

MEDICINE AND PHARMACY

Роль нейрогормональних мереж у розвитку цукрового діабету 2-го типу

Оберніхіна Наталія Володимирівна¹, Салівон Ганна Олександрівна²

¹ кандидатка хімічних наук, доцентка, доцентка кафедри медичної біохімії та молекулярної біології;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Україна

² студентка III курсу;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Україна

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) вважається метаболічним порушенням, який проявляється хронічною гіперглікемією за умов виникнення інсулінорезистентності (ІР), що призвела до дисфункції β -клітин підшлункової залози[1]. ІР найчастіше виникає через порушення саме в пострецепторному сигнальному каскаді. На глибокому рівні, ЦД2 є наслідком серйозного збою роботи головних систем організму – нервової та ендокринної, через проблеми збоїв у петлях зворотного зв'язку[2]. Постійна надмірна стимуляція β -клітин разом із шкідливим впливом хронічно підвищених рівнів глюкози (глюкотоксичність) та вільних жирних кислот (ліпотоксичність) поступово спричиняють зменшення їхньої функції та апоптоз. Цей процес описується як виснаження компенсаторного механізму. На молекулярному рівні ключову роль у цьому процесі відіграє окислювальний стрес. β -клітини підшлункової залози мають генетично низький рівень експресії антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутази), що робить їх надзвичайно вразливими до активних форм кисню (АФК), які утворюються при інтенсивній роботі дихального ланцюга в мітохондріях[3]. Накопичення АФК та перевантаження білоксинтезуючого апарату викликає стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕР). У відповідь на накопичення нефолдованих протеїнів (проінсуліну) в просвіті ЕР активується сигнальний каскад- Unfolded Protein Response (UPR). Хронічна активація компонентів UPR, таких як кіназа PERK та ендорибонуклеаза IRE1, запускає проапоптотичні фактори (зокрема транскрипційний фактор CHOP), що веде до загибелі β -клітин та абсолютної інсулінової недостатності[4]. ІР є патологічним станом, за якого тканини, чутливі до

MEDICINE AND PHARMACY

інсуліну (зокрема скелетні м'язи, печінка та жирова тканина), втрачають здатність ефективно реагувати на дію інсуліну. На молекулярному рівні передача інсулінового сигналу відбувається через рецепторні та пострецепторні ліганди. У нормі зв'язування інсуліну з рецептором викликає аутофосфорилування його β -субодиниць за залишками тирозину, що далі активує субстрати інсулінового рецептора, такі як IRS-1[5]. При ЦД2 цей механізм порушується через активацію стрес-кіназ, таких як JNK та IKK- β (інгібітор каппа-В кінази), які індукуються прозапальними цитокинами (TNF) та вільними жирними кислотами. Ці кінази фосфорилують IRS-1 за залишками серину (наприклад, Ser307 або Ser312), а не тирозину[9]. Серинове фосфорилування стерично перешкоджає взаємодії IRS-1 з інсуліновим рецептором та сприяє його деградації, блокуючи активацію PI3K/Akt-шляху та транслокацію глюкозного транспортера GLUT4 на мембрану клітини[6]. Водночас, регулювання відбувається через адипокіни – сигнальні протеїни, які здебільшого синтезуються жировою тканиною. Найсуттєвішими представниками цієї групи вважають лептин та адипонектин. Лептин виконує функцію гормону насичення, що переважно продукується адипоцитами. Головною зоною його впливу є нейрони дугоподібного ядра гіпоталамуса, де він сприяє зменшенню бажання їсти та стимулює витрати енергії[7]. Адипонектин реалізує тісніший зв'язок з IP. Його концентрація у плазмі крові обернено залежить від об'єму жирової тканини. Адипонектин сприяє поліпшенню інсулінової передачі сигналу, стимулює розщеплення жирних кислот та гальмує глюконеогенез. Біохімічний механізм дії адипонектину реалізується через активацію АМФ-активованої протеїнкінази (AMPK) – головного енергетичного сенсора клітини[8]. Активована AMPK фосфорилує та інгібує фермент ацетил-КоА-карбоксилазу (ACC). Це призводить до зниження рівня малоніл-КоА. Оскільки малоніл-КоА є інгібітором карнітин-пальмітоїлтрансферази-1 (CPT-1), його зниження розблоковує транспорт жирних кислот у мітохондрії для їх β -окиснення [8]. У подальшому, в печінці адипонектин через AMPK інгібує експресію ключових ферментів глюконеогенезу – фосфоенолпіруваткарбоксикінази (PEPCK) та глюкозо-6-фосфатази (G6Pase). Це відбувається шляхом фосфорилування транскрипційного коактиватора CRTC2, що блокує його вхід у ядро і запобігає активації генів регуляторних ензимів глюконеогенезу[9]. До того ж, адипонектин стимулює секрецію інсуліну, підвищуючи експресію відповідних генів та екзоцитоз інсулінових гранул у β -клітинах організму[10].

MEDICINE AND PHARMACY

Щодо гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, то відбувається контроль вивільнення кортизолу. Хронічно підвищений кортизол (гіперкортизолемія) спричиняє ІР у печінці та м'язах і стимулює глюконеогенез[10,11]. Механізм стимуляції глюконеогенезу кортизолом пов'язаний з його дією як стероїдного гормону. Кортизол дифундує в клітину, зв'язується з цитозольним глюкортикоїдним рецептором (GR), транслокується в ядро та зв'язується зі специфічними ділянками ДНК – глюкортикоїд-чутливими елементами (GREs) у промоторах генів. Це безпосередньо активує транскрипцію генів *PCK1* (кодує PEPCK) та *G6PC* (кодує G6Pase), що призводить до посиленого синтезу глюкози печінкою de novo навіть за умов гіперглікемії[12]. Нейрогормональні мережі посилюють регуляцію обмінних процесів, що призводить до розвитку гормональних порушень та метаболічному дисбалансу[11].

References:

- [1] Ali, I. I., D'Souza, C., Tariq, S., & Adegate, E. A. (2024). Adropin is expressed in pancreatic islet cells and reduces glucagon release in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 9824. <https://doi.org/10.3390/ijms25189824>
- [2] Ancu, O., Mickute, M., Guess, N. D., Hurren, N. M., Burd, N. A., & Mackenzie, R. W. (2021). Does high dietary protein intake contribute to the increased risk of developing prediabetes and type 2 diabetes? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 46(1), 1-9. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0396>
- [3] Copps, K. D., & White, M. F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55(10), 2565-2582. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>
- [4] Draznin, B. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance: Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α . *Diabetes*, 55(8), 2392-2397. <https://doi.org/10.2337/db06-0391>
- [5] Fonseca, S. G., Burcin, M., Gromada, J., & Urano, F. (2009). Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(6), 763-770. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.07.003>
- [6] Laybutt, D. R., Preston, A. M., Akerfeldt, M. C., Kench, J. G., Busch, A. K., Biankin, A. V., & Biden, T. J. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 752-763. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0590-z>
- [7] Ma, J., Li, M., Yang, L., Xie, Q., Fan, R., Lu, X., Huang, X., Tong, N., & Duan, Z. (2025). Pancreatic islet cell hormones: Secretion, function, and diabetes therapy. *MedComm*, 6(9), e70359. <https://doi.org/10.1002/mco2.70359>
- [8] Miller, R. A., Chu, Q., Xie, J., Foretz, M., Viollet, B., & Birnbaum, M. J. (2011). Adiponectin suppresses gluconeogenic gene

MEDICINE AND PHARMACY

- expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2518-2528. <https://doi.org/10.1172/JCI45943>
- [9] Timper, K., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. *Disease Models & Mechanisms*, 10(6), 679-689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- [10] Yabaluri, N., & Bashyam, M. D. (2010). Hormonal regulation of gluconeogenic gene transcription in the liver. *Journal of Biosciences*, 35, 473-484. <https://doi.org/10.1007/s12038-010-0052-0>
- [11] Yu, J. H., & Kim, M. S. (2012). Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(6), 391-398. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.6.391>
- [12] Zhang, J., Zheng, Y., Martens, L., & Pfeiffer, A. F. H. (2023). The regulation and secretion of glucagon in response to nutrient composition: Unraveling their intricate mechanisms. *Nutrients*, 15(18), 3913. <https://doi.org/10.3390/nu15183913>