnoy etiologii. M.:Akademiya Estestvoznaniya; 2012. Russian.
21. Sharlen De Kheyven. Oksidativnyy stress i narusheniya, vyzvannye svobodnymi radikalami. URL: [http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj\\_stress.pdf](http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj_stress.pdf). Russian.
22. Shkol'nik GS, Madyanov IV. Vliyanie srokov nachala insulinoterapii na razvitie i progressirovanie diabeticheskoy retinopatii u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Prakticheskaya meditsina. 2012;4(59): 153-5. Russian.
23. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005;54:1615-25.
24. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42: 109-15.
25. Corkey BE. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011. Diabetes. 2012; 61(1):4-13. doi: 10.2337/db11-1483.
26. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al .BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. N Engl J Med. 2013;369:2492-503.
27. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest. 2001;108:1341-8.
28. Etsuko H, Masahiro N, Kohjiro U, Rohit K, Masamoto M, Itaru K. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic  $\beta$ -cells. Diabetes. 2009;58(1):174-84.
29. Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012; 12(1): 5-18.
30. Fullmer TM, Pei S, Zhu Y, et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning-mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. J Mol Cell Cardiol. 2013;64:20-9.
31. Lapointe J, Stepanyan Z, Bigras E, Hekimi S. Reversal of the mitochondrial phenotype and slow development of oxidative biomarkers of aging in long-lived Mcl1+/- mice. J Biol Chem. 2009;284(30):64-74.
32. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015;64(3):673-86.
33. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet. 2011;378:169-81.
34. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:9-10.
35. Nolan CJ, Ruderman NB, Steven E. Kahn, Pedersen O, Prentki M. Response to Comments on Nolan et al. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015;64(10):673-86.

36. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(6):849-64.
37. Schliess F, Häussinger D. The cellular hydration state: a critical determinant for cell death and survival. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):577-83.
38. Schliess F, Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling. *Cellular Physiol & Biochem*. 2000;10: 403-8.
39. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling. *Int Rev Cytol*. 2003;225:187-228.
40. Sharma K. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications. *Diabetes*. 2015;64:663-72. doi: 10.2337/db14-0874.
41. Sharma K. Response to Comment on Sharma. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications. *Diabetes*. 2015;64:663-72.
42. Shimizu I, Minamino T, Toko H, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*. 2010;120:1506-14.
43. Taegtmeier H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published. 2013;305(12):1693-7
44. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vignery R. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
45. Woolf N. *Cell, Tissue and Disease. 3rd Edition The Basis of Pathology*. Saunders Ltd. Copyright, 2000.
46. Xavier DJ, Takahashi P, Evangelista AF, Foss-Freitas MC, Foss MC, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2015;776:98-110.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18559.