



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.43

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES

О.Н. Белоусова, С.С. Сиротина, Т.И. Якунченко, Н.И. Жернакова
O.N. Belousova, S.S. Sirotina, T.I. Jakunchenko, N.I. Zhernakova

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85*

*Belgorod National Research University
308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

e-mail: belousova@bsu.edu.ru

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, механизмы патогенеза, факторы некроза опухоли.
Key words: type 2 diabetes, the mechanisms of pathogenesis, tumor necrosis factors.

Резюме. Сахарный диабет 2 типа (СД2) - метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Частота сахарного диабета в среднем колеблется от 1.5-3%, возрастая в развитых странах мира (до 5-6%). В мире насчитывается около 200 млн. больных диабетом, при этом почти 90% из них страдают сахарным диабетом 2-го типа. Проблема сахарного диабета 2 типа продолжает оставаться наиболее актуальной задачей современной эндокринологии. Обзор посвящен новым данным литературы, касающимся молекулярных и генетических механизмов сахарного диабета 2 типа.

Summary. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) - a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, developing as a result of violations of the interaction of insulin with tissue cells. Diabetes - one of the most common endocrine disease. The frequency of diabetes mellitus in average ranges from 1.5-3%, increasing in the developed world (5-6%). In the world there are about 200 million. Diabetes, with almost 90% of them suffer from type 2 diabetes. The problem of type 2 diabetes continues to be the most urgent task of modern endocrinology. The review is devoted to new data from the literature regarding the molecular and genetic mechanisms of type 2 diabetes. Based on the literary analysis conducted, it should be noted that the molecular basis of etiopathogenesis type 2 diabetes are complex and significant role in the formation of insulin resistance and type 2 diabetes play a violation of the b-cells. Of great importance in the development of insulin resistance have tumor necrosis factors having a plurality of biomedical effects.

Сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый диабет) — метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей (ВОЗ, 1999 г.). Сахарный диабет 2 типа (СД2) относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды. Роль генетических факторов в развитии СД 2 типа может достигать 60-80%. Данный тип диабета относится к полигенно наследуемым заболеваниям [Дедов, 2010.].

Генетическая предрасположенность при сахарном диабете второго типа играет более значительную роль, чем при инсулинзависимом сахарном диабете. Среди факторов, обуславливающих фенотипическую реализацию наследственной предрасположенности в сахарный диабет 2-го типа, важное значение имеют ожирение, беременность, малоподвижный образ жизни, погрешности в диете, психо-эмоциональный стресс, курение и злоупотребление алкоголем, инфекции, травмы и оперативные вмешательства. Доказано, что у больных, которые страдают ожирением, уменьшение массы тела приводит к снижению исходной концентрации глюкозы и инсулина в ответ на прием пищи [Scott et.al, 2007]. В случае возврата больных к избыточному питанию вновь возникает гипергликемия и гиперинсулинемия натощак, а также снижение секреции инсулина в ответ на прием пищи [Heine et.al., 2005].



В последние годы получены новые данные по патогенезу инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНЗД) [Schwarz et al., 2006; Аметов, Богданова, 2010.]. Так, многими исследованиями установлено, что развитие диабета II типа обусловлено инсулинорезистентностью и нарушением функции β -клеток. Соотношение этих двух компонентов патогенеза ИНЗД различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных одной популяции. Не совсем ясно также, какой из двух перечисленных дефектов является первичным при ИНЗД. У родственников первой степени родства больных диабетом II типа в период, когда имеется ещё нормальная толерантность к глюкозе, в момент обследования уже выявляется снижение чувствительности к инсулину в мышцах при наличии гиперинсулинемии. В то же время у больных ИНЗД, которые имеют нормальную или немного сниженную массу тела, на ранних стадиях заболевания имеет место инсулинопения [Шварц, 2009; Rung et al., 2010].

Инсулинорезистентность – это ухудшение действия гормона инсулина на клетки чувствительных к инсулину тканей (скелетных мышц, печени, жировой ткани), выраженность которого может быть различной – от незначительного снижения эффекта инсулина на клетки-мишени до практически полного его отсутствия. Инсулинорезистентность представляет собой общий патогенетический фактор развития таких клинико-лабораторных нарушений, как снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, повышение содержания триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, артериальная гипертензия [Бойцов, 2003].

В последнее время клиническими и экспериментальными исследованиями было доказано, что одной из основных причин проявления инсулинорезистентности в более выраженной степени является глюкозотоксичность, которая характеризуется состоянием длительной гипергликемии [Monnier et al., 2006; Дедов, Шестакова, 2011].

Жировая ткань является местом образования фактора, который ингибирует действие инсулина. Установлено, что таким веществом является фактор некроза опухолей [Bradley, 2008; Verstrepen et al., 2008]. Инсулинорезистентность сопровождается повышением экспрессии в жировой ткани мРНК фактора некроза опухолей.

Научные исследования последних лет показали, что жировая ткань играет также немаловажную роль и в развитии механизмов воспаления, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, TNF, ИАП-1 [Wisse, 2004.], которые способствуют развитию инсулинорезистентности, причем одним из ключевых медиаторов ее развития является фактор некроза опухоли (TNF α). Так, повышение экспрессии гена TNF α в адипоцитах характеризуется увеличением степени выраженности инсулинорезистентности. TNF α является цитокином и его ген экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение TNF α из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов. Повышение экспрессии гена TNF α в адипоцитах при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулиновой резистентности, это позволило считать, что этот цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие TNF α является следствием его влияния на снижение экспрессии ГЛЮТ-4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [Rung et al., 2010].

Согласно современным представлениям, обязательным компонентом патогенеза ИНЗД является нарушение функции β -клеток. Дисфункция β -клеток развивается как результат совместного воздействия нескольких факторов [Monnier et al., 2006]. Во-первых, это глюкозотоксичность, т.е. состояние хронической и длительной гипергликемии, которое приводит к снижению секреторного ответа β -клеток на стимуляцию и обуславливает повышение уровня глюкозы в крови. Это может проявляться как снижением, так и полным отсутствием первой фазы секреции инсулина, а также нарушением пульсирующей секреции инсулина. Во-вторых, установлено, что при ИНЗД имеет место снижение массы β -клеток. Отмечается нарушение конверсии проинсулина в инсулин. У больных ИНЗД изменяется отношение проинсулина к интермедиатным формам инсулина (в сторону увеличения последних), которые, как и сам проинсулин, обладают лишь незначительной сахароснижающей активностью (приблизительно 5-10% по сравнению с инсулином).

Инсулинорезистентность является одним из важнейших факторов, обуславливающих развитие хронической гипергликемии и сосудистых осложнений при СД 2 типа [Pittas et al., 2004]. Инсулинорезистентность проявляется снижением транспорта глюкозы в миоцитах, подавлением ингибирующего влияния инсулина на процессы глюконеогенеза, синтез гликогена в печени, активацией процессов гликогенолиза, что, в конечном счете, приводит к



хронической гипергликемии. Другим последствием инсулинорезистентности является усиленный неконтролируемый липолиз, который сопровождается высвобождением большого количества свободных жирных кислот, повышение уровня которых ведет к атерогенному пути нарушения липидного обмена и проявлению феномена «липотоксичности». Инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия и гипергликемия вовлечены в процесс ремоделирования сосудов и ответственны за комплекс патологических реакций: развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, запуск неферментного гликозилирования и окислительной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышающей их атерогенность, а также нарушение реологических свойств крови. В результате этого воздействия развиваются различные осложнения сахарного диабета, такие как диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия, нефропатия, ангиопатия, синдром диабетической стопы. При хронической гипергликемии постепенно начинается новообразование периферических сосудов, вызывая кровоизлияния, отслойку сетчатки, ее разрывы, что ведет к образованию ретинопатии. Затем развивается вторичная глаукома, иногда выявляется и катаракта. 70% слепоты среди населения вызвано осложнениями диабета [Looker et al., 2012].

Столь же распространено при СД2 и поражение сосудов почек – диабетическая нефропатия, которая возникает как компонент системной микроваскулярной патологии при сахарном диабете и возникает на фоне гипергликемии, воздействия цитокинов, которые играют важную роль в патогенезе иммунного воспаления [Araki et al., 2003]. Диабетическая нефропатия проходит в своем развитии несколько стадий, от стадии микроальбуминурии до хронической почечной недостаточности с переводом больных на гемодиализ [Boright et al., 2005].

Через 10 лет течения заболевания диабетическая полинейропатия выявляется у 60-70% пациентов [Davies et al., 2006]. Важную роль в формировании диабетической полинейропатии играет фактор некроза опухоли, концентрация которого закономерно нарастает по мере формирования и прогрессирования данного осложнения сахарного диабета 2 типа. Являясь цитокином, он обладает провоспалительным действием, принимает участие в регуляции обмена углеводов и жиров в организме, участвует как митогенный фактор в апоптозе адипоцитов. Так же он стимулирует секрецию лептина, регулирует функцию митохондрий и экспрессию генов, индуцирует инсулинорезистентность в жировой ткани и мышцах, ингибирует секрецию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы, что в свою очередь способствует демиелинизации нервного волокна и развитию клиники полинейропатии [Argoff et al., 2006].

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется развитием макрососудистых осложнений, к которым относят инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, мозговой инсульт и др.), которые являются главной причиной смерти у больных СД 2 типа [Lamb, Goldstein, 2008.]. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета подтверждается результатами различных исследований. Среди возможных патогенетических механизмов обращают на себя внимание как давно известные и классические маркеры, такие как факторы воспаления, структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, факторы тромбообразования. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД 2 типа возрастает в 2-5 раз, а риск развития мозговых инсультов - в 3-4 раза, смертность от ИБС - в 3-6 раз, а от цереброваскулярных заболеваний - в 2-3 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции. Данные генетических эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм генов, кодирующих экспрессию цитокинов – фактора некроза опухоли – альфа ассоциирован с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда [Бойцов, Голощапов, 2003.].

Цитокины (ЦК) - это низкомолекулярные белки, эндогенные биологически активные медиаторы, обеспечивающие передачу сигнала, обмен информацией между разными видами клеток внутри одного органа. Они играют важную роль в жизни клеток - регулируют рост клеток, участвуют в дифференцировке клеток и их апоптозе, обеспечивают связь между органами и системами, как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов [Mayorov et al., 2009]. Цитокины вырабатываются Т-хелперами, которые разделяются на хелперы первого (Th1) и второго типа (Th2) в зависимости от обеспечения клеточных и гуморальных форм иммунного ответа. Th1 продуцируют ИЛ1, ИЛ2, ФНО, гамма-интерферон, Th2 – ИЛ 4,5,6,9,10,13 [Namkung et al., 2007; Swardfager et al., 2010]. У здоровых лиц ЦК продуцируются в минимальных количествах, достаточных для проявления биологического эффекта, при патологических состояниях их содержание многократно возрастает [Dinarello, 2010.].



К цитокинам относятся и факторы некроза опухолей (TNF). В группу факторов некроза опухолей включают TNF α и TNF β (лимфотоксин α - Lt α).

TNF α - гликопротеин с молекулярной массой 17 кДа, является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, клеток нейроглии, в особых случаях - активированных Т-лимфоцитов [Глотов, Баранов, 2007.]. Ген TNF α расположен на шестой хромосоме человека (6p21.3) в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, B, C) и второго классов (HLA-DP, DQ, DR), между генами Lt α и Lt β .

Известно более 30 полиморфных вариантов этого гена (SNP-полиморфизмы, микросателлиты), но только около половины из них влияют на экспрессию TNF α *in vivo*. Отдельные полиморфизмы были найдены благодаря сильной связи с определёнными HLA-аллелями. Из них два полиморфизма у человека ассоциированы с некоторыми инфекционными заболеваниями, например, -308G/A полиморфизм промоторной области гена TNF α : замена гуанина на аденин в позиции 308 обуславливает появление редкого аллеля -308A TNF α и жёстко привязана к гаплотипам HLA-A1, B8, DR3 главного комплекса гистосовместимости. Отмечено, что такое замещение влияет на усиление активности промоторной области. При этом происходит 6–7-кратное повышение индуцируемого уровня транскрипции гена TNF α . Наряду с этим, в другом полиморфном варианте гена TNF α (-238G/A), аллель А ассоциирован с понижением продукции TNF α [Namkung. et al., 2007]. Генетический полиморфизм -308G/A фактора некроза опухоли α ассоциирован с клиническими особенностями дебюта и течения хронического гломерулонефрита, характером его прогрессирования [Некипелова, Чурносов, 2007.], формированием хронического калькулезного холецистита, характером поражения желчного пузыря, клиническими проявлениями заболевания и интенсивностью послеоперационного болевого синдрома [Демин и др., 2011]. Установлены значимые связи генетических вариантов -308G/A TNF α с развитием генитального эндометриоза и особенностями его клинического течения [Некипелова, Чурносов, 2007.], формированием миомы матки и характером поражения матки миоматозными узлами [Коненков и др., 2012]. Показана вовлеченность полиморфизма -308G/A TNF α в формирование хронического лимфолейкоза, клинические особенности дебюта и течения заболевания, гематологический статус больных.

Существует три основных направления действия TNF α : цитотоксическое, направленное на клетки опухоли; иммуномодулирующее и провоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток; влияние на метаболизм. Данный фактор усиливает пролиферацию Т- и В-клеток, цитотоксических лимфоцитов, фагоцитоз, индуцирует синтез IL-1, IL-6, IL-2, хемоаттрактантов, адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1 и др.), острофазных белков, активирует фибробласты, синтез коллагена и коагуляцию. В результате высвобождения TNF α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, он способен угнетать фибринолиз, способствовать тромбообразованию, тем самым усугубляя нарушения микроциркуляции.

Концентрация TNF α увеличивается при ожирении. Ряд исследователей рассматривают TNF α , как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. Наиболее всего экспрессия TNF α выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. TNF α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 (GLUT-4) в мышечной и жировой ткани. В экспериментах *in vivo* показано, что TNF α действует в синергизме с другими цитокинами, секретлируемыми адипоцитами – интерлейкинами -1 и 6. TNF α стимулирует секрецию лептина.

Lt α (лимфотоксин α , TNF β) представляет собой гликопротеид массой около 33 кД, который продуцируется стимулированными митогенами Т-лимфоцитами и лейкоцитами, а также секретруется фибробластами, астроцитами, миеломными клетками, эпителио- и эндотелиоцитами.

Ген Lt α находится на шестой хромосоме (6p21.3), содержит 4 экзона и расположен на близком расстоянии от гена TNF α . Lt α не имеет трансмембранного домена, но может удерживаться на мембране за счет образования комплекса с трансмембранным белком р33 (лимфотоксин-бета). Lt α обладает рядом подобных TNF α биологических активностей, включая способность вызывать геморрагический некроз опухолей. Лимфотоксины занимают особое место в семействе фактора некроза опухолей. Подобно растворимой форме TNF, не имеющий трансмембранного домена Lt α играет важную роль в клеточном иммунном ответе, воспалительных реакциях, а также, возможно, в синдроме септического шока [Белобородов, 2010]. Было обнаружено, что Lt α способен привлекать нейтрофилы в очаг респираторного воспаления, индуцировать фагоцитоз, и обладает способностью индуцировать защиту от микроорганизмов, таких как *Plasmodium falciparum*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium*



tuberculosis [Черевко и др., 2010]. Генетические полиморфизмы Lta у человека ассоциированы с некоторыми инфекционными заболеваниями, ревматической, аллергической и эндокринной патологией, хроническим лимфолейкозом, генитальным эндометриозом, хроническом калькулезном холецистите, миомой матки, хроническим гломерулонефритом [Некипелова, Чурносов, 2007.; Конева, 2011, Демин и др., 2011].

В настоящее время показано, что, по крайней мере частично, провоспалительную роль Lta можно объяснить тем, что он вызывает активацию некоторых хемокинов (RANTES, IP-10, MCP-1, BLC, SLC, ELC) и молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM, E-selectin, MAdCAM-1) в эндотелиальных клетках. Lta связывается с теми же рецепторами, что и TNF α , однако способность активировать рецепторы у Lta менее выражена, зачастую он проявляет лишь частичную агонистическую активность. Lta является хемоаттрактантом для нейтрофилов, стимулирует в них образование пероксид-ионов, усиливает фагоцитоз и адгезию к эндотелию, стимулирует активность фибробластов, играет роль в процессе заживления ран, а также провоцирует выработку стресс-гормонов, влияет на метаболизм глюкозы [Коненков и др., 2012].

Свои биологические эффекты факторы некроза опухолей проявляют при взаимодействии со специфическими рецепторами. Надсемейство рецепторов TNF содержит более 20 структурно родственных трансмембранных белков, специфически активируемых соответствующими представителями TNF-подобных цитокинов, что приводит к возникновению широкого спектра ответов клетки, включая активацию транскрипции генов и индукцию апоптоза. Семейство рецепторов TNF составляют два рецептора TNF (TNFR1 и TNFR2), рецептор лимфотоксина P, p75 (рецептор NGF), CD40, CD30 и CD27. В экстраклеточной части молекул семейства рецепторов TNF содержится от двух до шести цистеинобогатых доменов, аминокислотные последовательности которых весьма схожи у различных представителей семейства, в результате чего гомология этого района белков достигает 25%. Цитоплазматические же части рецепторов отличаются значительной вариабельностью.

Рецептор фактора некроза опухолей 1-го типа (TNFR1), который известен также как CD120a, является белком с молекулярной массой 55-60 kDa (p55) и опосредует все виды действия факторов некроза опухолей — апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также обладает противовирусной активностью. Ген TNFR1 у человека расположен на хромосоме 12p13 [Brian, 2009.]. Данный рецептор несет ответственность за острый воспалительный ответ и экспрессируется в большинстве типов клеток. Клеточный ответ приводит к протеолитическому расщеплению мембранного рецептора и образованию его растворимой формы. Растворимый TNFR1 стабилизирует циркулирующий TNF и увеличивает период полураспада данного цитокина. Факторы некроза опухолей, соединяясь со своим рецептором, образуют домен, обуславливающий конформационные изменения TNFR1 и инициацию определённого клеточного сигнала. Описано несколько полиморфизмов гена TNFR1: -308G/T полиморфизм, ассоциированный с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, экзонный полиморфизм TNFR1 (+36A/G), связанный с ранней манифестацией генитального эндометриоза [Конева, 2011.], большими размерами миоматозных узлов [Алтухова, Чурносов, 2010.], течением ревматоидного артрита, а также с другими заболеваниями и другие полиморфизмы.

Рецептор фактора некроза опухоли 2-го типа (TNFR2) локализован в хромосоме 1p36.2 и состоит из 10 экзонов, занимающих область размером 26 килобаз. TNFR2 участвует главным образом в метаболических эффектах факторов некроза опухолей, а именно регулирует жировой и углеводный обмен, отвечает за TNF-индуцированную пролиферацию тимоцитов. Этот рецептор вовлечён преимущественно в транскрипцию генов, которые ответственные за адаптацию клетки [Brian, 2009.].

В настоящее время изучены некоторые полиморфизмы гена TNFR2. Так, микросателлитный маркер в четвёртом интроне ассоциирован с гипертензией и семейной гиперлипидемией. Маркер, находящийся в девятом экзоне, ассоциирован с ожирением и инсулинорезистентностью при сахарном диабете второго типа. Также выявлена ассоциация полиморфизма -196R TNFR2 (замена метионина на аргинин) с некоторыми ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка. Hohjoh H. et al. (2008) сообщают об ассоциации этого полиморфизма с нарколепсией у человека, при этом предполагается однонаправленное влияние полиморфизмов -196R TNFR2 и -857T TNF α на её развитие [Hohjoh et al., 2008].

При связывании факторов некроза опухолей с рецептором первого типа происходит практически необратимый процесс, тогда как взаимодействие с рецептором второго типа имеет обратимый характер, диссоциация проходит в 30 раз быстрее, чем в случае с TNFR1. Таким



образом, растворимый рецептор TNFR2 может служить лигандом-проводником для связывания TNF с TNFR1, тем самым проявляя провоспалительный эффект [Brian, 2009.].

Внеклеточные области рецепторов TNFR1 и TNFR2 имеют сходную архитектуру, но у внутриклеточных частей этого рецептора нет существенного соответствия, поэтому данные рецепторы обеспечивают различные пути передачи сигналов: например, TNFR1, но не TNFR2, вызывает апоптоз.

Заключение

При обобщении материалов по медико-биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам факторов некроза опухолей можно сделать выводы, что они обуславливают ряд важных биологических эффектов. Факторы некроза опухолей (TNF α , L α) отвечают за регуляцию провоспалительных процессов, клеточной пролиферации и апоптоза, влияют на жировой и углеводный виды обмена, микроциркуляцию. Клеточные эффекты факторов некроза опухолей невозможны без их связи с соответствующими рецепторами, при этом TNFR1 способен запускать как провоспалительные, так и апоптотические изменения клеток, а TNFR2 в большей степени опосредует метаболические сдвиги и пролиферативные реакции. Каждый из названных биологических эффектов имеет важное патогенетическое значение в развитии сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и прогрессировании осложнений данного заболевания. При этом уровень экспрессии TNF α , L α , TNFR1 и TNFR2 будет зависеть от полиморфизма генов, которые кодируют их синтез.

Таким образом, следует отметить, что молекулярные основы этиопатогенеза сахарного диабета 2-го типа сложны и значимую роль в формировании СД2 играют инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток. Важное значение в развитии инсулинорезистентности имеют факторы некроза опухолей, обладающие множеством медико-биологических эффектов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ.

Литература

- Алтухова О. Б., Чурносов М. И. 2010. Распределение молекулярно-генетических маркеров при миоме матки. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация, 16(11): 33-37.
- Аметов А. С. Богданова Л. Н. 2010. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа. Русский медицинский журнал, 18(23):1416-1418.
- Белобородов В. Б. 2010. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции. Вестник интенсивной терапии, 4: 3-8.
- Бойцов С. А., Голощапов А. В. 2003. Связь основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и выраженностью абдоминального ожирения у мужчин. Артериальная гипертензия., 2:47-51.
- Глотов О. С., Баранов В. С. 2007. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие. Медицинская генетика, 6(4):17-29.
- Дедов И. И. Шестакова М. В. 2011. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет, 3(5):72
- Дедов И. И. 2010. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. Сахарный диабет, 3: 6-13.
- Демин С.С., Парфенов И. П., Чурносов М. И. 2011. Современные представления об этиопатогенезе хронического калькулезного холецистита и роль молекулярно-генетических маркеров в его формировании. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация, 10(14):30-36.
- Конева О. А. 2011. Генетические маркеры и возраст манифестации генитального эндометриоза. Научные ведомости БелГУ, 10(14):247-253.
- Коненков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф. 2012. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL1 β , IL4, IL6, IL10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. Сахарный диабет, 3: 4-10.
- Некипелова Е. В. Чурносов М. И. 2007. Влияние генетических факторов на скорость прогрессирования хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ, 9(3):340-340.
- Черевко Н., Огородова Л., Климов В. 2010. Особенности цитокинового профиля при различных типах клинического течения герпесвирусной инфекции. Врач, 4: 45-46.
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. 2009. Часть 1 : Морфологические и функциональные проявления. Проблемы эндокринологии, 55(4):44-49.
- Aaki S., Ng D. P., Krolewski B. 2003. Identification of a common risk haplotype for diabetic nephropathy at the protein kinase C-beta1 (PRKCB1) gene locus. J. Am. Soc. Nephrol., 14(8): 2015-2024.



- Argoff C. E., Backonja M. M., Belgrade M. J. 2006. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain*. *Mayo Clin. Proc.*, 81(4):12-S25.
- Boright A. P., Paterson A. D., Mirea L. 2005. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes*, 54(4):1238-1244.
- Bradley J. R. 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 214(2):149-160.
- Bradley J. R. 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 214(2):149-160.
- Brian E. C. 2009. Peripheral receptor targets for analgesia: novel approaches to pain treatment. Hoboken, New Jersey: Wiley & Sons, 553 p.
- Davies M., Brophy S., Williams R. 2006. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (7):1518-1522.
- Dinarello C. A. 2010. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 17(4):314-321.
- Heine R. J., Van Gaal L. F., Johns D. 2005. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 143(8):559-569.
- Hohjoh H., Terada N., Kawashima M. 2008. Significant association of the tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) gene with human narcolepsy. *Tissue Antigens*, 56(5):446-448.
- Lamb, R. E. Goldstein B. J. 2008. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int. J. Clin. Pract.*, 62(7):1087-1095.
- Looker H.C., Livingstone S.J., Hothersall E.J. 2012. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*, 9(10):e1001321.
- Mayorov A., Urbanova K., Galstyan G. 2009. Insulin sensitivity and adipocytokines in patients with diabetes and prediabetes. *Journal of Diabetes*, 1(1):A173.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. 2006. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295(14):1681-1687.
- Namkung J. H., Lee J. E., Kim E. 2007. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans. *Allergy*, 62(8):934-942.
- Pittas A. G., Joseph N. A., Greenberg A. S. 2004. Adipocytokines and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(2):447-452.
- Rung J., Cauchi S., Albrechtsen A. 2010. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature genetics*, 41(10):1110-1115.
- Schwarz P. E., Towers G. W., Fischer S. 2006. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care*, 29(7):1645-1650.
- Scott L. J., Mohlke K. L., Bonnycastle L. L. 2007. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 316(5829):1341-1345.
- Swardfager W., Lanctot K., Rothenburg L. 2010. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, 68(10):930-941.
- Verstrepen L., Bekaert T., Chau T. L. 2008. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell. Mol. Life Sci*, 65(19):2964-2978.
- Wisse B. E. 2004. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J. Am. Soc. Nephrol*, 15(11):2792-2800.

Literature

- Altuhova O. B., Churnosov M. I. 2010. Raspredelenie molekularno-geneticheskikh markerov pri miome matki. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmacija*, 16(11): 33-37. (in Russian).
- Ametov A. S. Bogdanova L. N. 2010. Giperglikemija i gljukozotoksichnost' – ključevye faktory progressirovaniya saharnogo diabeta 2-go tipa. *Russkij medicinskij zhurnal*, 18(23):1416-1418 (in Russian).
- Beloborodov V. B. 2010. Immunopatologija tjazhelogo sepsisa i vozmozhnosti ee korrekcii. *Vestnik intensivnoj terapii*, 4: 3-8. (in Russian).
- Bojcov S. A., Goloshchapov A. V. 2003. Svjaz' osnovnyh parametrov metabolicheskogo serdechno-sosudistogo sindroma so stepen'ju narushenija uglevodnogo obmena i vyrashennost'ju abdominal'nogo ozhirenija u muzhchin. *Arterial'naja gipertenzija*, 2:47-51. (in Russian).
- Glotov O. S., Baranov V. S. 2007. Geneticheskij polimorfizm, mul'tifaktorial'nye bolezni i dolgoletie. *Medicinskaja genetika*, 6(4):17-29. (in Russian).
- Dedov I. I. Shestakova M. V. 2011. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym caharnym diabetom. *Saharnyj diabet*, 3(5):72(in Russian).
- Dedov I. I. 2010. Saharnyj diabet: razvitie tehnologij v diagnostike, lechenii i profilaktike. *Saharnyj diabet*, 3: 6-13. (in Russian).
- Demin S.S., Parfenov I. P., Churnosov M. I. 2011. Sovremennye predstavlenija ob jetiopatogeneze hronicheskogo kal'kuleznogo holecistita i rol' molekularno-geneticheskikh markerov v ego formirovanii. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmacija*, 10(14):30-36. (in Russian).
- Koneva O. A. 2011. Geneticheskie markery i vozrast manifestacii genital'nogo jendometrijoza. *Nauchnye vedomosti BelGU*, 10(14):247-253 (in Russian).
- Konenkov V. I., Shevchenko A. V., Prokofev V. F. 2012. Associacii variantov gena faktora rosta sosudistogo jendotelija (VEGF) i genov citokinov (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) s saharnym diabetom 2 tipa u zhenshhin. *Saharnyj diabet*, 3: 4-10. (in Russian).



- Nekipelova E. V., Churnosov M. I. 2007. Vlijanie geneticheskikh faktorov na skorost' progressirovaniya hronicheskogo glomerulonefrita. *Nefrologija i dializ*, 9(3):340-340. (in Russian)
- Cherevko N., Ogorodova L., Klimov V. 2010. Osobennosti citokinovogo profilja pri razlichnyh tipah klinicheskogo techenija herpesvirusnoj infekcii. *Vrach*, 4: 45-46. (in Russian).
- Shvarc V. Vospalenie zhirovoj tkani. 2009. Chast' 1 : Morfologicheskie i funkcional'nye pojavlenija. *Problemy jendokrinologii*, 55(4):44-49 (in Russian).
- Araki S., Ng D. P., Krolewski B. 2003. Identification of a common risk haplotype for diabetic nephropathy at the protein kinase C-beta1 (PRKCB1) gene locus. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14(8): 2015-2024.
- Argoff C. E., Backonja M. M., Belgrade M. J. 2006. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain*. *Mayo Clin. Proc.*, 81(4):12-S25.
- Boright A. P., Paterson A. D., Mirea L. 2005. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes*, 54(4):1238-1244.
- Brian E. C. 2009. *Peripheral receptor targets for analgesia: novel approaches to pain treatment*. Hoboken, New Jersey : Wiley & Sons, 553 p.
- Davies M., Brophy S., Williams R. 2006. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (7):1518-1522.
- Heine R. J., Van Gaal L. F., Johns D. 2005. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 143(8):559-569.
- Hohjoh H., Terada N., Kawashima M. 2008. Significant association of the tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) gene with human narcolepsy. *Tissue Antigens*, 56(5):446-448.
- Lamb, R. E., Goldstein B. J. 2008. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int. J. Clin. Pract.*, 62(7):1087-1095.
- Looker H.C., Livingstone S.J., Hothersall E.J. 2012. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*, 9(10):e1001321.
- Mayorov A., Urbanova K., Galstyan G. 2009. Insulin sensitivity and adipocytokines in patients with diabetes and prediabetes. *Journal of Diabetes*, 1(1):A173.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. 2006. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295(14):1681-1687.
- Namkung J. H., Lee J. E., Kim E. 2007. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans. *Allergy*, 62(8):934-942.
- Pittas A. G., Joseph N. A., Greenberg A. S. 2004. Adipocytocines and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(2):447-452.
- Rung J., Cauchi S., Albrechtsen A. 2010. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature genetics*, 41(10):1110-1115.
- Schwarz P. E., Towers G. W., Fischer S. 2006. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care*, 29(7):1645-1650.
- Scott L. J., Mohlke K. L., Bonnycastle L. L. 2007. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 316(5829):1341-1345.
- Swardfager W., Lancot K., Rothenburg L. 2010. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, 68(10):930-941.
- Verstrepen L., Bekaert T., Chau T. L. 2008. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell. Mol. Life Sci*, 65(19):2964-2978.
- Wisse B. E. 2004. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J. Am. Soc. Nephrol*, 15(11):2792-2800.