

## ОГЛЯДИ

### **ЗНАЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН- $\alpha$ ТА ВАСПІНУ В РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ\***

**Журавльова Л. В. Пильов Д. І.**

*Харківській національній медичній університет, м. Харків, Україна  
prof.zhuravlyova@gmail.com*

У наш час багато розвинених країн зіткнулися з епідемічним зростанням цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2). З усієї кількості осіб з ЦД приблизно 90% складають пацієнти з ЦД-2 [1], що зумовлено зниженням фізичної активності, нераціональним харчуванням, ожирінням і генетичними чинниками [2]. За деякими даними, в Україні поширеність захворюваності на ЦД-2 неухильно зростає та становить майже 10% серед населення [3].

Нездатність клітин організму реагувати на фізіологічні рівні інсуліну відома як резистентність до інсуліну і є станом, що передує розвитку ЦД-2. Резистентність до інсуліну лежить в основі патогенезу метаболічного синдрому, цукрового діабету, ожиріння й атеросклерозу. Провідною ланкою патогенезу інсулінорезистентності (ІР) є запальні реакції.

Підшлункова залоза хворих на ЦД-2 не може продукувати достатню кількість інсуліну для контролю рівня глюкози в кро-

ві, або організм хворого не може адекватно використовувати інсулін. Крім того, інсулін опосередковано впливає на накопичення підшкірного та вісцерального жиру. [4]. В останні десятиліття відзначено зростання рівня ожиріння [5].

Недавні дослідження виявили, що жирова тканина є не тільки основним місцем для накопичення та/або постачання енергії організму, але й активним ендокринним органом, що продукує цілу низку активних молекул — адипокінів, які впливають на перетравлення їжі, метаболічні процеси, чутливість до інсуліну, формування оксидативного стресу [6].

Збільшення синтезуючої функції жирової клітини може призвести до запальної реакції, тому рівень деяких запальних хімічних речовин часто вище в осіб ЦД-2 проти осіб без діабету [7]. Запальні реакції сприяють подальшому розвитку ІР, а деякі вчені вважають, що ЦД-2 дійсно є запальним захворюванням [8].

\* Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.01.2019.

М. У. Donath і С. Е. Shoelson описали механізм розвитку запалення при ЦД-2. При надмірному нераціональному харчуванні у крові людини підвищується рівень глюкози та вільних жирних кислот, що спричинює метаболічний стрес у панкреатичних острівцях Лангерганса та чутливих до інсуліну тканинах, зокрема адипоцитах (особливо при ожирінні) [9]. Метаболічний стрес, індукований в жировій тканині, активує вивільнення різних прозапальних цитокінів. Внаслідок дії останніх стимулюється продукція імунних клітин (тучних клітин та макрофагів), які сприяють вираженому тканиноспецифічному запаленню (рис. 1).

Розвиток резистентності до інсуліну та патогенез ЦД-2 безпосередньо пов'язані між собою. Поміж різних причинних чинників, які мають вирішальне значення в патогенезі ЦД-2 і розвитку ІР, найважливішими є прозапальні та/або окислювальні медіатори стресу [7]. Найзначнішими прозапальними медіаторами, які спричинюють запалення є інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин-альфа (ТНФ- $\alpha$ ), численні хемокіни й адипоцитокіни [7]. У процесі експе-

риментальних [10] і клінічних досліджень [11] встановлено, що рівні зазначених прозапальних цитокінів (або медіаторів) стають аномально високими у тварин з ІР і ЦД-2 проти групи контролю. Хронічний вплив прозапальних медіаторів стимулює активацію сигнальних білків цитокінів, які в кінцевому підсумку блокують активацію сигнальних рецепторів інсуліну в  $\beta$ -клітинах острівців підшлункової залози [12]. Клінічними дослідженнями підтверджено значення медіаторів запалення в патогенезі розвитку ІР і ЦД-2 [7].

Ключова функція прозапальних цитокінів в індукції резистентності до інсуліну і ЦД-2 полягає у залученні окисного стресу й активації різних транскрипційно-опосередкованих молекулярних і/або метаболічних шляхів. Глюколіпотоксичність сприяє утворенню активних форм кисню та окисного стресу, які відповідають за генерацію різних прозапальних медіаторів.

Надсімейство рецепторів TNF містить понад 20 структурно споріднених трансмембранних білків і 29 рецепторів, функції яких в організмі різноманітні, але всі вони виявляють прозапальну активність, частково завдяки активації та залученню

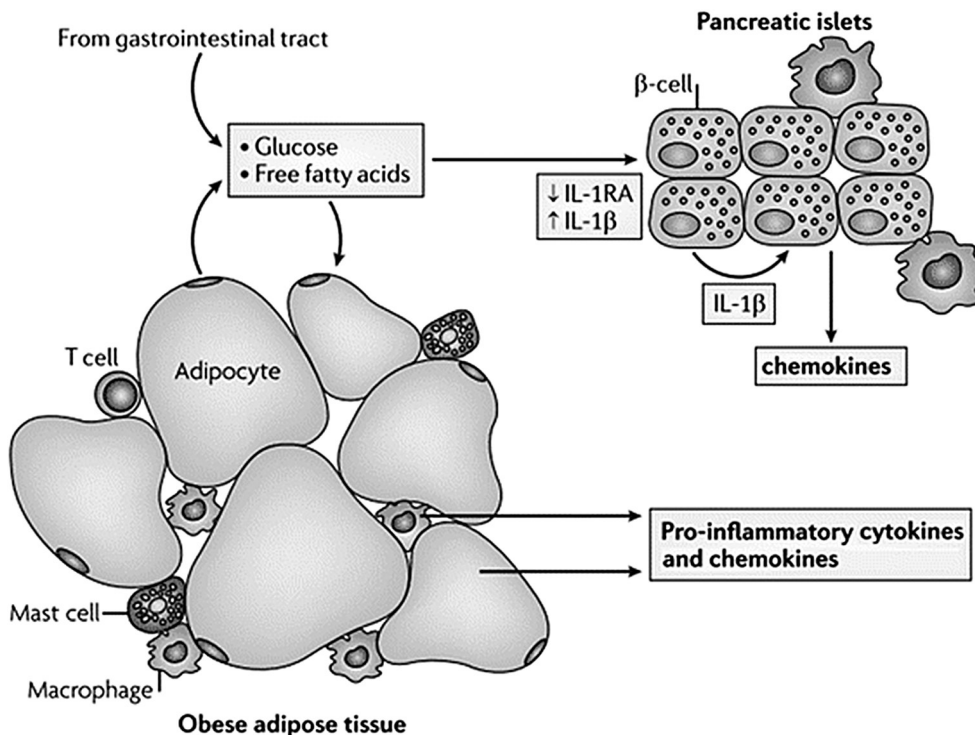


Рис. 1. Механізм розвитку запалення при ЦД-2 (за М. У. Donath, С. Е. Shoelson, 2011).

транскрипційного фактора, тобто ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B). У 1960-х рр. минулого століття був відкритий фактор, який викликає регресію пухлини, названий як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) [13].

Доведено, що TNF- $\alpha$  регулює багато запальних й аутоімунних процесів. Це мультипотентний цитокін, який бере участь в апоптозі та диференціюванні клітин [14]. TNF- $\alpha$  активує транскрипційні шляхи, які спричиняють окислювальний стрес, і потім цей стрес і запалення, взаємодіючи один з одним, сприяють дегенерації клітин [15]. Також відомо, що TNF- $\alpha$  активує запальні клітини й ініціює запальні каскади усередині стінок артерій [16].

На теперішній час доведено, що TNF- $\alpha$  поміж усіх протизапальних біомаркерів залучений до патогенеза IP та ЦД-2 [16]. TNF- $\alpha$  відіграє критичну роль у розвитку IP: знижує рівень білків GLUT4 — переносників глюкози, регульованих інсуліном, які здебільшого знаходяться в адипоцитах, скелетних і серцевому м'язі [17]. Серинове фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), індуковане активацією TNF- $\alpha$ , також діє як інгібітор рецептора інсуліну та знижує передачу сигналу активації фосфатидилінозитол-3-кінази [18].

На рис. 2 схематично подано механізм дії TNF- $\alpha$  у розвитку резистентності до інсуліну [19].

У літературі є низка робіт, в яких повідомляється, що введення TNF- $\alpha$  в експериментальних моделях на тваринах і/або клітинних культурах також може погіршувати дію інсуліну в порівнянні з експериментальними тваринами-моделями, у яких був відсутній TNF- $\alpha$  та/або його рецептори [20].

TNF- $\alpha$  часто спостерігається в жировій тканині, а рівні його мРНК тісно пов'язані з переважанням гіперінсулінемії й ожиріння. TNF- $\alpha$  також погіршує чутливість до інсуліну в жирових тканинах через зниження регуляції рівня білків IRS-1, GLUT4, СЕВР-PPAR й Аср30. TNF- $\alpha$  знижує рівень окислення жирних кислот і підвищує рівень вільних жирних кислот у плазмі [21]. TNF- $\alpha$  змінює ліпідний обмін у жировій тканині — тканині-мішені для інсуліну, дефіцит гормонального відповіді якої може призвести до розвитку IP [22]. В ізольованих адипоцитах TNF- $\alpha$  пригнічує дію генів, які відповідають за регулювання рівня поглинання жирних кислот у тканинах. У доступній літературі ми зустріли підтвердження того, що IP і TNF- $\alpha$ , як компоненти запального процесу, пов'язують ожиріння

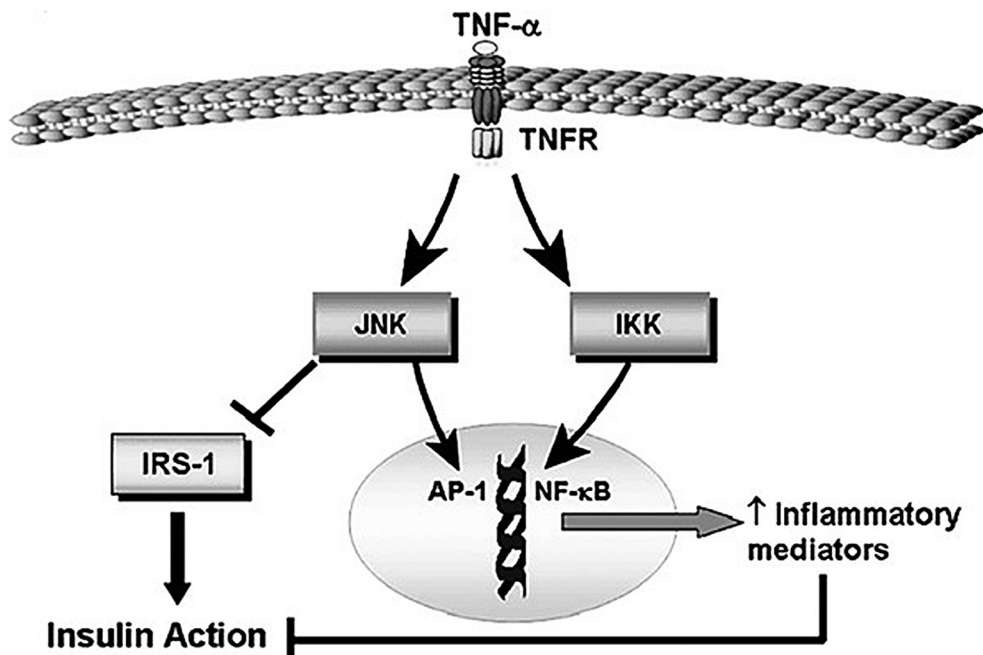


Рис. 2. Механізм TNF- $\alpha$ -індукованої резистентності до інсуліну (за С. Carter-Kent et al., 2008).

з ЦД [23]. TNF- $\alpha$  також відповідає за інгібування ліпопротеїнліпази та запускає розщеплення ліпідних молекул (ліполіз) у жирових клітинах. Внаслідок ліполізу підвищується рівень нестерифікованих жирних кислот, що призводить до розвитку резистентності до інсуліну.

Для багатьох метаболічних порушень, причиною яких є ожиріння, характерно хронічне запалення. [24]. Запалення відіграє вирішальну роль при ожирінні. Автори досліджень звернули увагу, що рівень TNF- $\alpha$  був підвищений на 51% у пацієнтів з ожирінням, ІР і ЦД-2; на 23% — в осіб з ЦД-2. Отже, рівень експресії TNF- $\alpha$  вище у пацієнтів з діабетом і ожирінням, ніж в осіб лише з цукровим діабетом [25].

В осіб з ожирінням підвищений рівень TNF- $\alpha$  тісно пов'язаний з гіперінсулінемією, яка є показником ІР у периферійних тканинах [26]. TNF- $\alpha$ , разом з іншими прозапальними цитокінами, виконує важливу функцію в патогенезі та розвитку індукованої ожирінням резистентності до інсуліну, про що свідчать підвищені рівні TNF- $\alpha$  в системному кровообігу, печінці та адипоцитах [27].

Феномен TNF- $\alpha$ -індукованої ІР залежить від внутрішньоклітинних і молекулярних механізмів, які охоплюють активацію пов'язаного зі стресом протеїнового кінезиса, такого як інгібітор капша-бета-кінази бета (ІКК $\beta$ ), Jun N-кінцева кіназа (JNK) [28]. Активація ІКК $\beta$  призводить до транслокації NF- $\kappa$ B шляху, який індукує синтез TNF- $\alpha$  [29]. Водночас значення ІКК $\beta$  у розвитку TNF- $\alpha$ -індукованої ІР є спірним і вимагає подальших досліджень.

Попри суперечливе значення ІКК $\beta$  в активації TNF- $\alpha$ , JNK відіграє активну роль в індукованій TNF- $\alpha$  та ожирінням резистентності до інсуліну [30]. Активація JNK виявляється резистентністю до інсуліну шляхом фосфорилування IRS-1. Це вказує на ключову роль JNK в розвитку ІР внаслідок індукування продукції TNF- $\alpha$  в печінці, адипоцитах і периферійних тканинах. Блокування активності JNK може розглядатися як альтернативна стратегія лікування для запобігання розвитку тканиноспецифічної ІР.

Останнім часом увага дослідників прикута до вивчення адипоцитів, які секретують адипокіни чутливі до інсуліну, та впливають на розвиток ІР.

На початку 2000-х з вісцеральної жирової тканини було отримано васпін — адипоцитокін з інсулін-сенсibiliзуючою та протизапальною дією [31].

J. T. Heiker et al. [32] повідомили, що васпін поліпшував толерантність до глюкози у мишей, але не міг поліпшити чутливість до інсуліну. Проте інші автори підтвердили, що васпін може значно поліпшити толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну у мишей [33].

Нині вивчається питання щодо впливу васпіну на розвиток і перебіг ЦД-2. Так, у процесі дослідження на щурах Wistar, яким експериментально індукували ЦД-2, було виявлено в діабетичній групі більш низькі значення васпіну проти недіабетичної [34]. W. Yang et al. вважають, що зв'язок між метаболізмом васпіну та глюкози можна розглядати як сполучну ланку між ожирінням і розвитком ЦД-2.

Дослідники звернули увагу, що чутливість до інсуліну в щурів з діабетом може бути поліпшена за допомогою васпіну, який сприяє нормалізації рівня глюкози в крові [35]. Деякі вчені припустили, що васпін покращує толерантність до глюкози виключно завдяки своїй активності, що інгібує серинову протеазу [32].

Водночас васпін має протизапальну дію [36]. У клітинах гладких м'язів судин васпін пригнічує активацію NF- $\kappa$ B/protein kinase C активними формами кисню й експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), індукованої TNF- $\alpha$  [37].

Васпін також інгібує активацію NF- $\kappa$ B та експресію молекул адгезії, індукованих TNF- $\alpha$ , для захисту ендотеліальних клітин судин [38].

У процесі подальших експериментальних досліджень S. Liu et al. виявили вплив васпіну на шлях передачі сигналів інсуліну та шляхи запалення. Результати показали, що введення васпіну щурам з індукованим ожирінням значно знижувало концентрацію глюкози в крові натще та концентрацію інсуліну натще, істотно не впли-

ваючи на масу тіла, рівень тригліцеридів і загального холестерину.

Дослідження на людях виявили більш високу концентрацію васпіну в пацієнтів з ЦД проти пацієнтів без діабету [39]. Дані метааналізу за участю 1826 хворих свідчать про значно вищі рівні сироваткового васпіну в пацієнтів з ожирінням [40]. Внаслідок дворічного когортного дослідження виявлено, що низька концентрація васпіну в сироватці крові є чинником ризику прогресування ЦД-2 [41]. Відповідно до дослідження концентрацій васпіну в сироватці крові при вперше діагностованому цукровому діабеті з ожирінням і без нього, виявлено вищі концентрації васпіну при діабетичному ожирінні. Автори припустили, що на початкових етапах ЦД-2 васпін має значення компенсаторного механізму у відповідь на зниження чутливості до інсуліну, а лікування ЦД або тривалий перебіг захворювання можуть сприяти зменшенню концентрації васпіну [42].

За даними експериментального дослідження, в плазмі IP щурів визначали рівень васпіну, одна група яких одержувала висококалорійну дієту, друга — зазнала токсичної дії інсектицида діазінон, третя — висококалорійної дієти + діазінону. Наприкінці

30-денного експерименту було оцінено токсичний вплив зазначених речовин на гістологічну будову печінки, а також рівні експресії потенційних генів, пов'язаних з IP. У тварин всіх груп визначали рівень TNF- $\alpha$ , окислювального стресу та васпіну. Вчені припустили у висновку, щодо можливого діагностично-надійного значення васпіну, як маркера IP [43].

Попри те, що у більшості досліджень продемонстровано підвищення концентрації васпіну в сироватці пацієнтів з ЦД-2 й асоціація між васпіном та IP, заслуговують на увагу інші дослідження.

Так, C. Von Loeffelholz et al. не виявили в когорті осіб з нормальною толерантністю до глюкози та індексом маси тіла в широких межах (ІМТ = 15,8–47,8 кг/м<sup>2</sup>) ніякого зв'язку між рівнем васпіну та чутливістю до інсуліну. A. Tonjes et al. повідомили про відсутність вірогідної різниці рівня васпіну в осіб з ізольованим порушенням глікемії натщесерце, ізольованою толерантністю до глюкози, нормальною толерантністю до глюкози або ЦД-2, навіть зважаючи на вік та індекс маси тіла. Отже, деякі вчені спростовують припущення щодо впливу васпіну на чутливість до інсуліну.

## ВИСНОВОК

У підсумку слід зазначити, що експериментальні дослідження показали патогенетичне значення адипоцитів у тканиноспецифічному запаленні, яке може призвести до розвитку резистентності до інсуліну та цукрового діабету 2 типу. Важлива роль у цьому процесі відведена TNF- $\alpha$ . Дослідження останніх років продемонстрували антиінсулінорезистентну та протизапальну активність васпіну. Різноюнаправлена дія цих адипокінів, внаслідок запального процесу, що відбувається в жировій тканині,

змушує нас більш детально ознайомитися зі значенням співвідношення TNF- $\alpha$  та васпіну в розвитку інсулінорезистентності, та як наслідок, зв'язаних з цим захворювань.

Аналіз літератури дає підставу оцінити можливу роль TNF- $\alpha$  та васпіну в якості біомаркерів IP. Проте це питання вимагає подальшого вивчення, що надалі може стати основою для вироблення нових стратегій лікування цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
2. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. *Diabetes* 2017; 66(6): 1432-1442. doi: 10.2337/db16-0766.
3. Unifikovanyj klinichnyj protokol pervynnoi', ekstrenoi', vtorynnoi' (specializovanoi') ta tretynnoi' (vykospecializovanoi') medychnoi' dopomogy. Cukrovij diabet u molodyh ljudej ta doroslyh, 2014;1021, available at: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_1021\\_CD1\\_dor/2014\\_1021\\_nakaz\\_CD1\\_dor.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_1021_CD1_dor/2014_1021_nakaz_CD1_dor.pdf).
4. Travers ME, McCarthy MI. *Hum Genet* 2011; 130(1): 41-58. doi: 10.1007/s00439-011-1023-8.
5. Elochukwu AC, Opara UC, Chinyere NA, et al. *Trop J Med Res* 2017; 20: 45-52. doi: 10.4103/1119-0388.198120.
6. Smitka K, Maresova D. *Prague Med Rep* 2015; 116(2): 87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
7. Akash MS, Rehman K, Chen S. *J Cell Biochem* 2013; 114(3): 525-531. doi: 10.1002/jcb.24402.
8. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: S12-S16.
9. Mirodzhov GK, Avezov SA, Amirkulova MM, et al. *Doklady Akademii nauk respubliki Tadjikistan* 2013; 56(8): 562-566.
10. Akash MSH, Rehman K, Sun H, Chen S. *Eur J Pharmacol* 2013; 701: 87-95. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.008.
11. Memon AA, Sundquist J, Wang X, et al. *BMJ Open* 2013; 3: e003473. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003473.
12. Feve B, Bastard JP. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(6): 305-311. doi: 10.1038/nrendo.2009.62.
13. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. *Blood* 2012; 119(3): 651-665. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225.
14. Ehlers S. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: ii37-ii42. doi: 10.1136/ard.62. suppl\_2.ii37.
15. Fischer R, Maier O. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 610813. doi: 10.1155/2015/610813.
16. Imai Y, Dobrian AD, Weaver JR, et al. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(3): 117-129. doi: 10.1111/dom.12161.
17. Richter EA. *Physiol Rev* 2013;93(3): 993-1017. doi: 10.1152/physrev.00038.2012.
18. Fasshauer M, Paschke R. *Diabetologia* 2003; 46: 1594-1603. doi: 10.1007/s00125-003-1228-z.
19. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1036-1042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x.
20. Dong Y, Dekens DW, De Deyn PP, et al. *Antibodies* 2015; 4: 369-408.
21. Ruan H, Lodish HF. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 447-455.
22. Cawthorn WP, Sethi JK. *FEBS Lett* 2008; 582: 117-131. doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.051.
23. Liu C, Feng X, Li Q, et al. *Cytokine* 2016; 86: 100-109. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
24. Hamada D, Maynard R, Schott E, et al. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 1392-1402. doi: 10.1002/art.39561.
25. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino L, DeFronzo RA. *Int J Obes* 2003; 27: 88-94. doi: 10.1038/sj.ijo.0802187.
26. Hotamisligil GS. *Nature* Vol 2006; 444: 860-867. doi: 10.1038/nature05485.
27. da Rocha AF, Liboni TF, Kurauti MA, et al. *Pharmacol Rep* 2014;66: 380-385. doi: 10.1016/j.pharep.2013.12.005.
28. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801. doi: 10.1172/JCI29069.
29. Steinberg GR. *Cell Cycle* 2007; 6: 888-894. doi: 10.4161/cc.6.8.4135.
30. Hirosumi J, Tuneman G, Chang L, et al. *Nature* 2002; 420: 333-336. doi: 10.1038/nature01137.
31. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10610- doi: 10.1073/pnas.0504703102.
32. Heiker JT, Klütting N, Kovacs P, et al. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 2569-2583.
33. Luo X, Li K, Zhang C, et al. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 947-954. doi: 10.1038/ijo.2016.24.
34. Castro CA, da Silva KA, Buffo MM, et al. *Int J Exp Pathol* 2017; 98(1): 26-33. doi: 10.1111/iep.12220.
35. Saad MJA, Santos A, Prada PO. *Physiology* 2016; 31: 283-293. doi: 10.1152/physiol.00041.2015.
36. Qi D, Wang D, Zhang C, et al. *Int J Mol Med* 2017; 40: 1803-1817. doi: 10.3892/ijmm.2017.3176.
37. Phalitalakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. *Pharmacol Res* 2011;64: 493-500. doi: 10.1016/j.phrs.2011.06.001.
38. Liu S, Dong Y, Wang T, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 482-488. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.002.
39. Goktas Z, Owens S, Boylan M, et al. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 1-9. doi: 10.1155/2013/861496.
40. Feng R, Li Y, Wang C, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106(1): 88-94. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.026.
41. Jian W, Peng W, Xiao S, et al. *PLoS One* 2014; 9(4): e94763.
42. Dai R, Dong Z, Qian Y, Han Y. *J Diabetes* 2016; 8: 445-447.
43. Salek-Maghsoudi A, Hassani S, Momtaz S, et al. *Toxicology* 2019; 411: 1-14. doi: 10.1016/j.tox.2018.10.014.

**THE VALUE OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$   
AND VASPIN RATIO IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE**

L. V. Zhuravlyova, D. I. Pylov

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine  
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Diabetes mellitus type 2 is a chronic disease that results in metabolic disorders in the whole organism, primarily due to insulin resistance and relative insufficiency of insulin. The fatty tissue is no longer considered only as a passive depositary for the accumulation of energy and participation in the regulation of thermogenesis. In the last decades, it has been noted that this is an active endocrine organ that in addition to regulation of fat mass and participating in homeostasis, also releases a large number of bioactive mediators called adipokines. Adipokines are influenced by an autocrine or paracrine method on a variety of metabolic processes. Increased body weight is a factor in the development of different metabolic disorders. Excess fatty tissue can directly affect one of the main metabolic links — activity and insulin sensitivity. Increased body weight is a factor in the development of a carbohydrate metabolism disorder. Vaspin is an adipocytokine, a representative of widely spread serpins (serine protease inhibitors). The elevated serum protease inhibitor profile was noted in overweight and insulin-resistant mice. It is suggested that vaspin is an insulin sensitizer with anti-inflammatory action and can take part as a compensatory mechanism in response to reduced insulin sensitivity. Therefore, the activation of vaspin may decrease insulin resistance. Evaluation of protease which can be inhibited by vaspin may increase the development of new approaches of compensation based on etiology of impaired metabolic and glucose tolerance. The tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is a cytokine that is involved in systemic inflammation. The elevated levels of TNF- $\alpha$  are considered as one of the causative factors in insulin resistance, which is associated with obesity in the pathogenesis of DM-2. This review article provides an analysis of mostly foreign scientific articles about the importance of adipokines, particularly TNF- $\alpha$  and vaspin, in the development of insulin resistance and the possibility of further consideration of these markers as an indicator of the severity of the impaired carbohydrate metabolism.

**Key words:** vaspin, tumor necrosis factor alpha, adipocytokines, insulin resistance.

**ЗНАЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН- $\alpha$   
ТА ВАСПІНУ В РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Журавльова Л. В., Пильов Д. І.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна  
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Цукровий діабет 2-го типу це хронічне захворювання, що призводить до метаболічного порушення в організмі людини, перш за все, внаслідок інсулінорезистентності та відносної недостатності інсуліну. Жирова тканина вже не вважається лише пасивним резервуаром для накопичення енергії та участі у регулюванні термогенезу. В останні декади відмічено, що це активний ендокринний орган, який крім участі у гомеостазі, також вивільняє велику кількість біоактивних медіаторів, які називаються адипокінами. Адипокіни впливають аутокринним або паракринним способом на множинні процеси метаболізму. Підвищена маса тіла є фактором розвитку порушення процесів метаболізму. Надлишок жирової клітковини може безпосередньо впливати на одну з основних ланок метаболізму - активність дії та чутливість до інсуліну. Виходячи з цього — підвищена маса тіла є фактором розвитку порушення вуглеводного обміну. Васпін — це адипоцитокін, представник широко розповсюдженої сім'ї серпінів (інгібіторів серинових протеаз). Підвищений рівень представника інгібітора серинових протеаз був відмічен у мишей з підвищеною масою тіла та інсулінорезистентністю. Висловлюються припущення, що васпін є сенсibilізатором інсуліну з протизапальною дією і може служити компенсаторним механізмом у відповідь на знижену чутливість до інсуліну. Тому активація дії васпіна може призвести до зменшення інсулінорезистентності. Визначення протеази інгубуємої васпіном може прискорити розробку нових методів компенсації на основі етіології, спрямованих на порушення метаболічної та глюкозної толерантності. Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) являє собою цитокін, який бере участь у системному запаленні. Підвищений рівень TNF- $\alpha$  розглядається в якості одного з причинних чинників в резистентності до інсуліну, що пов'язане з ожирінням у патогенезі ЦД-2. В оглядовій статті надається проведений аналіз даних здебільшого закордонної наукової літератури щодо значення адипокінів, зокрема TNF- $\alpha$  та васпіну, у розвитку інсулінорезистентності та можливість подальшого розгляду цих маркерів, як показника вираженості порушення вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** васпін, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , адипоцитокіни, інсулінорезистентність.

## ЗНАЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$ И ВАСПИНА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Журавлёва Л. В. Пылёв Д. И.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина  
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Сахарный диабет 2-го типа это хроническое заболевание, которое приводит к метаболическому нарушению в организме человека, прежде всего, вследствие инсулинорезистентности и относительной недостаточности инсулина. Жировая ткань уже не считается только пассивным депо для накопления энергии и участия в термогенезе. В последние декады отмечено, что это также активный эндокринный орган, который помимо регулирования жировой массы и участия в гомеостазе, также высвобождает большое количество биоактивных медиаторов, которые называются адипокины. Адипокины влияют аутокринным или паракринным способом на множественные метаболические процессы. Повышенная масса тела является фактором развития нарушения процессов метаболизма. Избыток жировой клетчатки может непосредственно влиять на одно из основных звеньев метаболизма - активность действия и чувствительность к инсулину. Прежде всего, избыточная масса тела является фактором развития нарушения углеводного обмена. Васпин - это адипоцитокин, представитель широко распространенного семейства серпинов (ингибиторов сериновых протеаз). Повышенный уровень представителя ингибитора сериновых протеаз был отмечен у мышей с повышенной массой тела и инсулинорезистентностью. Высказываются предположения, что васпин является сенсibilизатором к инсулину с противовоспалительным действием и может служить компенсаторным механизмом в ответ на пониженную чувствительность к гормону. Поэтому активация действия васпина может привести к уменьшению инсулинорезистентности. Определение протеазы, ингибирующую васпином может ускорить разработку новых методов компенсации на основе этиологии метаболической и глюкозо- толерантности. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) представляет собой цитокин, который участвует в системном воспалении. Повышенный уровень TNF- $\alpha$  рассматривается в качестве одного из причинных факторов резистентности к инсулину, что связано с ожирением в патогенезе СД-2. В обзорной статье предоставляется проведенный анализ данных, в основном зарубежной научной литературы, о значении адипокинов, в частности TNF- $\alpha$  и васпина в развитии инсулинорезистентности, а также возможность дальнейшего рассмотрения этих маркеров, как показателя выраженности нарушения углеводного обмена.

Ключевые слова: васпин, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , адипоцитокины, инсулинорезистентность.