

Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Новицкий В.В.

Молекулярные механизмы модуляции липолиза в жировой ткани и развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

Представлен анализ современных данных литературы и результатов собственных исследований о развитии окислительного стресса в жировой ткани при сахарном диабете. Обсуждаются механизмы модуляции спонтанного и стимулированного липолиза в адипоцитах в условиях окислительного стресса. Рассматривается участие жировой ткани в формировании инсулинорезистентности при сахарном диабете первого и второго типов.

Ключевые слова: сахарный диабет; адипоциты; окислительный стресс; окислительная модификация белков; перекисное окисление липидов; аллоксан

Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Fedorova T.S., Novitsky

Molecular mechanisms of modulation of lipolysis in adipose tissue and development of insulinresistance in diabetes

Siberian state medical university, 2, Moscovski Trakt, Tomk, 634050, Russia

Analysis of modern literature data as well as the results of personal research on development of oxidative stress in adipose tissue in diabetes is presented. Mechanisms of modulation of spontaneous and induced lipolysis in adipocytes in conditions of oxidative stress are discussed. Participation of adipose tissue in forming insulin resistance in types 1 and 2 diabetes is considered.

Key words: diabetes mellitus; adipocyte; oxidative stress; oxidative modification of proteins; lipid peroxidation; alloxan

Сахарный диабет (СД) по медико-социальной значимости занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В России в 2010 г. насчитывалось 3,2 млн больных СД 1 и 2 типов. К 2030 г. число зарегистрированных больных СД возрастет до 5,8 млн чел. [1]. Диабет является главной причиной слепоты, значительно усиливает опасность развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, нефропатий, гипертонии [2—5].

СД характеризуется изменениями обмена в организме всех основных энергетических субстратов и сопровождается первичными или вторичными нарушениями секреции гормонов: инсулина, глюкагона, гормона роста, и чувствительности к ним.

Особое значение при СД 1 типа имеют нарушения липидного обмена. Известно, что инсулин ингибирует активность гормончувствительной липазы путем её дефосфорилирования протеинкиназой А при участии

фосфодиэстеразы 3В. Дефицит инсулина и гипергликемия при СД 1 типа приводят к повышению экспрессии гормончувствительной липазы. Таким образом, в результате снижения ингибирующего влияния инсулина на гормончувствительную липазу в жировой ткани происходит значительная активация липолиза. Кроме того, снижение утилизации глюкозы приводит к уменьшению содержания глицерол-3-фосфата, необходимого для реэтерификации жирных кислот в самой жировой клетке [6, 7]. При СД 2 типа главным фактором патогенеза является инсулинорезистентность [8, 9]. В последнее время появились данные о том, что и при СД 1 типа развивается инсулинорезистентность. При СД 2 типа нарушается чувствительность к инсулину клеток печени, мышц, жировой ткани, а бета-клеток островков Лангерганса к глюкозе. В большинстве случаев инсулинорезистентность развивается задолго до возникновения гипергликемии [8]. Инсулинорезистентность скелетных мышц и клеток печени приводит к снижению поглощения глюкозы миоцитами и активации глюконеогенеза и гликогенолиза в гепатоцитах, что способствует развитию ги-

Для корреспонденции: Шахристова Евгения Викторовна, к.м.н., руководитель научно-образовательного центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; shaxristova@yandex.ru

пергликемии [8]. Инсулинорезистентность жировой ткани сопровождается активацией липолиза и хроническим повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови, оказывающих токсическое действие на бета-клетки островков Лангерганса, приводя к их гибели [10, 11]. Сохранившиеся бета-клетки поджелудочной железы компенсаторно увеличивают секрецию инсулина, что приводит к развитию гиперинсулинемии. При декомпенсации СД высокий уровень глюкозы в крови повреждает бета-клетки островков Лангерганса, что приводит к прогрессивному снижению их количества и возникновению стойкой гипергликемии [12, 13].

Долгое время адипоциты рассматривались как энергетическое депо. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом, играющим важную роль в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и липидов через секрецию протеинов и гормонов. Адипоциты секретируют гормоны и цитокины как с центральным действием на регуляцию энергетического обмена (например, лептин), так и периферическим влиянием на чувствительность к инсулину или инсулинорезистентность (например, резистин, адипонектин и белок, стимулирующий адипирование). Кроме того, адипоциты, реагируя на поступающие нейроэндокринные сигналы, участвуют в липогенезе, липолизе и термогенезе [14, 15].

Эндокринная функция адипоцитов реализуется через продукцию компонентов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент) и гормона лептина. Наряду с этими белками адипоцит экспрессирует выработку катепсинов G и D, осуществляющих альтернативный путь образования ангиотензина II, не требующий присутствия ренина. Хотя жировая ткань не единственный источник секреции данных факторов, вклад адипоцитов в плазматический уровень ингибитора активатора плазминогена первого типа (РАI-1) и ангиотензина II становится более значимым при ожирении, что может способствовать развитию тромбоза, тромбоемболии и гипертонии. СД 2 типа является серьезным фактором риска развития атеросклероза [16, 17, 18].

Гормон лептин активно секретируется адипоцитами при избытке пищи и регулирует пищевое поведение. Жировая ткань также секретирует важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие, как липопротеинлипаза, аполипопротеин E, белок, переносящий эфиры холестерина [17].

В адипоцитах экспрессируются рецепторы ряда цитокинов (TNF- α , IL-6), факторов роста, рецепторы гормонов: тиротропина, ангиотензина II, глюкоаго-

на, инсулина, лептина, гормона роста, а также α - и β -адренорецепторы. Благодаря этому интенсивность синтеза триацилглицеролов и секреция лептина адипоцитами регулируется как метаболическими сигналами (поступлением глюкозы либо жирных кислот), так и гуморальными влияниями. Глюкокортикоиды стимулируют экспрессию гена стеариол-КоА-десатуразы, участвующей в синтезе ненасыщенных жирных кислот, гена Ob, кодирующего гормон лептин, и гена ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II. Инсулин стимулирует экспрессию генов синтазы жирных кислот, осуществляющей биосинтез насыщенных жирных кислот. В то же время, кроме влияния на экспрессию генов, инсулин также активирует транслокацию глюкозного транспортера (GLUT) из цитоплазмы в клеточную мембрану, вследствие чего активизируется поступление глюкозы [14, 17, 18].

Таким образом, секретлируемые жировой тканью адипокины оказывая воздействие ауто/паракринным способом, регулируют пролиферацию, дифференцировку и метаболизм клеток самой жировой ткани, а поступая в общую циркуляцию, адипокины действуют как сигнальные молекулы, оказывая влияние на функцию различных органов и систем организма.

В механизмах возникновения СД 1 и 2 типов и развития их осложнений важную роль играет окислительный стресс [19, 20, 21]. Источниками активных форм кислорода (АФК) в клетках являются реакции гликозилирования белков, дыхательная цепь митохондрий, мембраносвязанная НАДФН-оксидаза и другие ферменты [20]. Главным источником АФК в клетках является дыхательная цепь митохондрий, продуцирующая супероксидный анион-радикал в первом и третьем комплексе при участии убихинона [22]. Гипергликемия и высокий уровень СЖК при СД также способствуют гиперпродукции АФК в дыхательной цепи, приводящей к окислительной модификации макромолекул в клетке [20]. Наряду с этим, активные свободные радикалы образуются при аутоокислении глюкозы и ее метаболических интермедиатов — 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата [23, 24]. Это приводит к образованию реактивных дикарбонильных сахаров — метилглиоксаля и 3-дезоксиглюкозона, запускающих процесс неферментативного или аутоокислительного гликозилирования белков с генерацией АФК [25].

Аллоксан, широко применяемый для моделирования СД 1 типа, поглощается избирательно бета-клетками поджелудочной железы и осуществляет свое диабетогенное действие, способствуя генерации АФК [26, 27]. Другие органы и ткани также подвергаются воздействию аллоксана, но они более резистентны к действию АФК, что приводит к менее выраженному токсическому эффекту [28].

При окислении аллоксана в клетке образуется диалуровая кислота, которая вступает в редокс-цикл, в результате чего генерируется $O_2^{\bullet-}$ супероксидный анион-радикал (рис. 1). Реакция между аллоксаном и диалуровой кислотой приводит к образованию промежуточного радикала аллоксана (HA^{\bullet}) [26, 27], который восстанавливается глутатионом. $O_2^{\bullet-}$ вызывает высвобождение Fe^{3+} из ферритина и способствует восстановлению его в Fe^{2+} [27]. К тому же сам HA^{\bullet} может восстанавливать Fe^{3+} до Fe^{2+} (рис. 1). $O_2^{\bullet-}$ способен дисмутировать до пероксида водорода спонтанно или под действием супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1). В присутствии Fe^{2+} и пероксида водорода в реакции Фентона образуется высокоактивный $OH^{\bullet-}$, наличие которого было показано в модельных экспериментах и в клетках островков Лангерганса при инкубации их с аллоксаном [29].

Использование аллоксана как прооксиданта позволило нам изучить модуляцию липолиза в условиях окислительного стресса при СД 1 типа [30, 31, 32]. Повышенная продукция АФК на фоне снижения антиоксидантной защиты в клетках при СД приводит к повреждению макромолекул и может сопровождаться окислительной модификацией липидов, белков и нуклеиновых кислот, что лежит в основе патогенеза СД и развития осложнений [2, 4, 21, 31, 33].

В адипоцитах содержится высокая концентрация субстратов, подверженных свободнорадикальному окислению (рис. 2) [34, 35]. Известно, что при ожирении и СД 2 типа в жировой ткани активируется свободнорадикальное окисление, в том числе перекисное окисление липидов (ПОЛ) [5, 36]. В то же время состояние свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантного потенциала в адипоцитах при СД 1 типа не исследовано. Нами установлено, что при аллоксановом диабете в адипоцитах крыс происходит активация процессов ПОЛ, приводящих

к окислению ненасыщенных жирных кислот, и снижение редокс-потенциала системы глутатиона [36].

Увеличение содержания продуктов окислительной модификации белков в адипоцитах крыс с аллоксановым диабетом может играть важную роль в нарушении метаболизма липидов и его регуляции в жировой ткани при аллоксановом диабете [36]. Было показано, что жировая ткань очень чувствительна к свободнорадикальному окислению [37, 38], и значительное увеличение ее массы при ожирении может способствовать развитию окислительного стресса во всем организме [5]. Q.G. Zhou и соавторы (2010) показали, что продукты окислительной модификации альбумина приводят к активации НАДФН-оксидазы, повышению продукции АФК, снижению стимулированного инсулином транспорта глюкозы, нарушению трансдукции инсулинового сигнала и развитию инсулинорезистентности в адипоцитах [39]. Образование карбонильных производных белков в адипоцитах может быть следствием низкой активности глутатионтрансферазы, участвующей в нейтрализации образующихся в процессах свободнорадикального окисления липидов альдегидов. Низкая активность этого фермента также является одной из причин развития инсулинорезистентности в жировой ткани [35, 40].

В условиях окислительного стресса и неконтролируемой генерации АФК преобладающими становятся процессы окислительной модификации белков, приводящие в конечном счете к утрате их биологической активности (ферментативной, рецепторной, транспортной и т.д.). Окислительная модификация белков приводит к появлению новых антигенов и провоцирует иммунный или аутоиммунный ответ, что играет важную роль в патогенезе и развитии осложнений при СД 1 типа [2, 41].

В адипоцитах триацилглицеролы (ТАГ) находятся в виде жировых капель, в которых протекают про-

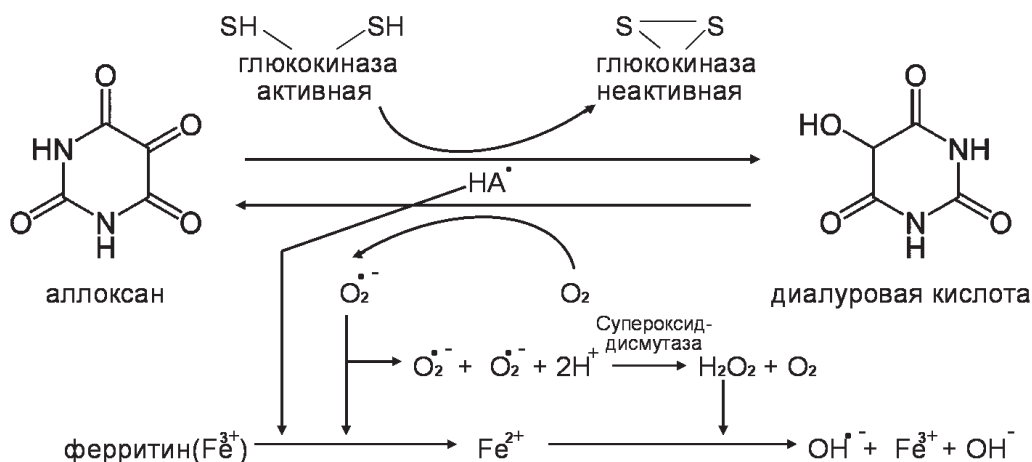


Рис. 1. Механизм продукции активных форм кислорода В-клетками поджелудочной железы крыс под действием аллоксана [27].

цессы липогенеза и липолиза. Липолиз в жировой ткани является катаболическим процессом, приводящим к распаду ТАГ в адипоцитах до глицерола и СЖК. Открытие белков, вовлеченных в регуляцию гидролиза ТАГ, различных эндокринных и паракринных факторов привели к пересмотру некоторых механизмов путей трансдукции сигнала в жировых клетках [42]. Для липолиза необходимо, чтобы свободные цитозольные липазы могли получить доступ к гидрофобным ТАГ, окруженным белками (перилипинами А и В, адипофилином, липотрансином и др.), покрывающими липидную каплю. Глицерол и гидрофобные СЖК, образующиеся при липолизе, должны быть элиминированы из жировой клетки с помощью белка переносчика для жирных кислот и аквапорина 7 для удаления глицерола [43]. При стимуляции липолитическими гормонами перилипин фосфорилируется протеинкиназой А (ПКА) по остаткам серина. Фосфорилирование серина в положении 492 приводит к изменению поверхности жировой капли таким образом, что увеличивается площадь капли, доступная для закрепления липазы [44].

Генетически обусловленное отсутствие перилипина А способствует увеличению спонтанного и ингибированию стимулированного катехоламинами липолиза,

развитию инсулинорезистентности, что приводит к повышенному риску развития ожирения, активации окислительных процессов и нарушению биосинтеза липидов в жировой ткани, печени, скелетной мускулатуре, почках и других органах и тканях [45].

Главная роль активаторов липолиза принадлежит катехоламинам, действующим через β_1 -, β_2 -, β_3 -рецепторы на поверхности клеток. β_1 - и β_2 -рецепторы широко распространены в различных тканях организма, β_3 -рецепторы были обнаружены только в клетках жировой ткани. Их стимуляция приводит к увеличению липолиза в адипоцитах людей и животных [46]. β -рецепторы ассоциированы с Gs белком, их активация приводит к диссоциации G белка, отсоединению комплекса α -субъединица-ГТФ, который активирует аденилатциклазу, синтезирующую цАМФ из АТФ. В свою очередь, цАМФ активирует цАМФ-зависимую ПКА, фосфорилирующую гормончувствительную липазу и перилипин А на поверхности эндогенных липидных капель, запуская гидролиз ТАГ [47].

В нашей лаборатории было показано, что активация окислительного стресса в адипоцитах крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом приводит к стимуляции спонтанного и ингибированию стимулированного агонистом β_2 -адренорецепторов липолиза

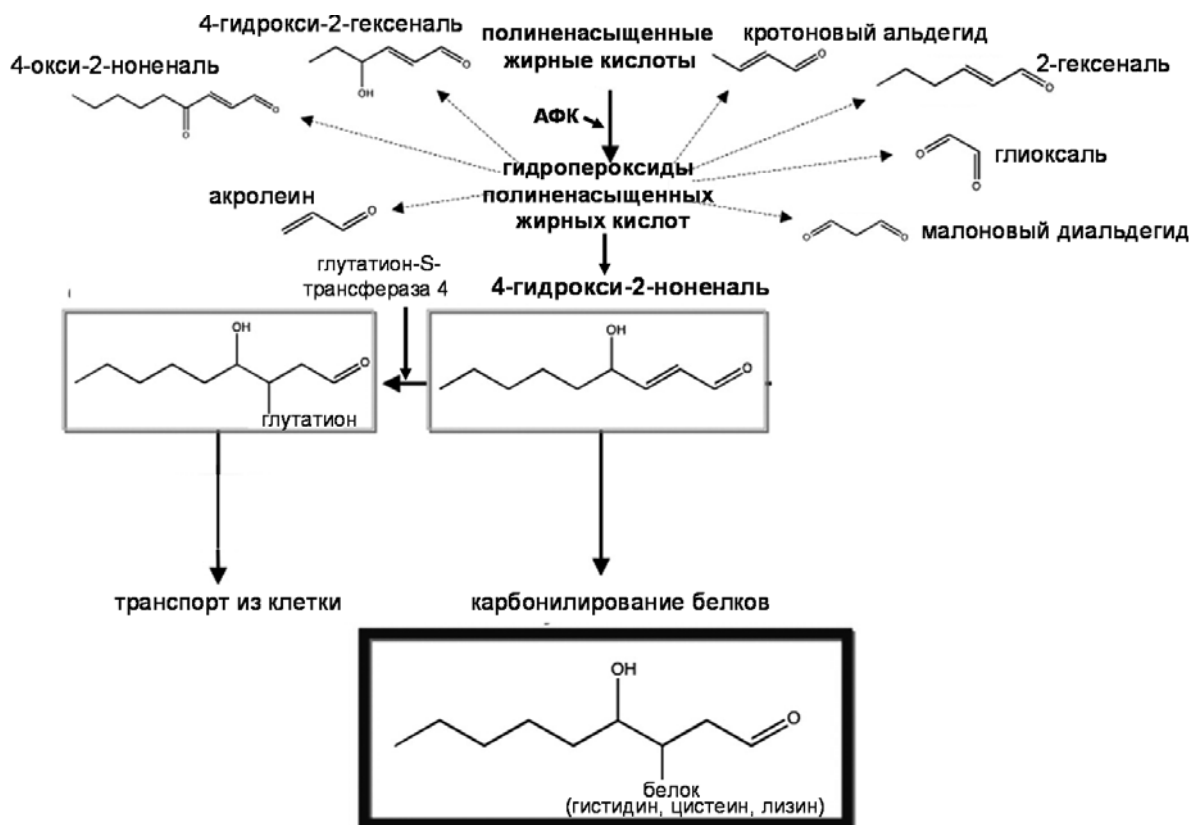


Рис. 2. Образование продуктов перекисного окисления липидов и карбонильных производных белков при окислительном стрессе [35].

[48]. Механизмы регуляции липолиза в жировых клетках в настоящее время интенсивно изучаются. Гормончувствительная липаза и перилипин — основные факторы в адипоцитах, которые регулируют липолиз [49]. В нестимулируемых эффекторами клетках гормончувствительная липаза диффузно распределена в цитозоле, в то время как перилипин покрывает поверхность липидных капель. Это препятствует гидролизу молекул ТАГ гормончувствительной липазой [50]. При стимуляции гормонами повышается концентрация внутриклеточного цАМФ и активируется ПКА, которая фосфорилирует гормончувствительную липазу и облегчает ее транслокацию на поверхности жировых капель [50, 51]. Одновременно ПКА фосфорилирует перилипин, что изменяет поверхностную структуру жировых капель и облегчает связывание гормончувствительной липазы. Два одновременно происходящих события — фосфорилирование гормончувствительной липазы и белка перилипина — приводят к активации липолиза [51].

В исследованиях Т. Tsujita с соавторами (2006) было показано, что активность гормончувствительной липазы проявляется даже в отсутствии липолитических гормонов, при этом её действие ограничивается фосфа-

тидилхолином на поверхности эндогенных липидных капель в адипоцитах [52]. Можно предполагать, что активация ПОЛ приводит к дезинтеграции фосфолипидного монослоя на поверхности жировой капли. Это повышает доступность ТАГ для действия липазы и вызывает активацию спонтанного липолиза.

Одним из механизмов ингибирующего действия окислительного стресса на активированный через β -адренорецепторы липолиз может быть изменение концентрации цАМФ в ответ на стимуляцию агонистом. Снижение содержания цАМФ, возможно, связано с уменьшением образования АТФ — в условиях окислительного стресса. Наряду с этим АТФ служит источником энергии, необходимой для перемещения гормончувствительной липазы на поверхности жировой капли [53], что может быть еще одной причиной ингибирования стимулированного липолиза на этапах трансдукции гормонального сигнала после аденилатциклазы. Показано, что источником АТФ, используемого для синтеза цАМФ, является, главным образом, гликолиз, в то время как для транслокации гормончувствительной липазы — окислительное фосфорилирование [50].

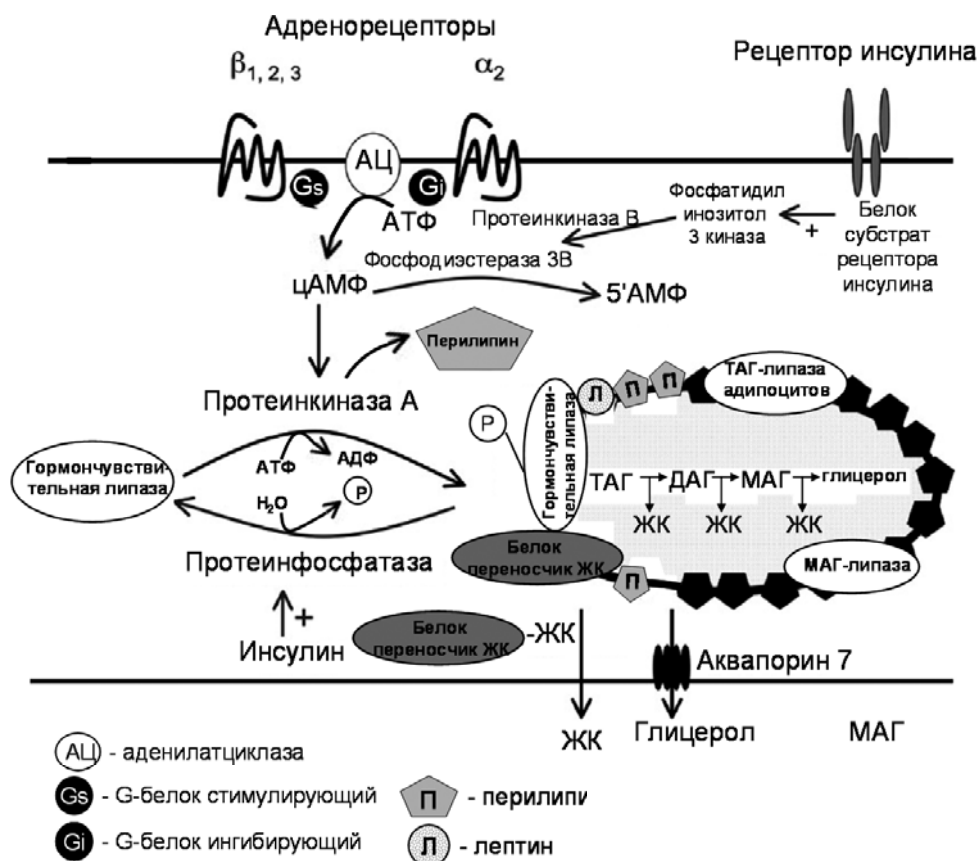


Рис. 3. Механизм активации липолиза в адипоцитах [50].

Катехоламины могут оказывать и антилиполитический эффект, действуя через α_2 -адренорецепторы, ассоциированные с С1 белком. При активации этих рецепторов происходит ингибирование аденилатциклазы комплексом α субъединица-ГТФ, как следствие, снижение уровня внутриклеточного цАМФ и интенсивности липолиза (рис. 3). От соотношения β - и α -рецепторов к катехоламинам в жировой клетке зависит активность липолиза [50].

Основное антилиполитическое действие в организме определяется инсулином и инсулиноподобным фактором роста, действующих через рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназой. Взаимодействие инсулина с рецептором приводит к аутофосфорилированию тирозинкиназы, что запускает каскад реакций, активирующий фосфодиэстеразу, снижающую уровень внутриклеточного цАМФ [54].

Интенсивный липолиз в адипоцитах приводит к выделению большого количества СЖК, которые транспортируются преимущественно в печень и препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени. Инсулин, не связавшийся с гепатоцитами, способствует развитию системной гиперинсулинемии. При нарушенной ауторегуляции инсулиновых рецепторов, гиперинсулинемия усиливает инсулинорезистентность периферических органов. СЖК подавляют также тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Попадая в системный кровоток, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани в цикле глицерол/СЖК и, таким образом, усилению периферической инсулинорезистентности. Наряду с этим СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на бета-клетки поджелудочной железы, приводя к снижению их секреторной активности [55].

Таким образом, повышение активности свободнорадикального окисления при СД способствует модуляции липолиза в жировой ткани. Увеличение активности спонтанного липолиза и ингибирование антилиполитического действия инсулина в жировых клетках в условиях окислительного стресса, может являться одной из причин повышенного содержания свободных жирных кислот в плазме крови при СД 1 типа, что в конечном итоге может приводить к развитию инсулинорезистентности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (договор №4184.2014.7-НШ).

Список литературы

1. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в российской федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15-8.
2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса; 2006. 400 с.
3. Луцак В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма. *Биохимия*. 2007; 72(8): 995-1015.
4. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008. 284с.
5. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Clin. Invest.* 2004; 114(12): 1752-61.
6. Kraemer F.B., Shen W.J. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-) acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res.* 2002; 43(10): 1585-94.
7. Singhal J., Nagaprashantha L., Vatsyayan R., Awasthi S., Singhal S.S. RLLP76, a glutathione-conjugate transporter, plays a major role in the pathogenesis of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2011; 6(9): 24688-99.
8. Rains J.L., Jain S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50(5): 567-75.
9. Chang Y.C., Chuang L.M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *Am. J. Transl. Res.* 2010; 2(3): 316-31.
10. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., Rebelato E.L., Procopio J., Morgan D. et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J. Physiol.* 2007; 583(1): 9-24.
11. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007; 85(7): 20-7.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Возможна ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54(5): 50-6.
13. Campbell R.K. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2009; 49(1): S.10-5.
14. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнатъева Е.В. Генные сети липидного метаболизма. *Бюллетень СО РАМН*. 2006; 120(2): 29-42.
15. Yu Yi-H., Ginsberg H.N. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. *Circulation Research*. 2005; 96: 1042-52.
16. Gale S.M., Gastracane V.D., Mantzoros C.S. energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J. Nutr.* 2004; 134(2): 295-98.
17. Jequier F. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 967(6778): 379-88.
18. Frubeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F.J., Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280(6): E827-47.
19. Иванов В.В., Луста И.В., Сатрихина Т.Н. Удинцев Н.А. Гипоинсулинемия и перекисное окисление ли-

- пидов при эмоционально-болевым стрессе. *Проблемы эндокринологии*. 1990; 36(2): 77-80.
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54: 1615-25.
21. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res*. 2010; 107(9): 1058-70.
22. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. *Вопросы медицинской химии*. 2001; 47(1): 561-81.
23. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Применение убихинона (коэнзима Q) в терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2007; 4: 37-42.
24. Ahmed N., Thornalley P.J. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes. Obes. Metab*. 2007; 9: 233-45.
25. Peyroux J., Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol. Biol*. 2006; 54: 405-19.
26. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(2) 216-26.
27. Szkudelski T. The mechanism of alloxan end streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res*. 2001; 50: 536-46.
28. Иванов В.В., Васенёва И.В., Удинцев Н.А. Перекисное окисление липидов в печени крыс при аллоксановом диабете. *Проблемы эндокринологии*. 1984; 30(1): 70-3.
29. Grankvist K. Alloxan-induced luminol luminescence as a tool for investigating mechanisms of radical-mediated diabetogenicity. *Biochem*. 1981; 200: 685-90.
30. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Новицкий В.В. Влияние аллоксана на спонтанный липолиз и систему глутатиона в изолированных адипоцитах крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151(3): 288-91.
31. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Новицкий В.В. Влияние аллоксана на систему глутатиона и окислительную модификацию белков в адипоцитах при экспериментальном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10(3): 44-7.
32. Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Иванов В.В., Носарева О.Л., Дзюман А.Н., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Свободнорадикальное окисление белков и липидов в адипоцитах в условиях окислительного стресса. *Молекулярная медицина*. 2014; 1: 59-64.
33. Liu Q., Sun L., Tan Y., Wang G., Lin X., Cai L. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr. Med. Chem*. 2009; 16(1): 113-29.
34. Festa M., Ricciardelli G., Mele G., Pietropaolo C., Ruffo A., Colonna A. Overexpression of H ferritin and up-regulation of iron regulatory protein genes during differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes. *J Biol. Chem*. 2000; 275(47): 36708-12.
35. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Новицкий В.В. Перекисное окисление липидов и система глутатиона в жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30(6): 101-4.
36. Pogliano S., Galvani S., Bour S., Andre M., Prunet-Marcassus B., Penicaud L. et al. Adipose tissue sensitivity to radiation exposure. *Am. J. Pathol*. 2009; 174(1): 44-53.
37. Galinier A., Carriere A., Fernandez Y., Carpenne C., Andre M., Caspar-Bauguil S. et al. Adipose tissue pro-adipogenic redox changes in obesity. *Biol. Chem*. 2006; 281: 12682-87.
38. Zhou Q.G., Peng X., Hu L.L., Xie D., Zhou M., Hou F.F. Advanced oxidation protein products inhibit differentiation and activate inflammation in 3T3-L1 preadipocytes. *J. Cell Physiol*. 2010; 225(1): 42-51.
39. Grimsrud P.A., Picklo M.J., Griffin T.J., Bernlohr D.A. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol. Cell. Proteomics*. 2007; 6(4): 624-37.
40. Curtis J.M., Grimsrud P.A., Wright W.S. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2010; 59(5): 1132-42.
41. Wang G., Wang J., Ma H., Khan M.F. Increased nitration and carbonylation of proteins in MRL+/+ mice exposed to trichloroethene: potential role of protein oxidation in autoimmunity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2009; 237(2): 188-95.
42. Bartness T.J., Song C.K. Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J. Lipid. Res*. 2007; 48(8): 1655-72.
43. Brasaemle D.L., Dolios G., Shapiro L. Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem*. 2004; 279: 46835-42.
44. Garcia A., Subramanian V., Sekowski A., Bhattacharyya S., Love M.W., Brasaemle D.L. The amino and carboxyl termini of perilipin A facilitate the storage of triacylglycerols. *J. Biol. Chem*. 2004; 279: 8409-16.
45. Miyoshi H., Souza S.C., Endo M., Sawada T., Perfield J.W. 2nd, Shimizu C. et al. Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity. *J. Lipid Res*. 2010; 51(5): 975-82.
46. Robidoux J., Martin T.L., Collins S. Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2004; 44: 297-323.
47. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T., Jardel C., Bruckert E., Grimaldi A. et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87: 84-9.
48. Шахристова Е.В., Иванов В.В., Степовая Е.А., Новицкий В.В. Влияние супероксидного анион-радикала и глутатиона на липолиз в адипоцитах крыс при окислительном стрессе, индуцированном аллоксаном. *Вестник наук Сибири*. 2012; 4(5): 258-66. Available at: <http://sjs.tpu.ru/journal/article/view/458> (accessed 4 February 2014).
49. Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Duncan R.E., Ahmadian M., Sul H.S. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. 2007; 293: G1-4.
50. Jocken J.W., Blaak E.E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. *Physiol. Behav*. 2008; 94(2) 219-30.
51. Sztalryd C., Xu G., Dorward H., Tansey J.T., Contreras J.A., Kimmel A.R. et al. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *Cell. Biol*. 2003; 160: 1093-103.
52. Tsujita T. Basal lipolysis in epididymal fat cells from streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2006; 52(1): 47-53.
53. Brasaemle D.L., Rubin B., Harten I.A., Gruia-Gray J., Kimmel A.R., Londos C. Perilipin a increases triacylglycerol storage by decreasing the rate of triacylglycerol hydrolysis. *Biol. Chem*. 2000; 275(49): 38486-93.
54. Choi Y.H., Park S., Hockman S., Zmuda-Trzebiatowska E., Svennelid F., Haluzik M. et al. Alterations in regulation of energy homeostasis in cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B-null mice. *J. Clin. Invest*. 2006; 116: 3240-51.

55. Graciano M.F., Valle M.M., Kowluru A., Curi R., Carpinelli A.R. Regulation of insulin secretion and reactive oxygen species production by free fatty acids in pancreatic islets. *Islets*. 2011; 3(5): 213-23.

References

1. Suncov Ju.I., Bolotskaja L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and the forecast of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2011; 1: 15-8. (in Russian)
2. Dubinina E.E. Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects. Saint-Petersburg: Medical press; 2006. 400 p. (in Russian)
3. Lushhak V.I. Free radical oxidation of proteins and its connection with the functional state of the body. *Biochemistry*. 2007; 72(8): 995-1015. (in Russian)
4. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ART; 2008. 284p. (in Russian)
5. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Clin. Invest.* 2004; 114(12): 1752-61.
6. Kraemer F.B., Shen W.J. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-) acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. 2002; 43(10): 1585-94.
7. Singhal J., Nagaprashantha L., Vatsyayan R., Awasthi S., Singhal S.S. RLIP76, a glutathione-conjugate transporter, plays a major role in the pathogenesis of metabolic syndrome. *PLoS One*. 2011; 6(9): 24688-99.
8. Rains J.L., Jain S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50(5): 567-75.
9. Chang Y.C., Chuang L.M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *Am. J. Transl. Res.* 2010; 2(3): 316-31.
10. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., Rebelato E.L., Procopio J., Morgan D. et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J. Physiol.* 2007; 583(1): 9-24.
11. Klebanova E.M., Balabolkin M.I., Kreminskaja V.M. The value of adipose tissue and its hormones in the mechanisms of insulin resistance and diabetes of the 2nd type. *Clinical medicine*. 2007; 85(7): 20-7. (in Russian)
12. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Is it possible pathogenetic therapy of diabetes mellitus of 2nd type. *Problems of Endocrinology*. 2008; 54(5): 50-6. (in Russian)
13. Campbell R.K. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2009; 49(1): S.10-5.
14. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignatieva E.V. Gene networks of lipid metabolism. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2006; 120(2): 29-42. (in Russian)
15. Yu Yi-H., Ginsberg H.N. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. *Circulation Research*. 2005; 96: 1042-52.
16. Gale S.M., Gastracane V.D., Mantzoros C.S. energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J. Nutr.* 2004; 134(2): 295-98.
17. Jequier F. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 967(6778): 379-88.
18. Frubeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F.J., Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280(6): E827-47.
19. Ivanov V.V., Lusta I.V., Satrihina T.N., Udincev N.A. Gipoinsulinemiya and lipid peroxidation in emotsionalno-pain stress. *Problems of Endocrinology*. 1990; 36(2): 77-80. (in Russian)
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54: 1615-25.
21. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 107(9): 1058-70.
22. Dubinina E.E. Role of reactive oxygen species as signaling molecules in the metabolism of tissues under conditions of oxidative stress. *Problems of Medical Chemistry*. 2001; 47(1): 561-81. (in Russian)
23. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Use of ubiquinone (coenzyme Q) in the treatment of diabetes and its complications. *Diabetes Mellitus*. 2007; 4: 37-42. (in Russian)
24. Ahmed N., Thornalley P.J. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes. Obes. Metab.* 2007; 9: 233-45.
25. Peyroux J., Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Patrol. Biol.* 2006; 54: 405-19.
26. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(2) 216-26.
27. Szkudelski T. The mechanism of alloxan end streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 2001; 50: 536-46.
28. Ivanov V.V., Vasenjova I.V., Udincev N.A. Lipid peroxidation in rat liver in alloxan diabetes. *Problems of Endocrinology*. 1984; 30(1): 70-3. (in Russian)
29. Grankvist K. Alloxan-induced luminol luminescence as a tool for investigating mechanisms of radical-mediated diabetogenicity. *Biochem.* 1981; 200: 685-90.
30. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. Effect of alloxan on spontaneous lipolysis and glutathione system in isolated rat adipocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(3): 314-17. (in Russian)
31. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. Effect of alloxan on glutathione system and oxidative protein modification in adipocytes of rats at experimental diabetes. *Bulletin of Siberian medicine*. 2011; 10(3): 44-7. (in Russian)
32. Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Ivanov V.V., Nosareva O.L., Dzuman A.N., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Free-radical oxidation of proteins and lipids in adipocytes under oxidative stress. *Molekuliarnaia meditsina*. 2014; 1: 59-64. (in Russian)
33. Liu Q., Sun L., Tan Y., Wang G., Lin X., Cai L. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16(1): 113-29.
34. Festa M., Ricciardelli G., Mele G., Pietropaolo C., Ruffo A., Colonna A. Overexpression of H ferritin and up-regulation of iron regulatory protein genes during differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes. *J Biol. Chem.* 2000; 275(47): 36708-12.
35. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Zhavoronok T.V., Novitsky V.V. Lipid peroxidation and the glutathione system in adipose tissue of rats with alloxan diabetes. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2010; 30(6): 101-4. (in Russian)

36. Poglio S., Galvani S., Bour S., Andre M., Prunet-Marcassus B., Penicaud L. et al. Adipose tissue sensitivity to radiation exposure. *Am. J. Pathol.* 2009; 174(1): 44-53.
37. Galinier A., Carriere A., Fernandez Y., Carpeno C., Andre M., Caspar-Bauguil S. et al. Adipose tissue pro-adipogenic redox changes in obesity. *Biol. Chem.* 2006; 281: 12682-87.
38. Zhou Q.G., Peng X., Hu L.L., Xie D., Zhou M., Hou F.F. Advanced oxidation protein products inhibit differentiation and activate inflammation in 3T3-L1 preadipocytes. *J. Cell Physiol.* 2010; 225(1): 42-51.
39. Grimsrud P.A., Picklo M.J., Griffin T.J., Bernlohr D.A. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol. Cell. Proteomics.* 2007; 6(4): 624-37.
40. Curtis J.M., Grimsrud P.A., Wright W.S. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2010; 59(5): 1132-42.
41. Wang G., Wang J., Ma H., Khan M.F. Increased nitration and carbonylation of proteins in MRL+/+ mice exposed to trichloroethene: potential role of protein oxidation in autoimmunity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 237(2): 188-95.
42. Bartness T.J., Song C.K. Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J. Lipid. Res.* 2007; 48(8): 1655-72.
43. Brasaemle D.L., Dolios G., Shapiro L. Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 46835-42.
44. Garcia A., Subramanian V., Sekowski A., Bhattacharyya S., Love M.W., Brasaemle D.L. The amino and carboxyl termini of perilipin A facilitate the storage of triacylglycerols. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 8409-16.
45. Miyoshi H., Souza S.C., Endo M., Sawada T., Perfield J.W. 2nd, Shimizu C. et al. Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity. *J. Lipid Res.* 2010; 51(5): 975-82.
46. Robidoux J., Martin T.L., Collins S. Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 44: 297-323.
47. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T., Jardel C., Bruckert E., Grimaldi A. et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 84-9.
48. Shakhristova E.V., Ivanov V.V., Stepovaya E.A., Novitsky V.V. Influence of superoxide anion radical and glutathione on lipolysis in adipocytes of rats at oxidative stress induced by alloxan. *Siberian Journal of Science.* 2012; 4(5): 258-66. Available at: <http://sjs.tpu.ru/journal/article/view/458> (accessed 4 February 2014). (in Russian)
49. Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Duncan R.E., Ahmadian M., Sul H.S. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2007; 293: G1-4.
50. Jocken J.W., Blaak E.E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. *Physiol. Behav.* 2008; 94(2) 219-30.
51. Sztalryd C., Xu G., Dorward H., Tansey J.T., Contreras J.A., Kimmel A.R. et al. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *Cell. Biol.* 2003; 160: 1093-103.
52. Tsujita T. Basal lipolysis in epididymal fat cells from streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2006; 52(1): 47-53.
53. Brasaemle D.L., Rubin B., Harten I.A., Gruia-Gray J., Kimmel A.R., Londos C. Perilipin a increases triacylglycerol storage by decreasing the rate of triacylglycerol hydrolysis. *Biol. Chem.* 2000; 275(49): 38486-93.
54. Choi Y.H., Park S., Hockman S., Zmuda-Trzebiatowska E., Sennelid F., Haluzik M. et al. Alterations in regulation of energy homeostasis in cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B-null mice. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 3240-51.
55. Graciano M.F., Valle M.M., Kowluru A., Curi R., Carpinelli A.R. Regulation of insulin secretion and reactive oxygen species production by free fatty acids in pancreatic islets. *Islets.* 2011; 3(5): 213-23.

Поступила 14.10.14

Received 14.10.14

Сведения об авторах:

Иванов Владимир Владимирович — к.б.н., доцент каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Шахристовая Евгения Викторовна — к.м.н., руководитель научно-образовательного центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: shaxristova@yandex.ru

Степовая Елена Алексеевна — д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Носарева Ольга Леонидовна — к.м.н., доцент каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Федорова Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Новицкий Вячеслав Викторович — д.м.н., проф., акад. РАМН, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России