

***ВПЛИВ АДИПОЦИТОКІНІВ НА ДИСФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2***

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

<http://www.vnmed3.kharkiv.ua>

vnmed3@gmail.com

Резюме

У статті проаналізовані дані щодо впливу адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП). Отримані у результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α)) у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет типу 2 (ЦД2) і метаболічний синдром (МС) в цілому, а також висунути припущення про їх залучення у патофізіологічні процеси у ПЗ, особливо у механізми розвитку ХП.

Ключові слова: адипоцитокіни, дисфункція підшлункової залози, хронічний панкреатит, цукровий діабет типу 2, ожиріння, метаболічний синдром

Відомо, що жирова тканина представляє собою ендокринний орган, який складається з певних клітин – адипоцитів. Основна фізіологічна роль адипоцитокінів полягає у запасанні триацилгліцеридів у періоди надлишку надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують надходження. Адипоцити мають повний набір ферментів та регуляторних білків, які необхідні для виконання ліполізу та ліпогенезу *de novo*. В жировій тканині регулювання даних процесів знаходиться під безпосереднім впливом гормонів, цитокинів та інших факторів, котрі приймають участь в метаболізмі енергії [16].

За сучасними даними, в білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, а саме, лептин, ФНП- α [22], інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [50], інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [7] і відповідні розчинні рецептори. Біла жирова тканина також секретує важливі регулятори метаболізму ліпопротеїнів, такі як ліпопротеїніпаза, аполіпопротеїн Е та білок-переносник ефіру холестерину. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також можна назвати ангіотензиноген, ангіотензин-ІІ, інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), адипонектин, апелін. В дослідженнях на крисах з білої жирової тканини була виділена синтетаза окису азоту (NOS), що вказує на те, що адипоцити є потенційним джерелом NO [36]. В літературі була опублікована інформація, що NO приймає участь в ліполізі як щурів, так і у людини [3].

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність низки ферментів вища у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція РАІ-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, вище співвідношення андрогенів/естрогенів, більша активність 17-гідроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає порівняно з вісцеральним жиром продукція адипонектину та лептину, вища активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білку резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано з розвитком ІР м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відеомікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційований із вісцеральним типом ожирінням та збіднінням мікроциркуляторного русла [29].

Таким чином, біла жирова тканина знаходиться в центрі системи аутокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують

декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як МС, ЦД2. Так, адипоцитокіни можуть служити сполучною ланкою, через яку ожиріння та ІР стає фактором ризику ЦД2. Припускають, що періартеріальна та періартеріолярна жирова тканина може мати тіж самі властивості, що й вісцеральний жир та відігравати роль у розвитку судинних ускладнень та ІР [49].

Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД2 підтверджується багатьма дослідженнями. Особливо наочно цей зв'язок демонструє 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД2 у чоловіків з індексом маси тіла більше 30 кг/м³ [45]. Приблизно 80% хворих на ЦД2 мають ожиріння [45]. Особливе значення у розвитку цих патологій надається метаболічним розладам. В тому числі виділяється роль активації ліполізу в адипоцитах вісцерального жиру, що сприяє підвищеній продукції вільних жирних кіслот (ВЖК), які надходять через систему воротної вени в печінку та викликають її стеатоз.

В сучасній літературі описується феномен запалення жирової тканини (ЗЖТ), як одна із ланок патогенезу ЦД2. Цей феномен реалізується за трьома напрямками: порушення секреції адипокинів; метаболічні порушення, індуковані ЗЖТ; власне запальна реакція, особливо на внутрішньоклітинному рівні. Дослідження останніх років показали роль ЗЖТ в розвитку дисфункції β -клітин підшлункової залози (ПЗ) та зниження секреції інсуліну. Один із механізмів полягає в експозиції підвищеної концентрації глюкози або ВЖК, або їх поєднання [8], які здійснюють токсичний вплив на β -клітини ПЗ. Вплив гіперглікемії та гіперліпідемії активує у β -клітинах оксидативний стрес [28]. Особливістю β -клітин є низька продукція антиоксидантних ензимів [17, 38]. Наслідком цього є накопичення в β -клітинах реактивних форм кисню, активуючих внутрішньоклітинну запальну кіназу (JNK). Остання стимулює фосфорилування серину в молекулі субстрату інсулінового рецептору-1 (IRS-1), що інгібує індуковану глюкозою секрецію інсуліну β -клітинами. Інгібування JNK у мишей з

моделю ЦД2 відновлює функцію β -клітин, зменшує ІР та поліпшує толерантність до глюкози [8]. Активація JNK розглядається як важливий механізм, який приводить до дисфункції β -клітин при ЦД2 [24, 26].

Іншим механізмом порушення функціональної діяльності β -клітин ПЗ може бути накопичення в них ліпідів, що спостерігається при підвищенні рівня ВЖК у хворих на ЦД2 [43].

Жирова тканина виявляється також локусом запалення, де виникає активація toll-like рецепторів (TLR) ліпополісахаридами, зростає продукція прозапальних цитокінів, що є однією з патогенетичних ланок розвитку ЦД2, серцево-судинної патології [1].

Жирова тканина секретує багато регуляторних субстанцій, які модулюють метаболічні та імунні процеси локально в самій жировій тканині, в інших органах та рівні всього організму. ЗЖТ супроводжується підвищенням секреції лептину, резистину, адипсину, апеліну, оментину, васпіну, компонентів ренин-ангіотензинової системи, таких прозапальних цитокінів, як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, а також хемокинів. Адипокіни володіють різноманітними біологічними ефектами та впливають на виразність процесів в багатьох органах безпосередньо або через нейроендокринні механізми, шляхом взаємодії з гормонами гіпофізу, інсуліном, катехоламінами [2].

Відомо більш 50 адипокінів. Вони гетерогенні за структурою та функціями [2]. Маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, коагуляції, імунітету, ангіогенезу, утворення кісткової тканини, пухлинного росту та інші [2].

Останнім часом велику увагу приділяють нещодавно відкритому адипокіну апеліну та G-білковому рецептору апеліну (APJ) (organ G protein-coupled receptor), що був відкритий у 1993 р. O'Dowd B.F. та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APJ є 377-м амінокислотним 7-м трансмембранним доменом G-протеїнового рецептора, ген якого локалізується в 11-й хромосомі. APJ людини гомологічний із таким же у

щурів на 74 % [12]. У 1998 р. апелін був ідентифікований Tatemoto K. та колегами [31]. Апелін синтезується з препропептиду, який складається з 77 амінокислот та сигнальної частини в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із C-термінального 77-амінокислотного препроапеліну. Після транслокації в саркоплазматичному ретикулуму та від'єднання сигнального протеїну із пропротеїну, що містить 55 амінокислотних залишків (проапелін-55), утворюються декілька активних ферментів: апелін-36 (пептид, що містить 36 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 42–77), апелін-17 (пептид, що містить 17 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 61–77) та апелін-13 (пептид, що містить 13 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 65–77) [31, 32]. Фрагменти із 36, 17, 13 амінокислотних залишків, що містять N-термінальний піроглутаматний апелін-13 (Pyr 1 — апелін-13), мають біологічну активність *in vivo*, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із C-термінальної частини може також активувати рецептор [27].

Boucher J.A. і співавт. продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині можна зіставити з рівнем активності в клітинах серця та нирок. Дещо нижча експресія встановлена у м'язових клітинах і в бурій жировій тканині. Апелін секретується переважно жировими клітинами на стадії їх дозрівання та в меншому ступені диференційованими адипоцитами, що підтверджено зростанням рівня адипокіну протягом процесу диференціації майже в 4 рази у недиференційованих преадипоцитах мишей лінії 3T3F442A [6].

Також апелін та його рецептор секретуються багатьма тканинами людини, включаючи шлунково-кишковий тракт, серце, головний мозок, легені, нирки, скелетну мускулатуру тощо. В дослідженнях було доведено, що апелін експресується в 4 рази більше в шлунку, ніж в 12-палії, тощій та ободовій кишках. Апелін, який секретується в просвіті шлунку, досягаючи

кишківника, стимулює холецистокінінову секрецію ПЗ та інгібує визволення інсуліну.

Встановлено, що апелін є ендogenousним лігандом APJ рецепторів, властивості якого подібні до ліганду рецептора ангіотензину II 1-го типу. Апелін на 54 % гомологічний рецептору ангіотензину II 1-го типу. Незважаючи на гомологічність, ангіотензин II не зв'язує APJ. Ангіотензинперетворюючий фермент — єдиний відомий ензим, здатний метаболізувати апелін. Він відщеплює один амінокислотний залишок від C-термінального апеліну-13 шляхом гідролізу [14]. На даний час невідомо чи може це інактивувати протеїн, адже дослідження апеліну-17 із видаленою частиною із C-терміналу показало здатність пептиду зв'язуватись із рецептором [34, 42].

Рецептори до апеліну виявлені в багатьох органах та тканинах, таких як серце, легені, нирки, шлунково-кишковий тракт, надниркові залози, артерії та вени, а також у кістковій тканині [44, 47, 51].

Отримано дані, що інсулін є одним із основних регулюючих факторів експресії генів та секреції апеліну. Апелін-36 інгібує глюкозостимульовану секрецію інсуліну у мишей як у природніх умовах, так і у дослідженнях в пробірці. Апелін діє як негативний сигнал зворотнього зв'язку пригнічення секреції інсуліну.

Схематично сигнальний шлях інсуліну та апеліну поданий на рисунку 2.

Продемонстровано, що апелін зв'язується з APJ та G-протеїновим рецептором, а APJ — із гетеротримерним G-протеїном Gi [31]. В експерименті показано, що коклюшний токсин (потужний інгібітор Gi) інгібує апелін-стимульоване поглинання глюкози й Akt (протеїнкіназа B) фосфорилування [48], що підтверджує залучення Gi-сигнального шляху до процесу апелінзалежного контролю поглинання глюкози клітинами. Видалення Gi з гепатоцитів і адипоцитів призводить до розвитку IP, у той час

як гіперекспресія Gi в гепатоцитах, адипоцитах і міоцитах призводить до підвищення чутливості до інсуліну [32, 33].

Встановлено, що інсулін безпосередньо регулює секрецію апеліну жировими клітинами мишей та людини. У хворих на ожиріння в крові підвищений як рівень інсуліну, так і апеліну, причому ці параметри суворо корелюють між собою. Порівняння чотирьох різних моделей ожиріння у мишей показало, що найбільша секреція апеліну та його рівень у плазмі крові спостерігався у випадку ожиріння, поєданого з гіперінсулінемією. Вплив ожиріння та інсулінемії на активність апеліну вивчався у чоловіків з ожирінням, які мали рівні глюкози та холестерину в межах норми. При цьому встановлено підвищення апеліну й інсуліну в плазмі крові. Також дослідження експресії апеліну в адипоцитах людини, що було культивовано з інсуліном, дозволило встановити підвищення активності апеліну в 6 разів порівняно з контролем. Підвищення секреції апеліну менше детерміновано такими чинниками, як маса жирової тканини або дієта з великим вмістом жирів. Секреція апеліну за фізіологічних умов підвищується при прийомі їжі, збагаченої вільними жирними кислотами та тригліцеридами [25, 27, 29, 30]. Високі рівні плазменного апеліну та підвищення експресії його жировою тканиною визначаються як у лабораторних тварин з ожирінням, гіперінсулінемією та гіперглікемією [5], так і у ліц з ожирінням та гіперінсулінемією і/або ЦД2 [30].

Можливо, розмір жирової клітини є ще одним параметром, що може впливати на рівень експресії апеліну в адипоцитах мишей. Фактично на моделі мишей із гіперінсулінемією та ожирінням виявлені гіпертрофічні адипоцити та підвищений рівень апеліну. У мишей, яким вводили стрептозотоцин, встановлено менший розмір адипоцитів й невелику експресію апеліну. Єдина модель мишей з ожирінням із відсутністю гіпертрофії адипоцитів була асоційована з нормальним рівнем інсуліну і апеліну [32].

Зв'язок активності апеліну з ІР підтверджено в лабораторних умовах декількома групами дослідників [6, 31]. Boucher et al. продемонстрували, що інсулін безпосередньо залучений до механізмів регуляції синтезу апеліну на моделі мишей *in vivo* та *in vitro*. Систематичне введення стрептозотоцину мишам призвело до значного підвищення рівня глюкози в плазмі крові, зниження інсуліну й апеліну [6]. Встановлено, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну. Виявлено вірогідну позитивну кореляцію адипоцитарної експресії транскрипції гена апеліну й рівня інсуліну у гризунів. Статистично значущого взаємозв'язку адипоцитарної експресії транскрипції гена апеліну й глюкози не виявлено. Показано, що апелін сприяє засвоєнню глюкози м'язовими клітинами [15], культивованими скелетними м'язами [47] та жировими клітинами [4]. Також встановлена наявність гіперінсулінемії та гіпоадипонектинемії, що підтверджує безпосередній вплив апеліну на сигнальний шлях інсуліну [46]. Введення апеліну мишам призводило до поліпшення чутливості до глюкози, що підтверджено глюкозотолерантним тестом [15, 21]. Це є свідченням того, що апелін має властивості покращувати чутливість до інсуліну, а експресія апеліну, що спостерігається при ІР, має компенсаторний характер.

Ефекти апеліну на поглинання глюкози були продемонстровані із залученням 5'АМФ-активууючої протеїнкінази (АМРК), яка є визнаним посередником в метаболічній реакції із внутрішньоклітинним АТФ [41]. Відомо, що апелін активує АМРК, а, відповідно, інгібування активності АМРК (фармакологічного, генетичного, молекулярного) призводить до нівелювання апелініндукованого поглинання глюкози за рахунок інгібування апелінзалежного протеїн-кіназного В альфа (Akt) фосфорилування [10, 15]. Тож доведено, що апелін стимулює активність Akt та фосфоінозитол-3-кіназу, які є компонентами сигнального шляху інсуліну [10, 15]. Апелін впливає на метаболізм глюкози через АМРК із залученням eNOS. Відомо, що апелін-стимульований транспорт глюкози в камболоподібному м'язі має залежність від активації АМРК [4]. Ці дані вказують на фізіологічну роль

апеліну в метаболізмі глюкози. Зважаючи на те, що шлях APJ-AMPK-eNOS є найбільш вивченим механізмом впливу апеліну на чутливість до інсуліну, існують також й інші можливі патогенетичні особливості.

Показано, що апелін інгібує активність нуклеарного фактору транскрипції (NF- κ B) шляхом взаємодії між APJ й рецептором ангіотензину II 1-го типу [35]. Пригнічення активності NF- κ B, у свою чергу, призводить до інгібування фактор некрозу пухлин - залежної IP. Дослідження ефектів апеліну на інсулінзалежне поглинання глюкози на моделі культивованих адипоцитів також підтвердило цю думку [50]. Зокрема, апелін призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6), реактивних форм кисню та MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1) [23, 29].

Активність апеліну вивчалася на моделі ЦД, відтвореного на моделях тварин. Було встановлено, що інтрацеребральне введення апеліну мишам призводить до поліпшення гомеостазу глюкози за допомогою NO-залежного шляху [10]. Ін'єкції апеліну-13 (400 пмоль/кг) протягом 10 тижнів значно знизили показники обтяження ендоплазматичної мережі ПЗ у мишей Акіта (модель ЦД 1-го типу), що призводило до змін острівцевого апарату ПЗ і збереження рівня інсуліну [10]. Цей важливий ефект апеліну-13 на моделі ЦД 1-го типу був опосередкований інгібуванням ферменту інозитол 1 та JNK шляху, припускається, що апелін впливає на механізми розвитку ендоплазматичного стресу та клітинного апоптозу [10].

Існує думка, що у хворих із метаболічним синдромом надмірний рівень апеліну на 80 % зумовлений активною продукцією останнього саме адипоцитами [47]. При цьому апелін забезпечує утилізацію глюкози тканинами за рахунок фосфорилування компонентів інсулінозалежного транспорту Akt-сигнальної системи [15]. У мишей із метаболічним синдромом апелін сприяв відновленню толерантності до глюкози й підвищенню рівня її утилізації [15].

Глюкозозалежна секреція інсуліну клітинами ПЗ знижується в присутності апеліну та має негативний зворотній зв'язок [19, 40].

В дослідженнях вивчалась експресія апеліну та APJ-рецепторів у ПЗ та вплив ендогенного апеліну на секрецію соку ПЗ. Внутрішньовенне введення апеліну викликало зниження об'єму панкреатичного соку, кількості білку та трипсину в ньому в залежності від дози апеліну. Також було виявлено зниження кровотоку в ПЗ. А, навпаки, інтрадуоденальне введення апеліну стимулювало панкреатичну секрецію. Фармакологічні блоки (атропін) та ваготомія призводили до відміни всіх ефектів апеліну. Тож апелін має вплив на екзокринну функцію ПЗ через складний механізм регулювання локального кровотоку, ефектів блукаючого нерву та холецистокінінової стимуляції ПЗ.

Секреція апеліну пригнічується при голодуванні та збільшується при наступному прийомі їжі. Введення інсуліну мишам лінії C57BL6/J після 24-годинного голодування призводило до підвищення рівня апеліну через 3–6 годин в ізольованих адипоцитах утричі. Інсулін підвищує транскрипцію гена апеліну в адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Більше того, потенційна активація рецепторів інсуліноподібного фактора росту-1 інсуліном може бути виключена із патогенетичної ланки, оскільки інсулін не має активності в недиференційованих адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Культивування преадипоцитарних клітин мишей з ожирінням лінії 3T3F442A за умов високих рівнів глюкози не призводило до суттєвого підвищення рівня mRNA апеліну [6].

Деякі автори розглядають систему «апелін-APJ» в якості основного медіатора оксидативного стресу в різних тканинах. Відмічено, що у нокаут-мишей з двома «відключеними» генами – геном рецептора APJ та геном аполіпопротеїну E, які знаходились на високохолестериновій дієті, атеросклеротичні зміни були значно меншими, ніж у нокаут-мишей з одним «відключеним» геном аполіпропротеїну E, що частково пояснюється зменшенням окисного стресу в судинній тканині [20]. В іншому дослідженні при призначенні щурам дієти з високим вмістом жирів відзначена пряма

кореляція між експресією апеліну в жировій тканині та оксидативним стресом в печінці [18, 39].

Апелін інгібує інсулінову відповідь на внутрішньовенне введення глюкози у мишей, які знаходились на високохолестериновій дієті. Мається інформація, що внутрішньовенне введення ін'єкцій апеліну у фізіологічних дозах призводило до зниження глікемії у мишей. Плазмові рівні апеліну позитивно корелюють з індексом маси тіла, причому його рівні в 4 рази більші у людей з ожирінням, ніж без нього [4].

Дослідження хворих на ожиріння з порушеною толерантністю до глюкози або ЦД2 також показали високі рівні апеліну в цих групах у зрівнянні з контрольною групою [27]. Показано, що апелін приймає участь у контролі визволення гормону гіпофізу, у водно-електролітній рівновазі, у регуляції серцево-судинної тонусу, знижуючи артеріальний тиск шляхом стимуляції NO-опосередкованої вазорелаксації.

Також апелін приймає участь у регуляції ангиогенезу, проліферації клітин різних типів та ембріональному розвитку[4].

Є дані що вказують на важливу роль апеліну у ліпідному обміні. Higuchi K. та інші показали, що тривале введення апеліну призводило до зниження рівня тригліцеридів та інших показників ліпідного гомеостазу у мишей на високохолестериновій дієті та з ожирінням [21].

Таким чином, підвищенні рівні апеліну можуть бути маркером ранньої стадії хвороби обміну речовин, які включаються як компенсаторні механізми затримки появи резистентності до інсуліну.

Маються дані, що існує тісний зв'язок між усвоєнням глюкози в кишківнику та секрецією апеліну безпосередньо ентероцитами. Мається на увазі глюкозо-стимульована секреція апеліну ентероцитами, що в свою чергу призводить до збільшення концентрації апеліну в просвіті 12-палої та тощої кишок та призводить до підвищення трансмурального транспорту глюкози з просвіту кишківника в кров за допомогою переносника – АМРК. Ці дані вказують на безпосередню участь апелінергічної системи у регулюванні

всмоктування глюкози в кішківнику, а в подальшому скелетними та жировими тканинами [15].

Можливо, саме апелін стане важливою ланкою в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, які, в свою чергу, призводять до розвитку найбільш актуальних проблем сучасної медицини: кардіоваскулярних захворювань, ІР, ожиріння, ХП. Результати досліджень дозволили прояснити деякі поєднуючі механізми розвитку ожиріння, ІР, ЦД2 та порушень функціонального стану ПЗ.

Також відмічена роль ФНП- α в розвитку ІР, ожиріння та ЦД2. Уявлення про значимість ФНП- α в регуляції енергетичного обміну зміцнилося після того, як у 1993 р. була описана його продукція жировими клітинами і здатність знижувати чутливість тканин до інсуліну. Ці експериментальні дані були пізніше багаторазово підтверджені. Цю гіпотезу доповнюють факти позитивної кореляції рівня ФНП- α в крові з ожирінням та ІР. Тривала експозиція з ФНП- α призводить до ІР як *in vitro* так і *in vivo*. Описано різні шляхи реалізації ефектів ФНП- α на клітинному рівні. По-перше, ФНП- α впливає на експресію генів у метаболічно активних органах - жировій тканині та печінці [34].

У жировій тканині ФНП- α пригнічує гени, залучені в процес засвоєння і депонування неестерифікованих жирних кислот і глюкози, і підвищує експресію генів, що беруть участь в транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу. В гепатоцитах ФНП- α пригнічує експресію генів, залучених до засвоєння і метаболізму глюкози, а також в оксидації жирних кислот, і крім того, підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу і жирних кислот [11, 13, 34]. По-друге, ФНП- α послаблює проведення інсулінового сигналу. Цей ефект обумовлений активацією серинкінази, що підвищує фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептору-1 і -2, знижує активність тирозинкінази рецептору інсуліну і веде до його деградації [13]. Крім того, ФНП- α послаблює дію інсуліну, опосередковано, шляхом

підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот в сироватці крові, що веде до ІР у багатьох тканинах [34].

На сьогодні починає переважати думка про те, що ФНП- α реалізує свій вплив переважно ауто-та паракринним шляхом. Фракція ФНП- α , пов'язана з клітинною мембранною, істотно підвищена при ожирінні і аутокринним шляхом викликає відомі порушення у функції адипоцитів [11]. Мабуть, ФНП- α , що секретується в жировій тканині адипоцитами і клітинами строми, реалізує свої ефекти переважно локально в місцях синтезу: знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і зростання адипоцитів. Отже, ФНП- α , що продукується в жировій тканині при ожирінні й схильності до розвитку ЦД 2 типу, є одним із основних чинників, який відповідає за формування як інсулінорезистентного синдрому, так і дисфункції β -клітин [9, 11].

В літературі описані механізми взаємозв'язків між апеліном та ФНП- α . Виявлено, що ФНП- α разом з інсуліном стимулюють секрецію апеліну та експресію APJ клітинами жирової тканини, за допомогою JNK, фосфотидилінозитол-3-кінази (PI3K) та мітоген-активована протеїнкіназа (MAPK). Це підтверджується наявністю лінійної кореляції між цими показниками.

Таким чином, накопичені на сьогодні дані свідчать, що адипоцитокіни відіграють різнобічну роль у регуляції метаболізму, від прийому їжі до утилізації нутрієнтів на молекулярному рівні. Порушення гормональної функції жирової тканини займають важливе місце, якщо не визначальне, у розвитку ІР та пов'язаних з нею МС і ЦД2. Дані про значення відхилень секреції адипокінів для розвитку ендотеліальних уражень розширюють проблему. Отримані в результаті узагальнення сучасної літератури дані дозволяють виявити роль деяких адипоцитокінів (апеліну, ФНП- α) у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як ІР, ЦД2 і МС в цілому, а також висунути припущення про їх залучення у патофізіологічні процеси в ПЗ, особливо у механізми розвитку ХП.

Продовження досліджень у цьому напрямку, поглиблене вивчення вуглеводного та ліпідного обмінів, а також вплив їх на ураження ПЗ у хворих на ЦД2 та МС, дасть змогу ретельніше підходити до лікування пацієнтів з досліджуваною патологією, а також виокремити найвагоміші чинники розвитку метаболічних порушень та поередити можливі ускладнення.

Перелік використаної літератури:

1. Ковалева О.Н. Предиабет — диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии / О.Н. Ковалева // Здоров'я України. — 2012. — 1. — С. 24–25.
2. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости.-2009.-№3.-с. 7-11.
3. Andersson K. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo / K. Andersson, N. Gaudiot, C. Ribiere et al. // Br. J. Pharmacol.- 1999.- Vol. 126.- P. 1639-1645.
4. Attane C. Apelin stimulated glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane et all // Journal of Molecular Endocrinology.-2011.-№46.-P.21-28.
5. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique «beneficial» adipokines upregulated in obesity? / J. Beltowski // Med. Sci. Monit.- 2006.-Vol.12.- P.112-119.
6. Boucher J.A. Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity / J. Boucher, B. Masri, D. le Daviaud et. al. // Endocrinology. — 2005. — 146(4). — P. 1764–1771.
7. Bruun J.M. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / J.M. Bruun, A.S. Lihn, A.K. Madan et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.- 2004.- Vol. 286.- P. E8-E13.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? / A. Ceriello // Diabetes.- 2005.- 54.- P.1-7.

9. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen, Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. - Vol.337. – P. 193–199.
10. Chen H. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of akita mice / H. Chen, C. Zheng, X. Zhang et al. // *Peptides.* — 2011. — 32(8). — P. 1634–1639.
11. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // *Cell Biochem. Funct.* – 2009. - Vol.27(7). - P. 407–416.
12. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // *JAMA.* — 2011. — 306(2). — P. 215.
13. De Alvaro C. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaBkinase in ap38 MARK-deppendent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // *J. Biol. Chem.* – 2004. - Vol.279. – P. 17070–17078.
14. Demydenko G. Apelin expression in patients with essential hypertension and prediabetes / Demydenko G., Kovalyova O. // 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection. — Milan (Italy), June 14–17, 2013. — P. 323.
15. Dray C. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice / C. Dray, C. Knauf, D. Daviaud et al. // *Cell. Metab.* — 2008. — Vol. 8. — P. 437–445.
16. Fruhberg G. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhberg, J. Gomes-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.*- 2001.- Vol. 280.- P. E827-E847.
17. Gao Z. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes / Z. Gao, X. Zhang, A. Zuberi et al. // *Mol. Endocrinol.*- 2004.-18(8).- P. 2024-2034.

18. Garcia-Diaz D. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers / D. Garcia-Diaz, J. Campion, F.I. Milagro et al. // *Mol. Cell. Biochem.*- 2007.-Vol.305.-P.87-94.
19. Guo L. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic β -cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B / L. Guo, Q. Li, W. Wang, P. Yu et al. // *Endocrine research.* — 2009. — 34. — P. 142–154;
20. Hashimoto T. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis / T. Hashimoto, M. Kihara, N. Imai et al. // *Am. J. Pathol.* -2007.-Vol.171.-P.1705-1712.
21. Higuchi K. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice / K. Higuchi, T. Masaki, K. Gotoh et al. // *Endocrinology.* — 2007. — 148(6). — P. 2690–2697.
22. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science.*- 1993.- Vol. 259.- P. 87-91.
23. Jia Y.X. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats / Y.X. Jia, C.S. Pan, J. Zhang et al. // *Regul. Pept.* — 2006. — 15(133(1–3)). — P. 147–154/
24. Kaneto H. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression / H. Kaneto, G. Xu, N. Fujii et al. // *J. Biol. Chem.*- 2002.- 277.- P. 30010-30018.
25. Kleinz M.J. Emerging roles of apelin in biology and medicine / M.J. Kleinz, A.P. Davenport // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — 107(2). — P. 198–211;
26. Lamb R.E. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function / R.E. Lamb, B.J. Goldstein // *Int. J. Clin. Pract.*- 2008.- 62.- P. 1087-1095.

27. Langelaan D.N. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D.N. Langelaan, E.M. Bebbington, T. Reddy, J.K. Rainey // *Biochemistry*. — 2009. — 48. — P. 537–48.
28. Laybutt D.R. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to β -cell survival during chronic hyperglycemia / D.R. Laybutt, H. Kaneto, W. Hasenkamp et al. // *Diabetes*.- 2002.- 51.- P. 413-423.
29. Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — 296(5). — P. 1329–1335.
30. Li L. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects / L. Li, G. Yang, Q. Li et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2006. — 114. — P. 544–548.
31. Margathe J.-F. Structure–Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists // J.-F. Margathe X. Iturrioz, R. Alvear-Perez, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — 57(7). — P. 2908–2919.
32. Mesmin C. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry / C. Mesmin, F. Fenaille, F. Becher et al. // *J. Proteome Res.* — 2011. — 10(11). — P. 5222–5231.
33. Mesmin C. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma / C. Mesmin, M. Dubois, F. Becher et al. // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* — 2010. — Vol. 24 (19). — P. 2875–2884.
34. O’Shea M. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat / M. O’Shea, M.J. Hansen, K. Tatamoto, M.J. Morris // *Nutr. Neurosci.* — 2003. — 6(3). — P. 163–167.

35. Ouchi N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J.L. Parker, J.J. Lugus, K. Walsh // *Nat. Reviews. Immunology*. — 2011. — 11. — P. 85–97.
36. Ribiere C. White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production / C. Ribiere, A.M. Jaubert, N. Gaudiot et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1996.- Vol. 222.- P. 706-712.
37. Ruan H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis faktor / H. Ruan, H.F. Lodisch // *Cytokine Growth Faktor Rew.* – 2003. - Vol.14. - 447 – 455.
38. Seghrouchni I. Oxidative stress parameters in type 1, type 2 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency / I. Seghrouchni, J. Draï, E. Bannier, et al. // *Clin Chem Acta.*- 2002.- 321.- P. 89-96.
39. Sohede Winzell The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice / Winzell Sohede, Caroline Magnusson, Bo Ahren // *Regul. Pept.*-2005.-Vol. 131.-P.12-17.
40. Soriguer F. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / F. Soriguer, L. Garrido-Sanchez, S. Garcia-Serrano et al. // *Obesity Surgery*. — 2009. — 19 (11). — P. 1574–1580.
41. Steinberg G.R. AMPK in Health and Disease / G.R. Steinberg, B.E. Kemp // *Physiol. Rev.* — 2009. — 89(3). — P. 1025–1078.
42. Than A. Apelin Attenuates Oxidative Stress in Human adipocytes / A. Than, X. Zhang, M. Khee-ShingLeow // *Biol. Chem.* — 2014. — 289. — P. 3763–3774.
43. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(Suppl. 4): S28-32
44. Wang G. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract / G. Wang, R. Kundu, S. Han et al. // *Regul. Pept.* — 2009. — 158(1–3). — P. 32–39.

45. Weinstein A.R. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women / A.R. Weinstein, H.D. Sesso, I.M. Lee et al.// JAMA.- 2004.- 292.- P.1188-1194.
46. Xu Shiming Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / Shiming Xu, Philip S. Tsao, Patrick Yue // J. Diabetes.-2011.- Vol.3 (3).- P. 225-231.
47. Yue P. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms / P. Yue, H. Jin, S. Xu et al. // Endocrinology. — 2011. — 152(1). — P. 59–68;
48. Yue P. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2009. — 298. — P. 59–67
49. Yudkin J.S. Vasocrine signaling from perivascular fat: mechanism linking insulin resistance to vascular disease / J.S. Yudkin, E. Eringa, C.D. Stehouwer // Lancet.- 2005.- Vol. 365.- P.1817-1820
50. Yudkin J.S. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J.S. Yudkin, M. Kumari, S.E. Humphries, V. Mohammed-Ali // Atherosclerosis.-2000.-Vol. 148.-P.209-214.
51. Zhu S. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // Mol. Cell Biochem. — 2011. — 353(1–2). — P. 305–313.

Влияние адипоцитокинов на дисфункцию поджелудочной железы при сахарном диабете типа 2

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Резюме

В статье проанализированы данные о влиянии адипоцитокинов на дисфункцию поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Данные, полученные в результате обобщения современной литературы позволяют выявить роль этих адипоцитокинов (апелина, фактора некроза опухоли- α) в

развитии заболеваний, связанных с ожирением, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2 и метаболический синдром, а также высказать предположения об их вовлечении в патофизиологические процессы в поджелудочной железе, особенно в механизмах развития хронического панкреатита.

Ключевые слова: адипоцитокينات, дисфункция поджелудочной железы, хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, метаболический синдром

Influence of adipocytokines on the dysfunction of the pancreas in type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

Summary

The article analyzes data on the impact adipocytokines on the dysfunction of the pancreas in chronic pancreatitis. The data of the resulting of contemporary literature allows to identify the role of some adipocytokines (apelin, TNF- α) in the development of diseases associated with obesity such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in general, and to speculation about their involvement in pathophysiological processes in the pancreas, especially in the mechanisms of the chronic pancreatitis.

Key words: adipocytokines, the dysfunction of the pancreas, chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome