

РОЛЬ АМРК И МТОР В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ДИАБЕТА 2 ТИПА. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА (обзор литературы)*

Пушкарев В. М., Соколова Л. К., Пушкарев В. В., Тронько Н. Д.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев
pushkarev.vv@gmail.com

За прошедшее столетие человечество получило три эволюционно новые угрозы — сердечнососудистые заболевания, диабет и онкологические заболевания. И именно ожирение стало движущей силой этих тенденций. Только с 1980 по 2008 год, число людей с избыточным весом во всем мире удвоилось и составило более полумиллиарда людей, впервые в истории превысив количество лиц с недостаточным весом и обеспечив связанную с ожирением смертность до 3 млн в год [1]. Причиной болезней, возникающих в результате ожирения, является низкоуровневое хроническое воспаление. В обзоре анализируются клеточные и молекулярные связи между хроническим воспалением низкой интенсивности и вызванных им резистентности к инсулину (ИР), диабета 2 типа (СД2), а также методы лечения этих заболеваний.

ПРОЦЕСС ВОСПАЛЕНИЯ

Острое воспаление является реакцией организма на инфекцию или повреждение тканей и требует как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Воспаление состоит из провоспалительной фазы,

фазы адаптации и фазы завершения [2, 3]. Незавершенное, хроническое воспаление является основной причиной патогенеза таких заболеваний как диабет и онкология. В воспалительном процессе участвуют тучные клетки, моноциты/макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы, дендритные клетки (DC), В- и Т-лимфоциты [3, 4]. Ключевым событием при воспалении является мобилизация нейтрофилов, миграция и активация которых направляется хемоаттрактантами. Макрофаги, тучные клетки и лейкоциты контролируют активацию нейтрофилов с помощью секреции цитокинов, хемокинов и лейкотриена В4 (LTB4) [4]. Признаком тяжелого воспалительного процесса является инфильтрация макрофагов. Функция последних связана с секрецией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF), хемокинов, оксида азота (NO) и экспрессией iNOS, которые контролируются NF-κB [5, 6]. Важным фактором в процессе воспаления является хемокин MCP-1/CCL2, который продуцируют фибробласты, клетки эндотелия и макрофаги. Этот белок участвует в мобилизации и активации Т-лимфоцитов, тучных клеток и базофилов. MCP-1 и другие хемокины,

* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 10.06.2016.

такие как RANTES/CCL5 и воспалительный белок макрофагов MIP-1 α /CCL3, играют центральную роль в процессах воспаления [7]. С воспалением связано и усиление экспрессии гена COX-2 [8, 9], которая обеспечивает синтез простагландина PGE₂, — модулятора воспаления [8, 10]. Другими медиаторами воспаления являются лейкотриены, которые производятся 5-липоксигеназным комплексом [11]. Участие NF- κ B в транскрипции провоспалительных генов, таких как IL-1, IL-8, COX-2, iNOS, нескольких хемокинов и MCP-1, соответствует важной роли этого фактора в регулировании воспалительной реакции.

Для завершения воспалительного процесса существуют специальные механизмы, в которые часто вовлечены факторы, формирующие воспаление. Так, COX-2, которая выполняет провоспалительные функции, связанные с образованием простагландина PGE₂, характеризуется и противовоспалительным действием из-за образования простагландина 15d-PGJ₂ — лиганда ядерных рецепторов PPAR γ [12] и одного из важнейших противовоспалительных факторов. Макрофаги также способствуют свертыванию воспаления, вырабатывая ингибитор рецептора IL-1, ростовые факторы TGF β , VEGF, IGF-1, и секретируя противовоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 [9]. Противовоспалительными медиаторами являются глюкокортикоиды, которые подавляют NF- κ B и индуцируют экспрессию аннексина-1 и липокортина-1, тормозящих образование PGE₂, и липоксинов, подавляющих хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и способствующих утилизации макрофагами мертвых клеток [2]. Участвует в торможении воспаления и NO, благодаря подавлению продукции цитокинов [4].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ

Резистентность к инсулину (ИР), характеризуется следующими признаками: гиперинсулинемия и гипогликемия натощак, повышенное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), гипергликемия после приема пищи, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение толе-

рантности к инсулину, снижение скорости инфузии глюкозы, увеличение продукции глюкозы в печени, потерю I фазы секреции инсулина, гипoadипонектимия и увеличение количества маркеров воспаления в плазме.

ИР является основной причиной СД2 и часто развивается задолго до болезни. В основе механизмов возникновения ИР лежат несколько факторов. К ним относятся ожирение, хроническое воспаление низкой интенсивности, дисфункция митохондрий; гиперинсулинемия, липотоксичность, гиперлипидемия, генетическая предрасположенность, стресс эндоплазматической сети (ER), старение, окислительный стресс (образование ROS), ожирение печени, гипоксия, липодистрофия, беременность. Многие из этих факторов связаны с ожирением — основным фактором риска в развитии ИР [13].

Связь между избытком питательных веществ и воспалением коренится в их химической природе. Это биоэнергетические молекулы, способные участвовать в потенциально опасных для клеток энергоемких реакциях. В клетках развились защитные системы, для секвестрации и ограничения воздействия этих молекул, в том числе — эндоплазматическая сеть, которая контролирует поступление питательных веществ. Если количество нутриентов превышает возможности ER, в клетках возникает ER-стресс, приводящий к апоптозу. Для утилизации апоптотических клеток развивается воспалительная реакция. Клетки, поврежденные избытком питательных веществ, удаляются, ограничивая вызванные нутриентами повреждения тканей и защищая организм в целом. Избыток питательных веществ в том числе — свободных жирных кислот, глюкозы, и их метаболитов, таких как диацилглицерин (DAG), церамиды и AGE (advanced glycation endproducts), инициирует опосредованное лейкоцитами воспаление: свободные жирные кислоты являются лигандами для TLR, которые экспрессируются на иммунных клетках и вызывают воспалительные реакции, в то время как AGE связываются с рецепторами лейкоцитов — RAGE с тем же эффектом. Лиганды TLR и RAGE являются молекулярным мостиком, непосредственно связывающим метаболизм

и воспаление [14]. Жировая ткань, защищая другие ткани, выступает в качестве буферной емкости для питательных веществ, сохраняя избыточные нутриенты в адипоцитах в форме липидов. В случае гипертрофии адипоцитов при избыточной массе тела и ожирении, развивается ER-стресс и для утилизации апоптотических адипоцитов в ткань рекрутируются лейкоциты. Преобладают в формирующемся инфильтрате жировой ткани макрофаги, но также присутствуют Т-клетки, В-клетки, NK и другие подтипы иммунных клеток. На начальных стадиях ожирения, избыток питательных веществ, ER-стресс и воспаление ограничиваются жировой тканью. При прогрессирующем ожирении, емкость адипоцитов оказывается превышенной и избыток питательных веществ и метаболитов выходит в системный кровоток. Индуцированный питательными веществами и метаболитами клеточный стресс распространяется за пределы жировой ткани, инициируя низкоуровневый воспалительный процесс в метаболических тканях [14].

Помимо развития воспалительного процесса, избыток нутриентов формирует в организме состояние клеточного и системного анаболизма, характеризующегося повышенной экспрессией многих факторов роста, таких как инсулин, IGF-1, адипокинов, стероидных гормонов и гормонов пищеварительной системы. Инсулин играет доминирующую роль в развитии анаболического состояния при ожирении. Поскольку буферная емкость жировой ткани перегружена, свободные жирные кислоты переходят в плазму крови. В периферических тканях, особенно в скелетных мышцах и печени, происходит смещение в производстве энергии от утилизации глюкозы к окислению жирных кислот, снижение экспрессии рецепторов инсулина, транспортеров глюкозы, сигнальных молекул инсулинового каскада и повышение экспрессии ферментов, участвующих в катаболизме жирных кислот. Сдвиг в энергетическом обмене приводит к системной гипергликемии, на которую β -клетки реагируют с компенсаторным увеличением секреции инсулина. Эта реакция β -клеток лежит в основе развития ИР

и периферической гиперинсулинемии — патогномичных признаков ожирения [15].

Первичные внутриклеточные дисфункции включают нарушение регуляции липидов (накопление DAG, насыщенных жирных кислот и церамидов), аномальные модификации клеточных белков, дисфункцию митохондрий/окислительный стресс, ER-стресс. Эктопическое депонирование липидов, нарушение внеклеточной модификации белков (гемоглобина A1c и AGE), и нарушение регуляции адипокинов представляют основные внешние клеточные дисфункции. На фоне постоянного дисбаланса между потреблением и расходом энергии, эти процессы усиливаются и в конечном итоге приводят к отмиранию адипоцитов, как это наблюдается в белой жировой ткани (WAT) при ожирении [1].

С ожирением связаны нарушения дыхательной функции митохондрий. Было показано, что длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты (FFA), такие как пальмитат (C16:0), уровни которых в циркулирующей крови повышаются при ожирении, способствуют ИР и метаболическим нарушениям, так как они в основном деградируют путем β -окисления в митохондриях [16]. При этом снижается активность и экспрессия карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (CPT-1) — фермента лимитирующего скорость поступления жирных кислот в митохондрии, а также компонентов ЦТК и цепи переноса электронов с подавлением синтеза АТФ [17]. Показано, что в результате липидной инфузии или диеты с высоким содержанием жиров (HFD) в организме человека и грызунов снижается синтез АТФ, потребление кислорода и способность к окислительному фосфорилированию. Кроме того, FFA снижают уровень PPAR-коактиватора-1 (PGC-1), транскрипционного координатора биогенеза митохондрий [18]. Таким образом, снижение митохондриального окислительного потенциала может ограничивать утилизацию FFA, что приводит к накоплению липотоксических посредников, таких как церамиды и DAG, которые участвуют в патогенезе ИР [16].

Ожирение увеличивает выработку провоспалительных цитокинов, нарушающих

сигнальный путь инсулина. В состоянии ожирения, хемотактические сигналы, исходящие из воспаленной жировой ткани, печени и мышц приводят к инфильтрации моноцитов, поляризации провоспалительных макрофагов, воспалению тканей и ИР. В печени при ожирении активируются клетки Купфера и секретируют хемокины, которые вызывают накопление провоспалительных макрофагов печени, способствующих стеатозу и ИР. Инфильтрованные макрофаги участвуют в воспалении мышечной ткани и поджелудочной железы.

СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ АМПК

АМПК — гетеротример, состоящий из каталитической субъединицы (α) и 2-х регуляторных субъединиц (β и γ). Идентифицированы по 2 α и β , а также 3 γ изоформы субъединиц, которые могут формировать 12 комбинаций гетеротримеров и кодируются разными генами (PRKAA1, PRKAA2; PRKAB1, PRKAB2; PRKAG1, PRKAG2, PRKAG3). γ -субъединица содержит 4 домена β -синтазы цистатионина (CBS), которые образуют 4 потенциальных сайта, связывающих адениновые нуклеотиды. Структурные исследования показали, что γ -субъединица связывает 3 нуклеотида. Одна необмениваемая молекула АМР связывается с сайтом 4, а два дополнительные нуклеотидные сайта связывания (1 и 3) — обмениваемые [19, 20]. При энергетическом стрессе в клетке и повышении концентрации АМР происходит замена АТФ на АМР в обменяемых центрах, в результате чего происходит умеренная (в 2–5 раз) аллостерическая активация АМПК. Замещение АТФ также защищает фермент от дефосфорилирования 172 остатка фосфотреонина на α -субъединице, что приводит к еще большему (100–1000-кратному) увеличению активности. Предполагают, что замещение АТФ на АДФ, а не на АМР, обуславливает эту вторичную, усиленную активацию. (30) Кроме того, АДФ и АМР содействуют фосфорилированию треонина-172 [21], обеспечивая еще один потенциальный уровень регулирования. β -субъединица содержит модуль связывания углеводов (гликоген-связываю-

щий домен), который содержится в ряде ферментов, участвующих в углеводном обмене. Гликоген и сахара с разветвленной цепью ингибируют АМПК предположительно путем связывания с этим доменом. Интересно, что этот домен также участвует в механизме активации АМПК низкомолекулярными активаторами. Две протеинкиназы активируют АМПК путем фосфорилирования 172 треонина α -субъединицы — комплекс LKB1(STK 11)/MO25/STRAD (киназа печени B1/mouse protein 25/pseudokinase STE-related adaptor protein) в ответ на изменение энергетики клетки, и Ca^{2+} — кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа β (САМКК β), которая активируется увеличением внутриклеточного Ca^{2+} [22].

ДЕЙСТВИЕ АМПК

Фосфорилированием метаболических ферментов и факторов транскрипции АМПК включает катаболические процессы — поглощение глюкозы, жирных кислот и их превращение путем митохондриального окисления и гликолиза. Кроме того, АМПК тормозит анаболические процессы — синтез глюкозы, гликогена и липидов [23].

Действие АМПК в метаболических тканях можно суммировать следующим образом. АМПК активирует GLUT4-опосредованное поглощение глюкозы в мышцах путем фосфорилирования TBC1D1 (TBC1 domain family member 1). АМПК также повышает уровни экспрессии GLUT4 и его фактора транскрипции MEF-2 (myocyte enhancer factor 2). АМПК активирует поглощение жирных кислот с помощью транслокации транспортеров CD36 к плазматической мембране. АМПК активирует окисление жирных кислот фосфорилируя и инактивируя митохондриальную изоформу ACC2 (acetyl-CoA carboxylase), тем самым, снижая образование малонил-СоА — ингибитора поступления жирных кислот в митохондрии через систему CPT-1 [23]. АМПК ингибирует синтез жирных кислот непосредственно фосфорилируя и инактивируя цитозольную изоформу ACC1. АМПК ингибирует синтез триглицеридов и фосфолипидов, путем инактивации первого фермента, вовлеченного в их синтез — глице-

рин-3-фосфат-ацилтрансферазы. АМПК ингибирует синтез холестерина путем прямого фосфорилирования и инактивации HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) — фермента, определяющего скорость синтеза. АМПК фосфорилирует CRTC2 (cyclic AMP response element binding protein (CREB)-regulated transcription coactivator-2), который в результате связывает 14-3-3 белки, удерживающие его в цитоплазме. Это приводит к ингибированию в печени транскрипции генов, кодирующих ферменты глюконеогенеза — фосфоенолпируват-карбоксикиназу (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазу [23]. АМПК фосфорилирует SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1), предотвращая его протеолитический процессинг и транслокацию в ядро и, таким образом, ингибируя транскрипцию генов липогенеза, в том числе ACC1 и FAS [24]. Гены SCD1 (stearoyl-CoA desaturase) и FAS являются хорошо известными мишенями SREBP1.

Метавоспаление, среда хронического воспалительного процесса низкой интенсивности в метаболических тканях при избытке питательных веществ, является важным фактором, лежащим в основе развития ИР и СД2. Макрофаги являются основным источником воспалительных эффектов, способствующих ИР, предшествующей СД2 [25]. Окислительный метаболизм определяет воспалительный статус макрофагов и процессы, которые могут происходить перед ER-стрессом и образованием NLRP3-инфламмасом. АМПК находится на перекрестке метаболически-обусловленного воспаления макрофагов, контролирует метаболизм митохондрий и, следовательно, может определять воспалительный статус макрофагов. ER-стресс и активация инфламмасом вызываются aberrантной аккумуляцией внутриклеточных липидов и митохондриальных ROS. АМПК, с учетом ее центральной роли в контроле энергии клетки, имеет жизненно важное значение для регулирования митохондриального окислительного фосфорилирования [26]. Уменьшение энергетического заряда или увеличение концентрации кальция в клетке активируют АМПК, которая затем фосфо-

рилирует многочисленные метаболические ферменты, способствующие генерации АТР. В долгосрочной перспективе, активация АМПК усиливает эти эффекты с помощью фосфорилирования транскрипционных факторов и ко-активаторов, которые регулируют экспрессию генов [26]. Учитывая ее важную роль в качестве датчика энергии и варьирование энергетических потребностей макрофагов, неудивительно, что АМПК является существенным фактором управления воспалительным процессом [27]. Доказательства того, что АМПК может выступать в качестве ключевого регулятора метаболических путей, контролирующего воспаление, быстро накапливаются в последнее десятилетие. Активность АМПК снижается при действии $TNF\alpha$, эффект которого опосредуется усиленной экспрессией PP2C α — главной фосфатазы, подавляющей активность АМПК. Также активность АМПК в макрофагах понижают липополисахариды (LPS). Снижение активности АМПК является переключателем от метаболизма жирных кислот к аэробному гликолизу, индукция которого в макрофагах создает условия для биосинтеза пуринов, фосфолипидов мембран и продукции IL-1 β . О важной роли АМПК в регулировании воспаления свидетельствует тот факт, что макрофаги мышей с ожирением характеризуются пониженной активностью АМПК и более высокими уровнями воспаления [27]. Активность АМПК в подкожной и висцеральной жировой ткани людей с ожирением также заметно снижается. Эти исследования показывают взаимосвязь между активностью АМПК, воспалительными процессами в макрофагах и энергетическим метаболизмом. Следовательно, снижение активности АМПК связано с воспалением при метаболических заболеваниях и активация АМПК ассоциируется с противовоспалительными эффектами.

ЦИКЛ АМПК-SIRT1

Сиртуины — группа деацетилаз гистонов и других белков, которые регулируются изменениями клеточного окислительно-восстановительного состояния (соотношение $NAD^+/NADH$) и увеличением ко-

личества никотинамидфосфорибозил-трансферазы (NAMPT) — фермента, лимитирующего скорость синтеза NAD. SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1), наиболее изученный член этого семейства, реагирует на избыточное питание, голодание, изменения расхода энергии и физические упражнения, а также на адипонектин — примерно, так же как и AMPK, хотя и с несколько иной временной зависимостью [28]. SIRT1 может активировать AMPK деацетилированием LKB1, что способствует транслокации LKB1 из ядра в цитозоль, где она активируется и в свою очередь фосфорилирует и активирует AMPK [29]. AMPK также может активировать SIRT1 путем увеличения соотношения NAD/NADH или усиления экспрессии и активности NAMPT. Эти данные свидетельствуют о существовании цикла AMPK-SIRT1, который связывает энергию клетки с окислительно-восстановительным состоянием [28]. Кроме того, AMPK и сиртуины действуют на общие транскрипционные активаторы и коактиваторы, в том числе — важного митохондриального регулятора PGC1 α и факторы семейства FOXO. И, наконец, активаторы как AMPK, так и SIRT1 могут предотвратить развитие СД у экспериментальных животных [28].

MTOR

Серин/треониновая киназа mTOR (target of rapamycin) образует два различных сигнальных комплекса, mTOR комплекс 1 (mTORC1) и mTORC2, путем связывания нескольких белков. DEPTOR, mLST8 и комплекс Tti1/Tel2 содержатся в mTORC1 и mTORC2. RAPTOR и PRAS40 являются специфическими для mTORC1, а RICTOR, mSin1 и PROCTOR 1/2 — для mTORC2. Эти комплексы взаимодействуют с разными субстратами и иницируют различные сигнальные события, модулирующие клеточные функции. mTORC1 контролирует клеточные анаболические процессы, связывая их с наличием питательных веществ. В растущих, делящихся клетках, mTORC1 интегрирует различные стимулы и сигнальные сети, усиливая синтез белка,

липидов, нуклеотидов и блокируя катаболические процессы (аутофагия) на посттрансляционных и транскрипционных уровнях. В метаболических тканях, таких как печень, mTORC1 обеспечивает хранение питательных веществ. Опухолевый супрессор TSC (TSC1/2 — tuberous sclerosis) — важнейший негативный регулятор mTORC1 [30].

mTORC2 фосфорилирует и активирует Akt и другие киназы семейства AGC, контролируя клеточный метаболизм, выживание и организацию цитоскелета. Действия mTORC1, mTORC2 и Akt тесно переплетаются в некоторых контекстах. Так, в растущих и делящихся клетках Akt является активатором mTORC1, которая опосредует подавление путем обратной связи mTORC2 и Akt. Поэтому, mTORC1, mTORC2 и Akt составляют ключевую метаболическую сигнальную сеть, которая координирует многие процессы обмена веществ, лучше всего изученные в растущих, пролиферирующих клетках и метаболических тканях [31].

АМПК И МТОР

mTOR — цитоплазматическая киназа, которая регулирует рост клеток и обмен веществ в ответ на митогены (IGF-I, VEGF), питательные вещества (аминокислоты, глюкоза, жирные кислоты), гормоны, включая инсулин и цитокины [32, 33]. Нутриент-сенсорный сигнальный путь mTOR имеет важное значение для развития и роста молодого организма. После завершения роста, mTOR переключается на процессы клеточного и организменного старения. В частности, mTOR преобразует состояние покоя клетки в сенесценцию. Сенесцентные клетки являются гиперсекреторными, гиперфункциональными, провоспалительными и характеризуются устойчивостью к сигналам митогенов (в т.ч. — к инсулину) [34]. Постепенно эти клеточные гиперфункции приводят к возрастным заболеваниям, опосредованным mTOR, таким как СД2. Ингибитор mTOR — рапамицин замедляет старение и предотвращает болезни, связанные с возрастом. Важно подчеркнуть, что как высокие уровни глюкозы, так и инсулин активируют mTOR. При нормализации уровня глюкозы, инсулиновая терапия может

инактивировать mTOR. С другой стороны, сам по себе инсулин активирует mTOR путь, а гиперинсулинемия может привести к ИР [32, 35].

Активация АМПК, индуцированная метаболическим стрессом ингибирует синтез белка, в результате взаимодействия с mTORC1. АМПК ослабляет сигналинг mTORC1 путем фосфорилирования и активации TSC2 — негативного регулятора mTORC1. АМПК также непосредственно фосфорилирует RAPTOR, что определяет его связывание с белками 14-3-3 и подавлением активности mTORC1. АМПК в присутствии опухолевого супрессора LKB1 также тормозит клеточный цикл [23].

Избыток глюкозы и аминокислот с разветвленной цепью, таких как лейцин, приводят к ИР в скелетных мышцах. Оба фактора подавляют АМПК и активируют mTOR/p70S6 киназы. Ингибирование mTOR/p70S6K рапамицином предотвращает развитие ИР, но не влияет на активность АМПК. Напротив, активация АМПК α -липоевой кислотой и AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-d-ribofuranoside) приводит к фосфорилированию специфических молекул, снижающих как ИР, так и mTOR/p70S6K-сигналинг. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение экспрессии АМПК предшествует активации mTOR/p70S6K в опосредовании глюкозо- и лейцин-индуцированной ИР, хотя механизм индукции еще предстоит определить [36]. Глюкоза и лейцин снижают способность инсулина активировать Akt и стимулировать поглощение глюкозы или включение ее в гликоген. В случае лейцина, этот эффект был связан с активацией p70S6K, которая, в свою очередь, фосфорилирует остатки серина (S307, S635) в IRS1, нарушая трансдукцию сигналов инсулина. Эффект глюкозы связывают с фосфорилированием IRS активированными изоформами протеинкиназы С (PKC). Активация последних, связана с уменьшением активности АМПК, что приводит к нарушению окисления жирных кислот и повышением концентрации активатора PKC — DAG. Таким образом, глюкоза и лейцин инициируют ИР по различным механизмам, с общим ко-

нечным результатом — фосфорилированием IRS1 [36].

Гиперактивация mTOR вызывает ИР. Как упоминалось, mTOR активирует p70S6K, фосфорилирующую IRS1/2, что ведет к его деградации, нарушая передачу сигналов инсулина. Кроме того, mTOR вызывает ИР, действуя на GRB10 (growth factor receptor-bound protein 10) [37]. Таким образом, гиперактивность mTOR может индуцировать ИР двумя путями. Например, HFD у грызунов активирует каскад mTOR, что приводит к нарушению передачи сигналов инсулина и ИР [32]. Гиперинсулинемия сама по себе вызывает ИР, которую можно предотвратить с помощью рапамицина [35]. В организме человека повышение уровня аминокислот активирует mTOR/S6K1, что вызывает по механизму обратной связи ИР в скелетных мышцах [32]. Рапамицин угнетает активацию mTOR, предотвращая индуцированную нутриентами ИР в организме человека [38]. Кроме того, TNF и провоспалительные цитокины нарушают сигнальный путь инсулина путем активации mTOR. Питательные вещества активируют mTOR, диетическое ограничение калорийности ее инактивирует, поэтому низкокалорийная диета ослабляет ИР. Физическая активность ингибирует mTOR/S6K1-сигналинг в скелетных мышцах крыс, восстанавливая чувствительность к инсулину. Таким образом, устойчивая активация mTOR в печени, мышцах или жировой ткани проявляется как ИР [32].

Глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты активируют mTOR, вызывая гипертрофию β -клеток и усиление секреции инсулина. Первоначально гиперфункция β -клеток компенсирует ИР, предотвращая гипергликемию. Но, в конечном итоге, это приводит к недостаточности β -клеток, что зависит, в том числе, и от генетической предрасположенности [39]. У мышей с гиперактивацией mTOR, масса островков первоначально увеличена из-за гипертрофии β -клеток. Вначале mTOR стимулирует функцию β -клеток, затем хроническая гиперстимуляция mTOR вызывает в β -клетках устойчивость к IGF-1 и инсулину, способствуя гибели клеток [39].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА (МФ)

МФ (гидрохлорид 1,1-диметилбигуанида) — основной пероральный препарат, который используется в клинике для лечения пациентов с СД2 более 60 лет. Благодаря его эффективности и доступной цене, МФ принимают более чем 150 миллионов человек ежегодно. МФ снижает гипергликемию за счет подавления глюконеогенеза в печени, наряду с усилением трансдукции сигналов инсулина.

Тем не менее, механизм его действия остается недостаточно изученным, особенно в отношении участия АМРК в эффектах МФ [40].

Увеличение образования глюкозы печенью является основной причиной гипергликемии натощак у больных СД2. Сейчас известно, что действие МФ в основном связано с подавлением образования глюкозы в печени посредством активации пути ЛКВ-АМРК. МФ не активирует ЛКВ1 или АМРК непосредственно, так как препарат не оказывает влияния на фосфорилирование АМРК этой киназой в бесклеточной системе, и не влияет на ферментативную активность АМРК [41], но способен усилить активность АМРК путем стимуляции фосфорилирования α -субъединицы по остатку T172. Поскольку ЛКВ1 является конститутивно активной киназой, МФ оказывает влияние на формирование функционального гетеротримерного комплекса АМРК, усиливая фосфорилирование α -субъединицы. Полученные данные подтверждают связывание МФ с субъединицами АМРК, что приводит к ускорению сборки гетеротримерного комплекса АМРК, а также к аллостерическим изменениям, которые делает его более доступным для фосфорилирования вышестоящей киназой ЛКВ1 по остатку T172. Формирование комплекса АМРК также препятствует дефосфорилированию T172 α -субъединицы фосфатазой PP2C [41].

Комплекс I дыхательной цепи митохондрий (NADH-убихинон-оксидоредуктаза) является первым, встроенным в мембрану супермолекулярным комплексом, в цепи переноса электронов. Комплекс I также

передает четыре протона из матрицы в межмембранное пространство, генерируя высокий электронный градиент, являющийся источником энергии в синтезе АТР. Показано, что действие МФ связано с разрушением митохондриального комплекса I и уменьшением продукции АТР. Предполагается, что изменение соотношения АМР/АТР или АДФ/АТР, после ингибирования митохондриального комплекса, в первую очередь отвечает за эффект МФ, и что это происходит через АМРК-независимые механизмы [42]. Было также показано, что метформин повышает уровень АМР путем ингибирования АМР-деаминазы [43]. Кроме того, повышенный уровень АМР после лечения МФ приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению образования сАМР, что ведет к подавлению сигнального пути сАМР/РКА и, далее, глюконеогенеза [44]. Так как глюконеогенез процесс энергоемкий, в котором для синтеза одной молекулы глюкозы из лактата или пирувата необходимы 4 молекулы АТР и 2 молекулы GTP, уменьшение количества АТР в присутствии МФ снижает уровень глюконеогенеза. Однако ингибирование митохондриального комплекса I или активности АМР-деаминазы происходит при концентрациях МФ в гепатоцитах > 5 мМ [43]. Концентрации МФ, необходимые, чтобы изменить соотношение АМР-АДФ/АТР — не меньше 250 мкМ [42]. Поэтому, ингибирование митохондриального комплекса I вряд ли возможно при фармакологической концентрации МФ в крови (до 80 мкМ) и, следовательно, не связано с подавлением глюконеогенеза метформином.

Сообщалось также, что МФ подавляет синтез глюкозы в печени путем ингибирования ферментативной активности митохондриальной глицерин-3-фосфат-дегидрогеназы (mG3PDH), которая блокирует транспорт NADH из цитоплазмы в митохондрии [45]. Глицерофосфатный и малат-аспартатный челночный механизм позволяет цитоплазматической восстановленной форме NADH, генерируемой в результате гликолиза, перейти в митохондрии для продукции АТР и регенерации цитоплазматической NAD⁺. Ингибирование митохондрии

ального шаттла приводит к увеличению цитозольного и снижению митохондриального редокс-состояния, что может ухудшать превращение лактата с помощью лактатдегидрогеназы в пируват, что, в свою очередь, приводит к снижению глюконеогенеза и накоплению лактата. Последний эффект иногда наблюдается у животных и людей, получавших МФ, и может быть причиной молочнокислого ацидоза — одного из побочных эффектов МФ. Глюконеогенез из глицерина также может быть нарушен, так как преобразование глицерин-3-фосфата в дигидроксиацетонфосфат ферментом mG3PDH в митохондриях подавляется метформином. Возможно это новый механизм действия МФ, который может объяснить его способность ингибировать глюконеогенез и перепроизводство лактата.

Несмотря на то, что МФ снижает гипергликемию, главным образом, за счет подавления глюконеогенеза в печени, было установлено, что МФ также повышает чувствительность к инсулину — эффект усиливающий опосредованную инсулином супрессию продукции глюкозы в печени и утилизацию глюкозы в скелетных мышцах [40].

МФ может вызвать комплексный ответ на стресс (ISR) путем индукции митохондриального стресса. Так, МФ индуцировал экспрессию FGF21 через ось PERK-eIF-2a-ATF4 в гепатоцитах, связанную с торможением активности митохондриального комплекса I [46, 47]. МФ-индуцированные ISR и экспрессия FGF21 не зависят от AMPK. При гашении митохондриальных ROS ослабляется индукция FGF21, что подчеркивает роль митохондриального стресса или митохондриальных ROS в индукции ростового фактора. После терапии МФ в течение 6 месяцев, у пациентов с СД2 уровни FGF21 в сыворотке увеличивались, что свидетельствует о возможном участии фактора в улучшении метаболизма при введении большим лекарством [46, 47].

Не исключено, что подавление метформином продукции глюкозы в печени происходит частично через ось кишечник-мозг-печень [48]. Острый эффект МФ является AMPK-зависимым и включает активацию в энтероцитах протеинкиназой A GLP-1 [48].

При ожирении и HFD меняется состав микрофлоры кишечника и существенно увеличивается концентрация LPS в крови. Кроме того, даже однократное введение липидов грызунам или человеку резко увеличивает уровень LPS в сыворотке [49]. На мышинной модели LPS даже в низких дозах вызывает сходные с HFD гипергликемию натощак и устойчивость печени к инсулину. Эти данные свидетельствуют о том, что LPS кишечника являются критическим этиологическим фактором для развития ИР. Недавно было показано, что МФ модулирует состав микрофлоры кишечника у мышей на HFD и у больных диабетом, а также снижает уровень LPS в сыворотке. Кроме того, МФ может активировать AMPK в слизистой оболочке кишечника [48]. Ранее было показано, что HFD увеличивает проницаемость кишечника для LPS, и AMPK играет важную роль в поддержании целостности кишечного барьера [50]. Таким образом, МФ-опосредованная активация AMPK вероятно ограничивает выход LPS из кишечника. Печень является основным органом, ответственным за клиренс LPS. В клетках печени LPS связываются с мультирецепторным комплексом, состоящим из CD14, TLR4 и MD2 в липидных рафтах гепатоцитов, который инициирует активацию IRAK и, впоследствии, сигнального каскада NF-κB. Важность участия NF-κB в развитии ИР и СД2 была впервые установлена после того, как было показано, что противовоспалительный агент аспирин ингибирует NF-κB. Активация NF-κB способствует ИР [51], а инактивация этого пути защищает от развития ИР, как показано на мышах с нокаутированным (p50) NF-κB [52]. Кроме того, ингибирование пути NF-κB улучшало чувствительность к инсулину на модели db/db мышей [47]. Представляет интерес тот факт, что активация AMPK в присутствии AICAR, как и МФ-опосредованная активация AMPK, ингибирует каскад NF-κB [53]. Таким образом, ингибирование пути NF-κB путем стимуляции метформином активности AMPK приводит к улучшению передачи сигнала инсулина.

LPS индуцирует экспрессию PTEN, а МФ может подавлять экспрессию этой

фосфатазы в преадипоцитах ЗТЗ. Этот эффект МФ зависит от АМПК — РТЕН является ее регулятором, и путь АМПК-РТЕН играет важную роль в регуляции воспалительных процессов [54].

Инкретины — группа гормонов желудочно-кишечного тракта, которые увеличивают секрецию инсулина после приема пищи, и включают глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1) и желудочный ингибирующий пептид (РYY). Инкретины были введены в клиническую практику для достижения улучшенного гликемического контроля без увеличения веса. Эта терапия оказывает также положительное воздействие на массу и функцию β -клеток [47]. В частности, инкретин + МФ стало популярной терапевтической комбинацией. Исследование взаимосвязи между механизмами действия МФ и инкретина [55], было основано на данных, свидетельствующих о возрастании уровня GLP-1 в плазме у людей с ожирением и больных СД2, получавших МФ. Последний повышает в плазме уровень GLP-1, но не РYY, который локализуется вместе с GLP-1 в L-клетках кишечника. Повышенные уровни GLP-1 после лечения МФ не были связаны с торможением дипептидилпептидазы-4 (DPP4), которая разрушает инкретины, или индукции экспрессии генов проглюкагоновых пептидов. В основе механизма увеличения уровня GLP-1 в ответ на МФ, предполагается участие мускариновых рецепторов ацетилхолина. Показано также прямое действие МФ на экспрессию GLP-1 в линии L-клеток, опосредованное сигнальным каскадом Wnt [56]. Сообщалось, что МФ усиливает экспрессию рецептора GLP-1 в островковых клетках, которая зависела от PPAR α , но не от активации АМПК [55]. Эти результаты являются базисом для комбинированной терапии с использованием МФ и инкретинов или ингибиторов DPP4, которые увеличивают уровни инкретинов, так как индукция экспрессии рецептора GLP-1 метформином может иметь синергетический эффект с вводимыми инкретинами.

МФ может усиливать аутофагию, поскольку АМПК регулирует этот процесс путем прямого фосфорилирования ULK1

(UNC-51-like kinase) и Beclin 1, участвующих в инициации аутофагии [57]. Аутофагия представляет собой процесс внутриклеточной перегруппировки мембран с образованием аутофагосом со сдвоенными мембранами, заключающих цитоплазматические компоненты и органеллы, который ускоряется при недостатке питательных веществ [58]. Аутофагия имеет важное значение для снабжения клетки нутриентами в случае дефицита энергии, а также для функционирования митохондрий и ER. Поскольку митохондрии и ER играют важнейшую роль в физиологии β -клеток и чувствительности к инсулину, аутофагия оказывает существенное влияние на метаболизм организма в целом. Усиление аутофагии улучшает профиль обмена веществ при метаболическом стрессе [59, 60], что может быть связано с ослаблением низкоуровневого воспаления ткани, связанного с ожирением. Защита панкреатических β -клеток от апоптоза в присутствии МФ связана с активацией аутофагии [61]. МФ ускоряет утилизацию накопленных в результате аутофагии вакуолей в β -клетках. Также МФ усиливает аутофагию в сердечной ткани, способствуя диссоциации комплекса Bcl-2-Beclin 1 путем активации АМПК в животных моделях диабетической кардиомиопатии [62]. Сообщается также об уменьшении жировой дистрофии печени с помощью МФ, путем активации аутофагии через сигнальные пути SIRT1, а не АМПК [63]. Органеллы, участвующие в аутофагии включают не только митохондрии и ER, но и пероксисомы с лизосомами. Липидные капли также могут быть объектом аутофагии (липофагия). Таким образом, ускоренное удаление липидов путем липофагии может быть дополнительным механизмом улучшения обмена веществ и уменьшения воспаления тканей, связанных с ожирением [60].

Среди рецепторов врожденного иммунитета — NLRP3, член подсемейства NLRP, входящего в семейство Nod-подобных рецепторов (NLR), играет решающую роль в воспалении тканей, связанным с перегрузкой липидами и ожирением. NLRP активирует инфламасомный комплекс, который участвует в созревании про-IL-1 β до

IL-1 β . Потенциальными эффекторами, которые могут активировать NLRP3 при метаболических расстройствах, являются липиды (FFA) и высокий уровень глюкозы. Показано, что МФ *in vitro* ингибирует продукцию IL-1 β в макрофагах больных СД2 путем активации АМПК [64]. Лечение метформином больных СД2 в течение 2 месяцев также увеличивало активность АМПК и снижало процессинг IL-1 β в макрофагах. Хотя молекулярный механизм ингибирования инфламасом метформином не выяснен, предполагается участие в нем аутофагии через активацию АМПК.

МФ также может влиять на ER-стресс, играющий важную роль в развитии ИР и недостаточности β -клеток при СД. Механизм воздействия ER-стресса на β -клетки понятен не до конца. Показано, что тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), индуцированный ER-стрессом и гиперактивацией IRE-1 α (inositol-requiring enzyme) являются важнейшими медиаторами смерти β -клеток путем активации инфламасом. TXNIP является ингибитором и эндогенным партнером, связывающим тиоредоксин — повсеместно распространенной оксидоредуктазы. Экспрессия TXNIP индуцируется в островковых клетках высокой концентрацией глюкозы, а также является активатором NLRP3-инфламасом после диссоциации с тиоредоксином в присутствии ROS [65]. Таким образом, активация NLRP3 может определять как ИР, так и гибель β -клеток. МФ снижает экспрессию TXNIP, вероятно, путем активации АМПК, которая может ингибировать рекрутирование транскрипционных факторов, таких как комплекса ChREBP (carbohydrate response element-binding protein):Mlx (Max-like protein X) к промотору TXNIP [66].

Несмотря на доказанные преимущества, метформин противопоказан части больных СД2, в основном из-за опасений по поводу редко возникающих неблагоприятных последствий лактатацидоза. Однако, несмотря на мнение о том, что повышенные концентрации метформина могут привести к лактатацидозу, нет достаточных данных относительно того, какой именно уровень накопления препарата ведет к гиперлактатемии.

Фактически, многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень циркулирующей молочной кислоты, приписываемый метформину, может быть не связан с использованием препарата. Во-первых, молочнокислый ацидоз возникает у пациентов с СД2 чаще, чем в общей популяции; некоторые исследования показывают, что наблюдаемые повышенные показатели уровня молочной кислоты схожи у пациентов, принимающих метформин, и тех, кому предписаны другие сахароснижающие препараты [66]. Во-вторых, уровень метформина и уровень молочной кислоты, по-видимому, не всегда коррелируют, поскольку более высокие концентрации метформина не обязательно связаны с более тяжелой степенью лактатацидоза. В-третьих, уровень метформина не связан со смертностью больных с лактатацидозом и, возможно, только отражает его первопричину (например, гипоксию, нарушения гемодинамики), не являясь причиной сам по себе [68]. К тому же лактатацидоз может быть результатом широкого спектра различных условий, в том числе сепсиса, кардиогенного шока, гипокалиемии, тяжелой болезни легких и заболеваний печени.

Хотя метформин выводится почками, а его накопление может привести к лактатацидозу, на сегодняшний день нет достаточных систематических доказательств в пользу продолжения практики отказа от метформина на основе уровней креатинина.

В апреле 2016 года на сайте Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным веществам (FDA) появилась информация о пересмотре руководства по применению метформина, которое, как и в отношении других небрендовых лекарственных средств, обычно остается неизменным, несмотря на новые данные и изменения в лечебной практике. В настоящее время рекомендации FDA включают граничные показатели скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и в целом согласованы с руководством Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи Великобритании и одобрены Канадской диабетической ассоциацией и Австралийским диабетическим сообществом. Тера-

пия метформином может быть продолжена (или начата) при рСКФ ≤ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, но следует тщательно контролировать почечную функцию (каждые 3–6 месяцев). Дозу метформина следует пересмотреть и уменьшить (например, на 50 % или до полумаксимальной дозы) у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, и почечную функцию также следует тщательно мониторировать (каждые 3 месяца). Однако начинать прием метформина пациентам с такими показателями не следует. Препарат следует отменить, как только рСКФ упадет до уровня < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ [69].

Теперь известно, что лактатацидоз, вызванный недостаточным клиренсом метформина почками, достаточно редкое событие и происходит в среднем в 0,03 случаев на 1000 пациентов/год [70]. Парадокс ситуации состоит еще и в том, что большинство боль-

ных СД2 не доживали бы до лактатацидоза не принимая метформина.

Таким образом, риск побочных эффектов достаточно низок по сравнению с множественными преимуществами использования метформина.

В наших исследованиях планируется изучать активность АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) в лейкоцитах крови пациентов с СД2, находящихся на разных схемах сахароснижающей терапии и получающих как оригинальный метформин, так и его генерики, в частности, Мефармил. В качестве объекта исследования будут использоваться очищенные лейкоциты человека. Следующим этапом исследований будет изучение микроРНК, циркулирующих в крови, которые являются частью регуляторной системы организма наиболее точно реагирующей на все патологические процессы, происходящие в организме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Odegaard JI, Chawla A. *Science* 2013; 339(6116):172-177.
- Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. *EMBO Mol Med* 2013; 5(5):661-674.
- Aprile-Garcia F, Antunica-Noguerol M, Budziński ML, et al. *Endocr Connect* 2014; 3:R1-R12.
- Ghosh S. Handbook of transcription factor NF- κ B, LLC Boca Raton, 2007: 223 p.
- Hayden MS, Ghosh S. *Genes Dev* 2012; 26:203-234.
- Blaylock RL. *Surg Neurol Int* 2015; 6(92):1-25.
- Medzhitov R. *Nature* 2008; 454(7203):428-435.
- Harris RE, Casto BC, Harris ZM. *World J Clin Oncol* 2014; 5(4):677-692.
- Koh TJ, DiPietro LA. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13:e23.
- Dennis EA, Norris PC. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(8):511-523.
- Knab LM, Grippo PJ, Bentrem DJ. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10729-10739.
- Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. *Front Biosci* 2008; 13:1813-1826.
- Ye J. *Front Med* 2013; 7(1):14-24.
- O'Rourke RW. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10(6):1208-1219.
- Fenton JI, Hord NG, Lavigne JA, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1646-1652.
- Lipina C, Irving AJ, Hundal HS. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307:E1-E13.
- Ritov VB, Menshikova EV, Azuma K, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298:E49-E58.
- Lipina C, Macrae K, Suhm T, et al. *Diabetes* 2013; 62:3426-3436.
- Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. *J Clin Invest* 2013; 123(7):2764-2772.
- Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, et al. *Nature* 2011; 472(7342):230-233.
- Oakhill JS, Steel R, Chen ZP, et al. *Science* 2011; 332(6036):1433-1435.
- Racioppi L, Means AR. *J Biol Chem* 2012; 287(38):31658-31665.
- Jeong KJ, Kim GW, Chung SH. *J Ginseng Res* 2014; 38:83-88.
- Li Y, Xu S, Mihaylova MM, et al. *Cell Metab* 2011; 13:376-388.
- Steinberg GR, Schertzer JD. *Immunol Cell Biol* 2014; 92:340-345;
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. *Chem Biol* 2012; 19:1222-1236.
- Galic S, Fullerton MD, Schertzer JD, et al. *J Clin Invest* 2011; 121:4903-4915.

28. Ruderman NB, Xu XJ, Nelson L, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(4):E751-E760.
29. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, et al. *Cell Metab* 2012; 15(5):675-690.
30. Kim YC, Guan KL. *Clin Invest* 2015; 125(1):25-32.
31. Covarrubias AJ, Aksoylar HI, Horng T. *Semin Immunol* 2015; 27(4):286-296.
32. Blagosklonny MV. *Cell Death Dis* 2013; 4:e964.
33. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12:21-35.
34. Tchkonja T, Zhu Y, van Deursen J, et al. *J Clin Invest* 2013; 123:966-972.
35. Ueno M, Carnevali JB, Tambascia RC, et al. *Diabetologia* 2005; 48:506-518.
36. Saha AK, Xu XJ, Balon TW, et al. *Cell Cycle* 2011; 10(20):3447-3451.
37. Yu Y, Yoon SO, Poulgiannis G, et al. *Science* 2011; 332:1322-1326.
38. Leontieva OV, Demidenko ZN, Blagosklonny MV. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1214.
39. Gunasekaran U, Gannon M. *Aging (Albany NY)* 2011; 3:565-575.
40. An H, He L. *J Endocrinol* 2016; 228(3):R97-R106.
41. Meng S, Cao J, He Q, et al. *J Biol Chem* 2015; 290:3793-3802.
42. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. *J Clin Invest* 2010; 120:2355-2369.
43. Ouyang JY, Parakhia RA, Ochs RS. *J Biol Chem* 2011; 286:1-11.
44. Miller RA, Chu QW, Xie JX, et al. *Nature* 2013; 494:256-260.
45. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. *Nature* 2014; 510:542-546.
46. Hur KY, Lee M-S. *J Diab Invest* 2015; 6:600-609.
47. Kim KH, Jeong YT, Kim SH, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440:76-81.
48. Duca FA, Cote CD, Rasmussen BA, et al. *Nature Med* 2015; 21:506-511.
49. Laugerette F, Vors C, Geloan A, et al. *J Nutr Biochem* 2011; 22:53-59.
50. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, et al. *J Nutr* 2013; 143:1872-1881.
51. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. *Nature Med* 2005; 11:191-198.
52. Gao ZG, Yin J, Zhang J, et al. *J Biol Chem* 2009; 284:18368-18376.
53. Huang NL, Chiang SH, Hsueh CH, et al. *Int J Cardiol* 2009; 134:169-175.
54. Lee SK, Lee JO, Kim JH, et al. *J Cell Biochem* 2011; 112:1259-1267.
55. Maida A, Lamont BJ, Drucker DJ. *Diabetologia* 2011; 54:339-349.
56. Kim MH, Jee JH, Park S, et al. *J Endocrinol* 2014; 220:117-128.
57. Kim J, Kim YC, Fang C, et al. *Cell* 2013; 152:290-303.
58. Mizushima N, Komatsu M. *Cell* 2011; 147:728-741.
59. Kim J, Cheon H, Jeong YT, et al. *J Clin Invest* 2014; 124:3311-3324.
60. Lim YM, Lim H, Hur KY, et al. *Nat Commun* 2014; 5:4934.
61. Jiang Y, Huang W, Wang J, et al. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 10:268-277.
62. He C, Zhu H, Li H, et al. *Diabetes* 2013; 62:1270-1281.
63. Song YM, Lee YH, Kim JW, et al. *Autophagy* 2015; 11(1):46-59.
64. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. *Diabetes* 2013; 62:194-204.
65. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. *Nat Immunol* 2010; 11:136-140.
66. Chai TF, Hong SY, He H, et al. *Cell Signal* 2012; 24:1700-1705.
67. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-2091.
68. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, et al. *J Intern Med* 2004; 255:179-187.
69. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. *FDA's website*.
70. Novelle MG, Ali A, Dieguez C, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6: a025932.

РОЛЬ АМПК І МТОР В РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ДІАБЕТУ 2 ТИПУ. МЕХАНІЗМ ДІЇ МЕТФОРМІНУ (огляд літератури)

Пушкарьов В. М., Соколова Л. К., Пушкарьов В. В., Тронько М. Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
pushkarev.vm@gmail.com*

В огляді аналізуються клітинні та молекулярні зв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності і викликаних ними резистентності до інсуліну та розвитку діабету 2 типу. Особливий акцент зроблений на участі АМПК і mTORC1 у розвитку метаболічних хвороб, супроводжуваних ожирінням. Детально проаналізовано біохімічні механізми дії основного препарату, що застосовується при лікуванні інсуліно-резистентності і діабету 2 типу — метформіну.

Ключові слова: діабет 2 типу, інсуліно-резистентність, ожиріння, запалення, метформін.

РОЛЬ АМПК И МТОР В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ДИАБЕТА 2 ТИПА. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА (обзор литературы)

Пушкарев В. М., Соколова Л. К., Пушкарев В. В., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,
г. Киев
pushkarev.vm@gmail.com*

В обзоре анализируются клеточные и молекулярные связи между хроническим воспалением низкой интенсивности и вызванные ими резистентность к инсулину и диабет 2 типа. Особый акцент сделан на участии АМПК и mTORC1 в развитии метаболических болезней, вызванных ожирением. Детально проанализированы биохимические механизмы действия основного препарата, применяемого при лечении инсулинорезистентности и диабета 2 типа — метформина.

Ключевые слова: диабет 2 типа, инсулинорезистентность, ожирение, воспаление, метформин.

THE ROLE OF AMPK AND MTOR IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES. THE MECHANISM OF METFORMIN ACTION (literature review)

V. M. Pushkarev, L. K. Sokolova, V. V. Pushkarev, M. D. Tronko

*SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv
pushkarev.vm@gmail.com*

It was analyzed the cellular and molecular links between chronic low-grade inflammation and caused by inflammation insulin resistance and type 2 diabetes. Particular emphasis is placed on the participation of AMPK and mTORC1 in the development of metabolic diseases caused by obesity. A detailed analysis of the biochemical mechanisms of action of the main drug used in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes — metformin.

Key words: type 2 diabetes, insulin-resistance, obesity, inflammation, metformin.