

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 (IL-6) В ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТЕ 2 ГО ТИПА

Научный руководитель: **Каримов Р.Н.**

Ассистент кафедры фармакологии и патофизиологии

ТашПМИ Выполнили:

Студент 3 го курса ТашПМИ **Омонов Мадорбек Ойбекович**

Студентка 3 го курса ТашПМИ **Камилова Севара Абдумуратовна**

Студент 3 го курса при АГМИ **Абдуллаев Сирожиддин Ойбекович**

Gmail: omadorbek@gmail.com

Аннотация: Интерлейкин-6 (IL-6) является провоспалительным цитокином, который индуцирует развития резистентности к инсулину и лежит в основе патогенез асахарного диабета 2 типа (СД2), посредством генерации воспаления путем контроля дифференцировки, миграции, пролиферации, и апоптоза клеток. Присутствия IL-6 в тканях является нормальным явлением, но его нерегулярная выработка и длительное воздействие приводят к развитию воспаления, которое индуцирует резистентность к инсулину. Существует механистическая взаимосвязь между стимуляцией IL-6 и резистентностью к инсулину. IL-6 вызывает резистентность к инсулину, нарушая фосфорилирование рецептора инсулина и субстрата рецептора инсулина-1, индуцируя экспрессию SOCS-3, потенциального ингибитора передачи сигналов инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, IL6, молекулярные механизмы, фосфорилирования, инсулин, socs-3, pi-1.

Введения: Резистентность к инсулину — это неспособность клеток утилизировать глюкозу, а сахароснижающие эффекты инсулина становятся ненормальными, что приводит к развитию гипергликемии. Резистентность к инсулину характеризуется дефектными рецепторами, и поглощение глюкозы в скелетных мышцах нарушается из-за дефектной регуляции изоформы 4 транспортера глюкозы (GLUT4). При синдроме инсулинорезистентности уровень инсулина повышен, что в конечном итоге увеличивает риск развития СД2. При СД2 - серьезное нарушается обмен веществ, которое влияет на метаболизм белков, углеводов и жиров. Распространенность, по прогнозам, составит примерно 4,4% (366 миллионов) к 2030. Предполагается, что резистентность к инсулину является реакцией организма в ответ на повышения уровней различных местных и циркулирующих провоспалительных цитокинов.

Митохондральная дисфункция связана с резистентностью к инсулину. Окислительная способность митохондрий приводит к снижению β -окисления и накоплению липидов, таких как керамиды и диацилглицериды. Это накопление ухудшает транслокацию GLUT4 и сигнальный путь инсулина. Из-за увеличения перекисного окисления липидов, образования активных форм кислорода (АФК) увеличивается. Повышенный уровень АФК ухудшает передачу сигналов инсулина через вовлечение различных воспалительных процессов. Из-за стресса эндоплазматического ретикулума активируются развернутые белки тремя путями: протеинкиназой РНК-подобной ER-киназой (PERK), активирующей фактор транскрипции-6 (ATF6) и инозитол, требующий фермента-1-к-X-box, связывающего протеин-1 (IRE1/XBP1). Стресс-киназы активируются посредством активации развернутых белковых реакций, и они вмешиваются в передачу сигналов инсулина, таких как c-Jun N-концевая киназа (JNK). Факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию различных печеночных ферментов, участвующих в глюконеогенезе и липогенезе, также приводят к аномальным путям в развитии инсулинорезистентного состояния. Стресс эндоплазматического ретикулума является длительным хронической гипергликемией и активированным путем JNK, который в дальнейшем участвует в развитии резистентности к инсулину. Рецепторы, которые распознают различные типы IL-6 цитокины классифицируются на несигнальные α -рецепторы и рецепторы, передающие сигнал. Несигнальные α -рецепторы содержат IL-6Ra, IL-11Ra и CNTFRa, где R обозначает рецептор. Рецепторы, передающие сигнал, включают gp130, LIFR и сигнальный OSMR. Каждый цитокин типа IL-6 имеет специфическую схему или фигуру рекрутирования рецептора, которая в каждом случае включает по меньшей мере одну молекулу gp130. Во-первых, IL-6 связывается со специфическим α -рецептором, экспрессия α -рецептора ограничена и жестко регулируется. Важная функция α -рецепторов заключается в придании клеткам чувствительности к соответствующему цитокину; таким образом, цитокиновый комплекс и растворимый рецептор могут работать скорее агонистически, чем антагонистически. Растворенные формы рецепторов цитокинов продуцируются путем ограниченного протеолиза мембраносвязанных рецепторов или трансляция происходит с помощью сплайсированной мРНК. Ситуация с IL-6 сложнее, поскольку sIL-6Ra и sgp130 существуют в сыворотке людей. sIL-6Ra усиливает антагонистическую функцию sgp130. Таким образом, естественно присутствующая ассоциация sIL-6Ra и sgp130 работает в качестве буфера для корректировки системных реакций циркулирующего IL-6. Цитоплазматический компонент IL-6Ra действует как замена продукции рецепторного комплекса и передачи сигнала, что может быть необходимо для специальных сигнальных действий рецептора. Присутствие IL-

6 в тканях является нормальным следствием, но его нерегулярная выработка приводит к низкотемпературному воспалению, которое тесно связано со многими типами воспалительных заболеваний. IL-6 играет роль в остром и хроническом воспалении, взаимодействуя с различными воспалительными реакциями. IL-6 стимулирует выработку белков острой фазы в ответ на раздражители, в зависимости от природы или локализации воспаления. Характер продукции цитокинов и реакции острой фазы различается при различных воспалительных состояниях. Острая фаза изменения отражают наличие и интенсивность воспаления, и они уже давно используются в качестве клинического руководства для диагностики и лечения различных воспалительных заболеваний. IL-6 также играет ключевую роль в переходе от острого воспаления к хроническому. После острой воспалительной реакции IL-6 связывается с sIL-6R и участвует в передаче сигналов через gp130, что приводит к рекрутированию моноцитов. Длительное воздействие IL-6 приводит к развитию нейтрофильного апоптоза, фагоцитоза и мононуклеарного накопления в месте травмы. IL-6 также играет ключевую роль в индукции воспалительных реакций в центральной нервной системе. На секрецию инсулина в основном влияет генерация окислительного стресса и индукция воспаления в островках поджелудочной железы. Различные факторы

вовлечены в индуцирование окислительного стресса и воспаления в β -клетках островков поджелудочной железы; среди них IL-6 также является основным фактором, способствующим индукции низкотемпературного тканеспецифического воспаления в островках поджелудочной железы, что в конечном итоге приводит к нарушению секреции инсулина и явному СД2. Несколько экспериментальных исследования показали, что IL-6 препятствует стимулированной глюкозой секреции инсулина из островков поджелудочной железы на экспериментальных животных моделях, но некоторые исследования также показали, что острое воздействие IL-6, по-видимому, не влияет на нормальное функционирование β -клеток островков поджелудочной железы. Таким образом, влияние IL-6 на органы является противоречивым. Несмотря на его противоречивые эффекты, хроническое воздействие IL-6 ответственно за индуцирование тканеспецифического и/или системного воспаления низкой степени тяжести, которое является одним из основных причинных факторов нарушения секреции инсулина β -клетками островков поджелудочной железы.

Вывод: IL-6 является одним из основных провоспалительных медиаторов, которые вносят решающий вклад в развитие тканеспецифического и/или системного воспаления низкой степени выраженности. Роль IL-6 в развитии тканеспецифической резистентности к инсулину и нарушении секреции инсулина β -клетками островков поджелудочной железы является спорной, но

экспериментальные исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях животных и исследования *in vitro*, показывают, что хроническое воздействие ИЛ-6 потенцирует уменьшение массы β -клеток

и нарушает нормальное функционирование β -клеток островки поджелудочной железы. В свою очередь, нормальная секреция инсулина, стимулируемая глюкозой, нарушается. Более того, тканеспецифическое и системное

воспаление низкой степени выраженности, индуцированное ИЛ-6, также ответственно за развитие тканеспецифической резистентности к инсулину и СД2. Профилактика воспалительных расстройств путем блокирования воспалительных реакций является эффективной стратегией лечения инсулинорезистентности и СД2.

Использованная Литература

1. Olarescu NC, Bollerslev J. The impact of adipose tissue on insulin resistance in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(4):226–37.
2. Martin SD, McGee SL. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(4):1303–12.
3. Casazza K, Willig AL, Gower BA, Nagy TR, Hunter GR, Wallace S, Amaya M, Franklin F, Beasley M, Fernandez JR. The role of european genetic admixture in the etiology of the insulin resistance syndrome in children: Are the effects mediated by fat accumulation? *J Pediatrics.* 2010;157(1):50–6. e51.
4. Akash MSH, Rehman K, Chen S. Spice plant allium cepa: dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition (Burbank).* 2014;30(10):1128–37.
5. Akash MSH, Rehman K, Chen S. Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus. *Nutrition (Burbank).* 2014;30(7–8): 755–63.