

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС: ВЛИЯНИЕ НА СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА, РЕЦЕПЦИЮ ГОРМОНА АДИПОЦИТАМИ И ЛИПОЛИЗ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Фёдорова Т.С.,
Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.

Организация, г. Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Окислительный стресс является одним из патогенетических звеньев многих заболеваний, при которых увеличивается генерация активных форм кислорода и снижается емкость антиоксидантной системы защиты. В исследованиях последних десятилетий большое внимание уделяют жировой ткани, продукции ею адипокинов и их роли в развитии инсулинорезистентности, сопряженной с формированием метаболического синдрома и сахарного диабета.

Чрезвычайно актуальными являются поиск путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов, их влияния на метаболизм отдельных клеток и организма в целом, а также разработка новых подходов коррекции нарушений чувствительности клеток к инсулину. Систематизация и обобщение накопленных данных позволяют более четко определить пути дальнейших исследований, в связи с чем была предпринята попытка суммирования и анализа накопленных сведений о роли жировой ткани в развитии окислительного стресса.

В статье на основании данных литературы и результатов собственных исследований проанализировано участие жировой ткани в формировании окислительного стресса при сахарном диабете. Дана краткая характеристика жировой ткани как секреторного органа, регулирующего метаболические процессы в адипоцитах и влияющего на функции различных органов и систем организма. Описаны механизмы нарушения секреции инсулина и развития инсулинорезистентности при сахарном диабете 1-го типа и вклад в эти процессы липолиза в жировой ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, адипоциты, липолиз, инсулин, окислительный стресс, окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов.

Сахарный диабет (СД) является широко распространенной патологией, занимающей третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, приводящей к развитию осложнений (слепоты, ишемической болезни сердца, нефропатий, гипертонии, инфаркта миокарда и др.), инвалидности и нередко к преждевременной смерти [1–5]. Исследования последних лет показали заметный рост заболеваемости СД, в связи с чем разработка мер по его профилактике и лечению приобретает большое социальное значение [1].

Известно, что высокий уровень активных форм кислорода (АФК) и свободных жирных кислот в плазме крови играет важную роль в механизмах развития осложнений СД. Важным фактором, определяющим

уровень свободных жирных кислот в плазме крови, является липолиз в жировой ткани [2, 3, 5, 6]. Последние работы в этой области показали, что липолиз – не просто метаболический путь, стимулируемый катехоламинами и ингибируемый инсулином, а более сложный и тонко регулируемый процесс. Открытие новых белков, вовлеченных в регуляцию гидролиза триацилглицеролов (ТАГ), ряда эндокринных и паракринных факторов привели к пересмотру некоторых механизмов трансдукции гормональных сигналов в жировых клетках [7–11].

Жировая ткань играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза, модулирует чувствительность тканей-мишеней к инсулину, метаболизм глюкозы и липидов – через секрецию специфических белков, пептидов и ряда гормонов. Жировая ткань активно вовлечена в регуляцию метаболизма через комплекс эндокринных, паракринных и аутокринных

✉ Шахристова Евгения Викторовна, тел. 8-903-913-0293;
e-mail: shaxristova@yandex.ru

сигналов, которые влияют на ответ многих тканей и органов, включая гипоталамус, гипофиз, поджелудочную железу, печень, скелетную мускулатуру, почки, эндотелий, иммунную систему и др. Адипоциты секретируют гормоны и цитокины, которые оказывают как центральное действие на регуляцию энергетического обмена (например, лептин), так и периферические эффекты на чувствительность к инсулину или инсулинорезистентность (например, резистин, адипонектин и белок, стимулирующий ацилирование) (табл. 1) [7, 8, 12]. В жировых клетках экспрессируются рецепторы ряда цитокинов (TNF- α , IL-6), факторов роста, рецепторы гормонов: тиротропина, ангиотензина II, глюкагона, инсулина, лептина, гормона роста, а также α - и β -адренорецепторы (табл. 2). Кроме того, адипоциты, реагируя на поступающие нейроэндокринные сигналы, участвуют в липогенезе, липолизе и термогенезе [7–12]. Было обнаружено, что секретируемые жировой тканью вещества – адипокины – обладают разнообразными метаболическими эффектами. Они регулируют пролиферацию, дифференцировку и метаболизм клеток жировой ткани, оказывая воздействие ауто- и (или) паракринным способом.

Поступая в общую циркуляцию, адипокины действуют как эндокринные сигналы, регулируя функции различных органов и систем организма: мозга, печени, мышц, почек, эндотелия, иммунной системы и др. [9–12].

В адипоцитах содержится высокая концентрация субстратов, подверженных перекисному окислению липидов (ПОЛ) [13]. При экспериментальном СД 1-го и 2-го типа в клинко-лабораторных исследованиях в крови и тканях пациентов регистрируется повышенный уровень продуктов липидной перекисаации: диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, 4-гидроксиноненаля, малонового диальдегида и др. Содержание продуктов ПОЛ коррелирует с тяжестью осложнений СД, а антиоксиданты, ингибируя свободнорадикальное окисление, улучшают течение заболевания [14, 15].

АФК играют важную роль в патогенезе СД 1-го и 2-го типов [16, 17]. Обнаружена корреляционная связь между уровнем АФК в инсулинзависимых клетках и развитием инсулинорезистентности [18–21]. Ранее в экспериментах нами была обнаружена обратная зависимость между увеличением содержания продуктов свободнорадикального окисления липидов и снижением уровня инсулина в сыворотке крови крыс при выраженном эмоционально-болевым стрессе [22]. Высокая чувствительность В-клеток островков Лангерганса к повреждающему действию АФК обусловлена, глав-

ным образом, низкой активностью ферментов антиоксидантной защиты [21, 23].

Таблица 1

Белки, пептиды и стероиды, выделяемые жировой тканью [7–12]

Молекула	Функция / эффект
Лептин	Сигнализация в мозг о жировых запасах в организме. Регулирует аппетит и энергетический гомеостаз
TNF- α – фактор некроза опухоли α	Модуляция экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточных мембран, белков острой фазы. Взаимодействует с инсулиновыми рецепторами, вызывая развитие инсулинорезистентности
IL-6 – интерлейкин 6	Активация продукции белков острой фазы, продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами, стимулирует дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Участвует в метаболизме глюкозы и инсулина
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1	Ингибитор системы фибринолиза
Ангиотензиноген	Предшественник ангиотензина II
Адипсин	Взаимосвязь альтернативного пути активации комплемента и метаболизма жировой ткани
ASP – белок, стимулирующий ацилирование	Регуляция синтеза триацилглицеролов в адипоцитах
Адипофилин	Специфический маркер аккумуляции липидов в клетке
AdipoQ/apM1/Адипонектин/Асрг	Участие в патогенезе семейной сочетанной гиперлипидемии и инсулинорезистентности
PGI ₂ и PGF _{2α} – простагландины I ₂ и F _{2α}	Регуляция таких процессов, как воспаление, свертывание крови, овуляция, секреция соляной кислоты и др.
TGF- β – трансформирующий фактор роста- β	Регуляция пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток
IGF-I – инсулиноподобный фактор роста-1	Стимуляция пролиферации ряда клеток, является медиатором эффектов гормона роста
MIF – макрофагальный ингибирующий фактор	Участие в воспалительном процессе и иммунорегуляции
α_1 -кислый гликопротеин, гаптоглобин	Белки острой фазы воспаления
Эстрогены (эстрадиол, эстрон), андрогены (тестостерон)	Регуляция репродуктивной функции
Коллаген, фибронектин, остеоонектин, ламинин, металло-	Внеклеточные матриксные белки

протеиназы матрикса	
Липопротеинлипаза, белок-переносчик эфиров холестерина, свободные жирные кислоты	Участие в обмене липидов

Таблица 2

Рецепторы адипоцитов жировой ткани [7–12]	
Рецептор	Основные эффекты
<i>Рецепторы гормонов и цитокинов</i>	
Лептин (Ob-R)	Стимуляция липолиза. Аутокринная регуляция экспрессии лептина
Инсулин	Ингибирование липолиза и стимуляция липогенеза. Индукция поступления глюкозы в клетку и ее окисления. Стимуляция экспрессии лептина
Глюкагон	Стимуляция липолиза
IGF-I и II	Ингибирование липолиза. Стимуляция транспорта глюкозы в клетку и окисления
GH – соматотропный гормон, гормон роста	Индукция экспрессии лептина и IGF-I. Стимуляция липолиза
TSH – тиреотропный гормон	Регуляция дифференцировки адипоцитов. Регуляция липолиза
Простагландины	Сильный антилиполитический эффект (PGE ₂). Модуляция дифференцировки преадипоцитов (PGI ₂ и PGF _{2α})
TNF-α	Стимуляция липолиза. Регуляция секреции лептина. Подавление дифференцировки адипоцитов. Вовлечение в развитие инсулинорезистентности
IL-6	Ингибирование активности липопротеинлипазы (LPL). Индукция липолиза
Аденозин	Ингибирование липолиза
Гастрин/ССК-В (холецистокинин-В)	Регуляция экспрессии и секреции лептина
GIP – желудочный ингибиторный пептид	Стимуляция синтеза жирных кислот и трицилглицеролов. Усиление эффектов инсулина
GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1	Регуляция синтеза гликогена. Увеличение стимулированного инсулином метаболизма глюкозы
NPY-Y1 – нейропептид Y-Y1	Ингибирование липолиза. Индукция экспрессии лептина
ANP – предсердный натрийуретический пептид	Модуляция окислительного метаболизма глюкозы (нейропептидные рецепторы NPR-A)
EGF – эпидермальный фактор роста	Регуляция дифференцировки адипоцитов. Взаимодействие с липолитическим эффектом катехоламинов
PDGF – тромбоцитарный фактор роста	Регуляция дифференцировки адипоцитов
FGF – фибробластный фактор роста	Регуляция дифференцировки адипоцитов
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β	Ингибирование дифференцировки адипоцитов
Ангиотензин II	Активация липогенеза. Стимуляция продукции простаглицлина зрелыми адипоцитами. Взаимодействие с инсулином в регуляции метаболизма адипоцитов
<i>Рецепторы катехоламинов и нейропептидов</i>	

β ₁ , β ₂ , β ₃ , (β ₄ ?)	Стимуляция липолиза. Активация термогенеза. Снижение уровня мРНК лептина. Индукция образования инозитол-3-фосфата и активация протеинкиназы С
α ₁	Ингибирование липолиза
α ₂	Регуляция роста преадипоцитов

Окончание табл. 2

Рецептор	Основные эффекты
Никотиновые (GPR109A или PUMA-G)	Ингибирование липолиза
Мускариновые	Ингибирование липолиза
<i>Ядерные рецепторы</i>	
PPARγ – пролиферацию пероксисом активирующий фактор γ	Индукция дифференцировки адипоцитов и чувствительности к инсулину
RAR/RXR – рецептор ретиноевой кислоты	Регуляция дифференцировки адипоцитов
T ₃ – трийодтиронин	Стимуляция липолиза. Регуляция секреции лептина. Индукция дифференцировки адипоцитов. Регуляция эффектов инсулина
Глюкокортикоиды	Стимуляция дифференцировки адипоцитов
Андрогены	Управление развитием жировой ткани (антиадипогенетические сигналы). Модуляция экспрессии гена ob
Эстрогены	Управление развитием жировой ткани (проадипогенетические сигналы). Модуляция экспрессии гена ob
Прогестерон	Регуляция метаболизма и распределения жира
Витамин D	Ингибирование дифференцировки адипоцитов
<i>Рецепторы липопротеинов</i>	
VLDL (ЛПОНП) – липопротеины очень низкой плотности	Связывание и транспорт в клетку компонентов ЛПОНП. Играют роль в накоплении липидов
LDL (ЛПНП) – липопротеины низкой плотности	Стимуляция поступления в клетку холестерина
HDL (ЛПВП) – липопротеины высокой плотности	Метаболизм ЛПВП

В условиях окислительного стресса при повышенной генерации АФК на фоне сниженного антиоксидантного потенциала клеток превалирующими становятся процессы нерегулируемой окислительной модификации белков, приводящие в конечном счете к утрате их биологической активности (ферментативной, рецепторной, транспортной и т.д.). Окислительная модификация белков способствует появлению новых антигенов и провоцирует иммунный или аутоиммунный ответ, что играет важную роль в патогенезе и развитии осложнений при СД 1-го типа [2, 24]. Повышенный уровень АФК при СД регистрируется на фоне истощения антиоксидантных систем, ведущую роль в которых занимает система глутатиона. В наших исследованиях в изолированных адипоцитах крыс с экспериментальным СД 1-го

типа было обнаружено наряду с увеличением концентрации АФК, продуктов окислительной модификации белков и липидов существенное снижение редокс-потенциала системы глутатиона [25–27].

Окислению активными кислородными метаболитами подвергаются SH-группы белков. В результате обратимых реакций S-глутатионирования белков, необходимых для защиты клеточных протеинов от повреждающего действия АФК, происходит повышение содержания окисленных сульфгидрильных групп и накопление дисульфидов [28, 29]. При активации ПОЛ образующиеся гидроперекиси липидов, окисляя SH-группы белков, вносят свой вклад в инактивацию редокс-зависимых ферментов. Свободные радикалы липидов в результате неферментативной реакции с SH-группами белков и пептидов образуют сульфгидрильные радикалы, которые затем взаимодействуют с образованием дисульфидов либо окисляются кислородом с образованием производных сульфоновой кислоты.

В ранних исследованиях нами было выявлено, что в условиях свободнорадикального окисления в поджелудочной железе увеличивается базальная и снижается стимулированная глюкозой секреция инсулина на фоне снижения редокс-статуса в В-клетках островков Лангерганса [30, 31]. Полученные данные свидетельствуют о важной роли свободнорадикального окисления и изменения тиол-дисульфидного обмена в клетках островков Лангерганса в механизмах нарушения секреции инсулина при окислительном стрессе и обосновывают возможность применения антиоксидантов для профилактики развития СД.

Известно, что одним из биологических эффектов инсулина является его ингибирующее действие на стимулируемый катехоламинами липолиз в жировой ткани [32]. Нами было установлено, что в адипоцитах, изолированных из жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом, снижается способность инсулина ингибировать стимулированный изопротеренолом (агонист β_2 -адренорецепторов) липолиз [33]. Это свидетельствует о нарушении регуляции инсулином мобилизации ТАГ в жировых клетках при экспериментальном аллоксановом диабете – модели СД 1-го типа.

Повышение содержания АФК приводит к активации спонтанного липолиза и, вероятно, является одним из факторов нарушения способности инсулина блокировать стимулированный гидролиз ТАГ. Действительно, АФК участвуют в регулировании действия инсулина. Они, с одной стороны, облегчают трансдукцию гормонального сигнала, а с другой – участвуют

в механизмах развития инсулинорезистентности [34]. В экспериментах *in vitro* показано, что окислительный стресс ингибирует эффекты инсулина на жировую ткань [35]. Это выражается в снижении транслокации транспортеров глюкозы GLUT-4 в плазматическую мембрану и нарушении фосфорилирования субстратов инсулинового рецептора [35].

Инсулин стимулирует продукцию оксида азота NO в адипоцитах [36], а NO участвует в модуляции липолиза и его эффекты связаны в значительной мере с антиоксидантным действием [37]. В связи с этим активация базального и ингибирование стимулированного агонистами липолиза, возможно, обусловлены снижением продукции NO в жировой ткани крыс в условиях гипоинсулинемии при аллоксановом диабете. Активация базального липолиза может быть одним из патогенетических механизмов инсулинорезистентности, развивающейся в адипоцитах при снижении продукции NO [38].

Не исключено и влияние АФК на рецепцию гормона. Ранее в наших исследованиях было установлено, что активация ПОЛ в адипоцитах органическими гидроперекисями оказывает существенное влияние на рецепцию и деградацию инсулина изолированными клетками. При этом ингибирование рецепции гормона осуществлялось путем уменьшения количества и сродства инсулин-связывающих участков [21, 39, 40].

В исследованиях последних лет показано, что высокий уровень жирных кислот также нарушает трансдукцию инсулинового сигнала в адипоцитах [12, 41]. Снижение антилиполитического действия инсулина в условиях окислительного стресса приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, что способствует возникновению инсулинорезистентности в других тканях-мишенях для этого гормона, таких как печень и скелетные мышцы, что может сопровождаться развитием СД [32, 34, 42].

Таким образом, инсулинорезистентность скелетных мышц и клеток печени приводит к снижению поглощения глюкозы миоцитами и активации глюконеогенеза и гликогенолиза в гепатоцитах, что способствует развитию гипергликемии [43, 44]. Инсулинорезистентность жировой ткани сопровождается активацией спонтанного липолиза и хроническим повышением уровня свободных жирных кислот в плазме крови, оказывающих токсическое действие на В-клетки островков Лангерганса, приводя к их гибели [43, 45]. В-клетки поджелудочной железы компенсаторно увеличивают секрецию инсулина, что способствует формированию гиперинсулинемии. При декомпенсации СД высокий уровень глюкозы в крови оказывает повреждающее действие на В-клетки островков Лангерганса,

что приводит к прогрессивному снижению их количества и возникновению стойкой гипергликемии, утяжеляющей течение СД и способствующей развитию осложнений данной патологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (договор № 4184.2014.7-НШ).

Литература

1. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.
2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
3. Луцак В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма // Биохимия. 2007. Т. 72, № 8. С. 995–1015.
4. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфякин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
5. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // Clin. Invest. 2004. Dec. V. 114, № 12. P. 1752–1761. doi: 10.1172/JCI200421625.
6. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонков Т.В., Новицкий В.В. Влияние аллоксана на спонтанный липолиз и систему глутатиона в изолированных адипоцитах крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 3. С. 288–291.
7. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнатьева Е.В. Генные сети липидного метаболизма // Бюл. СО РАМН. 2006. Т. 120, № 2. С. 29–42.
8. Yu Yi-H., Ginsberg H.N. Adipocyte signaling and lipid homeostasis // Circulation Research. 2005. May. V. 6. P. 1042–1052. Epub. 2005. Jan. 13.
9. Gale S.M., Gastracane V.D., Mantzoros C.S. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology // J. Nutr. 2004. Feb. V. 134, № 2. P. 295–298. Epub. 2003. Oct. 14.
10. Jequier F. Leptin signaling, adiposity and energy balance // Ann. NY Acad. Sci. 2002. Jun. V. 967, № 6778. P. 379–388. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04293.x. Epub. 2006. Jan. 24.
11. Frübeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F.J., Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Jun. V. 280, № 6. P. E827–E847.
12. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
13. Festa M., Ricciardelli G., Mele G., Pietropaolo C., Ruffo A., Colonna A. Overexpression of H ferritin and up-regulation of iron regulatory protein genes during differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes // J. Biol. Chem. 2000. Nov. V. 275, № 47. P. 36708–36712. doi: 10.1074/jbc.M004988200. Epub. 2000. Sep. 7.
14. Fardoun R.Z. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus // Clin. Exp. Hypertens. 2007. Apr. V. 29, № 3. P. 135–148. doi: 10.1080/10641960701361601.
15. Davi G., Falco A., Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus // Antioxid. Redox. Signal. 2005. Jan-Feb. V. 7, № 1–2. P. 256–268. doi: 10.1089/ars.2005.7.256. Epub. 2004. Dec. 22.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Jun. V. 54. P. 1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
17. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. 2010. Oct. V. 107, № 9. P. 1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. Epub. 2010. Sep. 10.
18. Bloch-Damti A., Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress // Antioxid. Redox. Signal. 2005. Nov/Dec. V. 7, № 11–12. P. 1553–1567. doi: 10.1089/ars.2005.7.1553. Epub. 2005. Dec. 15.
19. Rains J.L., Jain S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes // Free Radic. Biol. Med. 2011. Mar. V. 50, № 5. P. 567–575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006. Epub. 2010. Dec. 13.
20. Eriksson J.W. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – a hypothetical common pathway causing insulin resistance // FEBS Lett. 2007. Jul. V. 581, № 19. P. 3734–3742. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2007.06.044.
21. Иванов В.В., Стенникова М.П., Федорова Т.С. Влияние окислительного стресса на деградацию инсулина в адипоцитах *in vitro* // Бюл. сиб. медицины. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 91–92.
22. Иванов В.В., Луста И.В., Сатрихина Т.Н., Удинцев Н.А. Гипоинсулинемия и перекисное окисление липидов при эмоционально-болевым стрессе // Проблемы эндокринологии. 1990. Т. 6, № 2. С. 77–80.
23. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. 2008. Feb. V. 51, № 2. P. 216–226. Epub. 2007. Dec. 18.
24. Wang G., Wang J., Ma H., Khan M.F. Increased nitration and carbonylation of proteins in MRL+/+ mice exposed to trichloroethene: potential role of protein oxidation in autoimmunity // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Jun. V. 237, № 2. P. 188–195. doi: 10.1016/j.taap.2009.03.010. Epub. 2009. Mar. 28.
25. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонков Т.В., Новицкий В.В. Влияние аллоксана на систему глутатиона и окислительную модификацию белков в адипоцитах при экспериментальном диабете // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 3. С. 44–47.
26. Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Иванов В.В., Носарева О.Л., Дзюман А.Н., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Свободнорадикальное окисление белков и липидов в адипоцитах в условиях окислительного стресса // Молекулярная медицина. 2014. № 1. С. 59–64.
27. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонков Т.В., Новицкий В.В. Перекисное окисление липидов и система глутатиона в жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 6. С. 101–114.
28. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, № 3. С. 255–277.
29. Gilge J.L., Fisher M., Chai Y.C. The effect of oxidant and the non-oxidant alteration of cellular thiol concentration on the formation of protein mixed-disulfides in HEK 293 cells // PLoS One. 2008. V. 3, № 12. P. 4015. doi: 10.1371/journal.pone.0004015. Epub. 2008. Dec. 24.

30. *Иванов В.В., Васенёва И.В., Удинцев Н.А.* Перекисное окисление липидов в печени крыс при аллоксановом диабете // Проблемы эндокринологии. 1984. Т. 30, № 1. С. 70–73.
31. *Ситожевский А.В., Луста И.В., Трофимов А.В., Иванов В.В.* Секрция инсулина изолированной поджелудочной железой крыс при действии прооксидантов, связь с высвобождением глутатиона // Проблемы эндокринологии. 1994. Т. 40, № 3. С. 39–41.
32. *Morimoto C., Kiyama A., Kameda K., Ninomiya H., Tsujita T., Okuda H.* Mechanism of the stimulatory action of okadaic acid on lipolysis in rat fat cells // Lipid. Res. 1998. Feb. V. 41. P. 199–204. Epub. 1999. Sep. 30.
33. *Шахристова Е.В., Иванов В.В., Степовая Е.А., Новицкий В.В.* Влияние супероксидного анион-радикала и глутатиона на липолиз в адипоцитах крыс при окислительном стрессе, индуцированном аллоксаном // Вестн. наук Сибири. 2012. № 4 (5). С. 258–266. Режим доступа: <http://sjs.tpu.ru/journal/article/view/458> (дата обращения: 4 февраля 2014).
34. *Bashan N., Kovsan J., Kachko I., Ovadia H., Rudich A.* Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species // Physiol. Rev. 2009. Jan. V. 89, № 1. P. 27–71. doi: 10.1152/physrev.00014.2008.
35. *Rudich A., Tirosh A., Potashnik R., Hemi R., Kanety H., Bashan N.* Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes // Diabetes. 1998. Oct. V. 47, № 10. P. 1562–1569. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1562.
36. *Ribière C., Jaubert A.M., Sabourault D., Lacasa D., Giudicelli Y.* Insulin stimulates nitric oxide production in rat adipocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Feb. V. 291, № 2. P. 394–399. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2002.6444>.
37. *Gaudiot N., Ribière C., Jaubert A.M., Giudicelli Y.* Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lipolysis through antioxidant-related effect // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000. Nov. V. 279, № 5. P. C1603–C1610.
38. *Pilon G., Penformis P., Marette A.* Nitric oxide production by adipocytes: a role in the pathogenesis of insulin resistance? // Horm. Metab. Res. 2000. Nov/Dec. V. 32, № 11–12. P. 480–484. doi: 10.1055/s-2007-978674.
39. *Иванов В.В., Стенникова М.П., Перебоева Л.А., Удинцев Н.А.* Влияние перекисного окисления липидов на рецепцию инсулина адипоцитами крыс // Укр. биохим. журн. 1987. Т. 59, № 2. С. 57–61.
40. *Иванов В.В., Стенникова М.П.* Соотношение интенсивности перекисного окисления липидов и рецепции инсулина в адипоцитах // Вопросы мед. химии. 1993. Т. 39, № 4. С. 23–25.
41. *Gao Z., Zhang X., Zuberi A., Hwang D., Quon M.J., Lefevre M., Ye J.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes // Mol. Endocrinol. 2004. Aug. V. 18, № 8. P. 2024–2034. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2003-0383>. Epub. 2003. Oct. 01.
42. *Szkudelski T., Szkudelska K., Nogowski L.* Effects of adenosine A1 receptor antagonism on lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes // Physiol. Res. 2009. Nov. V. 58, № 6. P. 863–871. Epub. 2008. Dec. 17.
43. *Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., Rebelato E.L., Procopio J., Morgan D., Oliveira-Emilio H.C., Carpinelli A.R., Curi R.* Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity // J. Physiol. 2007. Aug. V. 583, № 1. P. 9–24. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135871. Epub. 2007. Jun. 21.
44. *Kahn S.E.* The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. 2003. Jan. V. 46, № 1. P. 3–19. Epub. 2003. Jan. 11.
45. *Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа // Клинич. медицина. 2007. Т. 85, № 7. С. 20–27.

Поступила в редакцию 07.04.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Шахристова Евгения Викторовна (✉) – канд. мед. наук, руководитель научно-образовательного центра молекулярной медицины СибГМУ (г. Томск).

Степовая Елена Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Носарева Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Фёдорова Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Рязанцева Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Новицкий Вячеслав Викторович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Шахристова Евгения Викторовна**, тел. 8-903-913-0293; e-mail: shaxristova@yandex.ru

OXIDATIVE STRESS: ITS ROLE IN INSULIN SECRETION, HORMONE RECEPTION BY ADIPOCYTES AND LIPOLYSIS IN ADIPOSE TISSUE

Ivanov V.V., Shakhristova Ye.V., Stepovaya Ye.A., Nosareva O.L., Fyodorova T.S., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Oxidative stress is one of the pathogenetic components of many diseases during which generation of reactive oxygen species increases and the capacity of the antioxidant protection system diminishes. In the research of the last decades special attention has been given to adipose tissue, production of adipokines by it and their role in development of immunoresistance associated with formation of the metabolic syndrome and diabetes.

Search for methods of therapeutic correction of adipokine secretion disorders, their influence on metabolism of separate cells and the organism on the whole as well as development of new approaches to correction of disorders in cell sensitivity to insulin are extremely topical nowadays. Systematization and consolidation of accumulated data allow to determine the strategies of further research more accurately; as a result, we have attempted to summarize and analyze the accumulated data on the role of adipose tissue in oxidative stress development.

On the basis of literature data and the results of the personal investigations, the role of adipose tissue in forming oxidative stress in diabetes has been analyzed in the article. Brief description of adipose tissue was given as a secretory organ regulating metabolic processes in adipocytes and influencing functions of various organs and systems of the body. Mechanisms of disorder in insulin secretion as well as development of insulin resistance in type I diabetes were described along with the contribution of lipolysis in adipose tissue to these processes.

KEY WORDS: diabetes mellitus, adipocyte, lipolysis, insulin, oxidative stress, oxidative modification of proteins, lipid peroxidation..

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 32–39

References

1. Sunstov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. *Diabetes Mellitus*, 2011, no. 1, pp. 15–18 (in Russian).
2. Dubinina Ye.Ye. Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects. St. Petersburg, Medical Press Publ., 2006. 400 p. (in Russian).
3. Lushchak V.I. *Biochemistry*, 2007, vol. 72, no. 8, pp. 995–1015 (in Russian).
4. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. *Oxidative stress: Pathological conditions and diseases*. Novosibirsk, ART Publ., 2008. 284 p. (in Russian).
5. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Clin. Invest.*, 2004, Dec., vol. 114, no. 12, pp. 1752–1761. doi: 10.1172/JCI200421625.
6. Ivanov V.V., Shakhristova Ye.V., Stepovaya Ye.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2011, vol. 151, no. 3, pp. 314–317 (in Russian).
7. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignat'eva Ye.V. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*, 2006, vol. 120, no. 2, pp. 29–42 (in Russian).
8. Yu Yi-H., Ginsberg H.N. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. *Circulation Research.*, 2005, May, vol. 6, pp. 1042–1052. Epub. 2005. Jan. 13.
9. Gale S.M., Gastracane V.D., Mantzoros C.S. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J. Nutr.*, 2004, Feb., vol. 134, no. 2, pp. 295–298. Epub. 2003. Oct. 14.
10. Jequier F. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002, Jun., vol. 967, no. 6778, pp. 379–388. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04293.x. Epub. 2006. Jan. 24.
11. Frübeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F.J., Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, Jun., vol. 280, no. 6, pp. E827–E847.
12. Shvarts V. *Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no. 1, pp. 38–44 (in Russian).
13. Festa M., Ricciardelli G., Mele G., Pietropaolo C., Ruffo A., Colonna A. Overexpression of H ferritin and up-regulation of iron regulatory protein genes during differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2000, Nov., vol. 275, no. 47, pp. 36708–36712. doi: 10.1074/jbc.M004988200. Epub. 2000. Sep. 7.
14. Fardoun R.Z. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2007, Apr., vol. 29, no. 3, pp. 135–148. doi: 10.1080/10641960701361601.
15. Davi G., Falco A., Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal*, 2005, Jan-Feb., vol. 7, no. 1–2, pp. 256–268. doi: 10.1089/ars.2005.7.256. Epub. 2004. Dec. 22.
16. Brownlee M. The pathophysiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, Jun., vol. 54, pp. 1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.

17. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.*, 2010, Oct., vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. Epub. 2010. Sep. 10.
18. Bloch-Damti A., Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2005, Nov/Dec., vol. 7, no. 11–12, pp. 1553–1567. doi: 10.1089/ars.2005.7.1553. Epub. 2005. Dec. 15.
19. Rains J.L., Jain S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, Mar., vol. 50, no. 5, pp. 567–575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006. Epub. 2010. Dec. 13.
20. Eriksson J.W. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett.*, 2007, Jul., vol. 581, no. 19, pp. 3734–3742. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2007.06.044>.
21. Ivanov V.V., Stennikova M.P., Fyodorova T.S. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2005, vol. 4, suppl. 1, pp. 1189–1211 (in Russian).
22. Ivanov V.V., Lusta I.V., Satrikhina T.N., Udintsev N.A. *Problems of Endocrinology*, 1990, vol. 6, no. 2, pp. 77–80 (in Russian).
23. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetology*, 2008, Feb., vol. 51, no. 2, pp. 216–226. Epub. 2007. Dec. 18.
24. Wang G., Wang J., Ma H., Khan M.F. Increased nitration and carbonylation of proteins in MRL^{+/+} mice exposed to trichloroethene: potential role of protein oxidation in autoimmunity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009, Jun., vol. 237, no. 2, pp. 188–195. doi: 10.1016/j.taap.2009.03.010. Epub. 2009. Mar. 28.
25. Ivanov V.V., Shakhristova Ye.V., Stepovaya Ye.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 44–47 (in Russian).
26. Shakhristova Ye.V., Stepovaya Ye.A., Ivanov V.V., Nosareva O.L., Dzuman A.N., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. *Molecular Medicine*, 2014, no. 1, pp. 44–47 (in Russian).
27. Ivanov V.V., Shakhristova Ye.V., Stepovaya Ye.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2010, vol. 30, no. 6, pp. 101–104 (in Russian).
28. Kulinsky V.I., Kolesnichenko L.S. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2009, vol. 55, no. 3, pp. 255–277 (in Russian).
29. Gilge J.L., Fisher M., Chai Y.C. The effect of oxidant and the non-oxidant alteration of cellular thiol concentration on the formation of protein mixed-disulfides in HEK 293 cells. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 12, pp. 4015. doi: 10.1371/journal.pone.0004015. Epub. 2008. Dec. 24.
30. Ivanov V.V., Vasenyova I.V., Udintsev N.A. *Problems of Endocrinology*, 1984, vol. 30, no. 1, pp. 70–73 (in Russian).
31. Sizochevsky A.V., Lusta I.V., Trofimov A.V., Ivanov V.V. *Problems of Endocrinology*, 1994, vol. 40, no. 3, pp. 39–41 (in Russian).
32. Morimoto C., Kiyama A., Kameda K., Ninomiya H., Tsujita T., Okuda H. Mechanism of the stimulatory action of okadaic acid on lipolysis in rat fat cells. *Lipid. Res.*, 1998, Feb., vol. 41, pp. 199–204. Epub. 1999. Sep. 30.
33. Shakhristova Ye.V., Ivanov V.V., Stepovaya Ye.A., Novitsky V.V. Influence of superoxide anion radical and glutathione on lipolysis in adipocytes of rats at oxidative stress induced by alloxan. *Siberian Journal of Science*, 2012, no. 4(5), pp. 258–266. Available at: <http://sjs.tpu.ru/journal/article/view/458> (accessed 4 February 2014) (in Russian).
34. Bashan N., Kovsan J., Kachko I., Ovadia H., Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol. Rev.*, 2009, Jan., vol. 89, no. 1, pp. 27–71. doi: 10.1152/physrev.00014.2008.
35. Rudich A., Tirosh A., Potashnik R., Hemi R., Kanety H., Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 1998, Oct., vol. 47, no. 10, pp. 1562–1569. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1562.
36. Ribière C., Jaubert A.M., Sabourault D., Lacasa D., Giudicelli Y. Insulin stimulates nitric oxide production in rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, Feb., vol. 291, no. 2, pp. 394–399. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2002.6444>.
37. Gaudiot N., Ribière C., Jaubert A.M., Giudicelli Y. Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lipolysis through antioxidant-related effect. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2000, Nov., vol. 279, no. 5, pp. C1603–C1610.
38. Pilon G., Penformis P., Marette A. Nitric oxide production by adipocytes: a role in the pathogenesis of insulin resistance? *Horm. Metab. Res.*, 2000, Nov/Dec., vol. 32, no. 11–12, pp. 480–484. doi: 10.1055/s-2007-978674.
39. Ivanov V.V., Stennikova M.P., Pereboeva L.A., Udintsev N.A. *Ukrainian Biochemical Journal*, 1987, vol. 59, no. 2, pp. 57–61 (in Russian).
40. Ivanov V.V., Stennikova M.P. *Problems of Medical Chemistry*, 1993, vol. 39, no. 4, pp. 23–25 (in Russian).
41. Gao Z., Zhang X., Zuberi A., Hwang D., Quon M.J., Lefevre M., Ye J. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Endocrinol.*, 2004, Aug., vol. 18, no. 8, pp. 2024–2034. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2003-0383>. Epub. 2003. Oct. 01.
42. Szkudelski T., Szkudelska K., Nogowski L. Effects of adenosine A1 receptor antagonism on lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes. *Physiol. Res.*, 2009, Nov., vol. 58, no. 6, pp. 863–871. Epub. 2008. Dec. 17.
43. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., Rebelato E.L., Procopio J., Morgan D., Oliveira-Emilio H.C., Carpinelli A.R., Curi R. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J. Physiol.*, 2007, Aug., vol. 583, no. 1, pp. 9–24. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135871. Epub. 2007. Jun. 21.
44. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, Jan., vol. 46, no. 1, pp. 3–19. Epub. 2003. Jan. 11.
45. Klebanova E.M., Balabolkin M.I., Kreminskaja V.M. *Clinical Medicine*, 2007, vol. 85, no. 7, pp. 20–27 (in Russian).

Ivanov Vladimir V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Shakhristova Yevgeniya V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Stepovaya Yelena A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Nosareva Olga L., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Fyodorova Tatiyana S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ryazantseva Natalia V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Shakhristova Yevgeniya V.**, Ph. +7-903-913-0293; e-mail: shaxristova@yandex.ru