

## АДАПТИВНЫЙ СМЫСЛ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Р.Т. МАКИШЕВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** В обзоре собственных работ и литературных источников проведено обсуждение накопившихся фактов приспособительного значения инсулинорезистентности. Применение методов системного анализа позволило разработать гипотезу ограничения избыточного действия инсулина в виде функциональной системы, которая логично объясняет повышение тканевой резистентности к инсулину с позиции адаптации. Системообразующим фактором являются емкостные параметры цитозоля клетки. Влияние гиперинсулинемии на клетки с высокой чувствительностью к инсулину делает действие гормона избыточным, приводя к увеличению поступления питания и воды внутрь клетки. Чувствительность клеток детерминируется типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное действие инсулина приводит к набуханию и повреждению клеток жизненно важных тканей. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина, уменьшая чувствительность к инсулину разными способами. К ним относятся тканевая инсулинорезистентность, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона. На рецепторном уровне имеются иммунологические, генетические, биохимические механизмы и интернализация. Снижение чувствительности тканей может возникать после насыщения потребностей клеток в энергии и субстратах для синтеза. Инсулинорезистентность не может одновременно затронуть все клетки организма. Приводится критика методов диагностики инсулинорезистентности. Факты о распространенности инсулинорезистентности в различной патологии указывают на адаптивное значение инсулинорезистентности не только для патологии углеводного обмена, но и для обмена веществ в организме в целом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, чувствительность к инсулину, инсулинорезистентность, адаптация.

## THE ADAPTIVE MEANING OF INSULIN RESISTANCE

R.T. MAKISHEVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128 Tula, Russia 300028*

**Abstract.** In the overview of author's own works and of the literature discussed the accumulated facts of the adaptive significance of insulin resistance. Application of system analysis methods has allowed developing the hypothesis of limiting excessive action of insulin in the form of a functional system that logically explains the increase of tissue insulin resistance from a position of adaptation. System-forming factor is the capacitive parameters of the cytoplasm of the cell. The effect of hyperinsulinemia on cells with high sensitivity to insulin makes the action of the hormone excess resulting in an increase in income of water and food inside cells. The sensitivity of the cells determined the type of tissue; its functional activity; its share in the total integrated activity of the organism; the functional capacity reserve and the degree deficit of energy and plastic substrates. Excess insulin leads to swelling and damage to the cells of vital tissues. The status of homeostasis to starts mechanisms for limit excessive action of insulin, decreasing insulin sensitivity in a variety of ways. These include insulin resistance of tissue, decreased sensitivity to stimulants and inhibition of hormone secretion. At receptor level, there are immunological, genetic, biochemical mechanisms, and internalization. Decreased tissue sensitivity may occur after saturation of the needs of cells for energy and substrates for the synthesis. Insulin resistance no may affect all body cells. In article provides a critique of methods for diagnosis of insulin resistance. Facts about the prevalence of insulin resistance in various pathologies indicate adaptive significance of insulin resistance not only to the pathology of carbohydrate metabolism, but also metabolism in the body as a whole.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin sensitivity, insulin resistance, adaptation.

Незабвенной памяти учителя  
д.м.н. Амангельды Абилкасимовича Абилкасимова  
посвящается

В марте 2015 года *C. J. Nolan* с соавторами выпустили работу, в которой подвергнута сомнению догма о том, что *инсулинорезистентность (ИР)* в первую очередь вредна для организма и с ней необходимо вести непримиримую борьбу любой ценой. Авторы признают, что ИР является физиологическим механизмом, который защищает критические ткани сердечно-сосудистой системы от индуцированной питательными веществами травмы. Этим они объясняют высокую степень риска подгруппы пациентов, набирающих вес, на фоне интенсификации сахароснижающей терапии. Утверждается, что стремление снизить плазменные уровни глюкозы, особенно при интенсивной инсулинотерапии, возможно, вредны. В качестве аргументации формулируется следующее: снижение гликемии, которое происходит за счет преодоления ИР, поставляет еще больше питательных веществ в уже перегруженные ткани, что может парадоксально усилить метаболические повреждения в критических тканях. Вводится понятие «инсулин-индуцированной метаболический стресс» у тучных пациентов с *сахарным диабетом 2 типа (СД2)* с различным уровнем метаболического контроля позволяет правдоподобно объяснить негативные результаты крупных клинических испытаний СД2 [28].

Вопросам адаптации организма к избыточному действию инсулина была посвящена большая часть наших научных исследований с 1994 года. Применение методов системного анализа позволило разработать гипотезу ограничения избыточного действия инсулина в виде функциональной системы [12], которая включала повышение тканевой резистентности к инсулину [10]. Диабетогенная стратегия успешнее обеспечивает приспособление и выживание организма [6]. СД развивается при длительном существовании гиперинсулинемии. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина. К ним относятся тканевая ИР, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона [7]. Со временем накапливались экспериментальные и клинические сведения, подтвердившие, выдвинутую нами гипотезу. Они были изложены в статье «Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности» [9] и монографии «Физиология сахарного диабета» [11].

Системообразующим фактором функциональной системы ограничения избыточного действия инсулина являются емкостные параметры цитозоля клетки. Увеличение объема клеток — один из наиболее ранних признаков ее повреждения [15]. Клеточная гидратация быстро меняется под воздействием гормонов, питательных веществ и окислительного стресса. Такие краткосрочные модуляции клеточного объема в пределах узкого диапазона действуют как мощный сигнал, который изменяет клеточный метаболизм и экспрессию генов. Набухание и сморщивание клеток приводят к противоположным паттернам клеточных метаболических функций. Гормоны и аминокислоты могут инициировать клеточные структуры путем изменения объема клетки. Изменения клеточной гидратации является важным механизмом регуляции обменных процессов в качестве вторичного или третичного сигнала, связывающих функцию клеток с гормональными и экологическими изменениями [25].

Влияние инсулина на набухание клеток печени, изменяя процессы проникновения и выхода из них электролитов, экспериментально показано [29]. Инсулин индуцирует накопление внутриклеточных ионов  $K^+$  и  $Na^+$ , которое является результатом согласованной активации обмена  $Na^+/H^+$ , симпорта (сочетанного транспорта двух различных молекул или ионов через мембрану в одном направлении в общем несущем механизме)  $Na^+/K^+/2Cl^-$ , и  $Na^+/K^+(+)-ATP$ азы. Инсулин-индуцированный клеточный отек имеет решающее значение для стимуляции синтеза белка и гликогена в печени, а также ингибирования аутофагического протеолиза. Роль клеточного отека рассматривается в качестве триггера сигнальной трансдукции инсулина. Клеточное обезвоживание ухудшает сигнализацию инсулина и может быть основной причиной инсулиновой резистентности, которая развивается в условиях системной гиперосмолярности, пищевой депривации, уремии, окислительного стресса, и несбалансированной продукции контринсулярных гормонов [30]. Изменение гидратации влияет на клеточные функции на нескольких уровнях (например, транскрипцию, синтез белков, в том числе фосфатсодержащих, и метаболизм)[30]. Описанные факты убедительно подтверждают признаки повреждения тканей при СД и необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения.

В широком смысле слова под ИР понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина [5]. Подтверждена генетическая детерминированность ИР — у больных СД2 выявлены точечные мутации в гене субстрата РИ-1 [20]. Мутации РИ подразделяют на V классов: приводящие к снижению скорости биосинтеза РИ; ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; приводящие к дефектам связывания инсулина; сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы; ускоряющие дегградацию РИ [11].

Выделяют иммунологическую форму ИР — у пациентов СД2 с большой длительностью заболевания и длительной инсулинотерапией выявляют аутоантитела к экзогенному инсулину, а у больных с впервые выявленным диабетом антитела вырабатываются к собственному инсулину [16]. В ходе иссле-

дования *United Kingdom Prospective Diabetes Study* у больных с типичной клиникой СД2 антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) были выявлены у 6% обследуемых, к маркеру аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы – *декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)* у 10%. Наличие аутоантител ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов (в возрасте 25-34 года 21% имели антитела к ICA и 34% к GAD, в то время как в возрасте 55-65 лет только 4% к ICA и 7% к GAD) и с клиническими признаками, характерными для СД1 (более низкий индекс массы тела, более молодой возраст в дебюте заболевания, сниженная функция  $\beta$ -клеток)[33]. Сообщалось о корреляции между появлением антител к инсулину и антител к островковым клеткам [1]. После разрушения  $\beta$ -клеток и элиминации аутоантигенов из организма исчезают и антитела [18]. Трехмесячная инсулинотерапия у детей с впервые выявленным нелеченым СД1, приводящая к восстановлению содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, не вызывает нормализации выявленных изменений показателей T- и B-клеточного иммунитета [2].

Подавление синтеза инсулина при СД1 типа являются главным механизмом, на наш взгляд, потому, что развитие механизмов ИР у молодых пациентов противоречат основной стратегии организма, направленной на размножение и рост клеток. При СД 1 типа временная ИР может наблюдаться при декомпенсации СД, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, а также после перенесенной гипогликемии. Достаточно продолжительная (на протяжении нескольких лет) ИР наблюдается в основном у больных пубертатного возраста. Одна из основных причин повышения потребности в инсулине при этом – увеличение секреции контринсулярных гормонов в период полового созревания и, в первую очередь, СТГ. Это является отражением физиологической ИР периода полового созревания, выражающейся в повышении уровня ИРИ и С-пептида в крови здоровых подростков [31].

Регуляция ИР окружающей концентрацией инсулина известна давно [19]: в условиях гиперинсулинемии (например, при ожирении) число ИР уменьшается («снижающая регуляция»), тогда как при гипоинсулинемии (например, при голодании) оно увеличивается. К механизмам тканевой ИР относятся [11]: отрицательная кооперативность связывания ИР с инсулином, сопровождающаяся снижением сродства ИР к гормону в 10 раз, увеличением скорости диссоциации комплекса рецептор-гормон, снижением размеров растворимого ИР; усиление гликолиза ИР в аппарате Гольджи; уменьшение числа ИР вследствие интернализации; уменьшение продолжительности жизни ИР; нарушения синтеза ИР уменьшение сродства ИР; образование антител ИР [27]. Обнаружены молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина: снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – *GLUT4* в мышечной ткани [3].

Повышенная концентрация инсулина может сама дополнительно ослаблять клеточную реакцию на инсулин. При исследовании последствий воздействия избытка инсулина на деятельность ИР хронически обработка клеток инсулином показывала снижение уровня аутофосфорилирования тирозина и серина ИР ниже того, который наблюдается после кратковременного воздействия инсулином. Реакция уменьшения ИР происходит с их интернализацией с поверхности мембраны клетки внутрь как после краткосрочной, так и при долгосрочной инкубации с инсулином [23].

В условиях высокого содержания инсулина в плазме, при ожирении или акромегалии, число ИР снижается, и чувствительность тканей-мишеней к инсулину уменьшается. Такая «снижающая» регуляция обусловлена потерей рецепторов в результате их интернализации, т.е. процесса проникновения инсулин-рецепторных комплексов в клетку путем эндоцитоза с помощью покрытых клатрином пузырьков. Интернализация служит средством регуляции количества рецепторов. «Снижающая» регуляция объясняет отчасти ИР при ожирении и СД2.

Введение крысам глюкозы (300 мг) вызывало пятикратное увеличение уровня инсулина в плазме и последующее уменьшение его связывания с плазматическими мембранами печени на 20-25%, но повышение его связывания с мембранами комплекса Гольджи на 50-70%. Эти изменения были максимальны через 5-15 минут и полностью исчезали через 1 час. Они были обусловлены увеличением числа ИР во фракции комплекса Гольджи и снижением их числа в плазматических мембранах. Повышение концентрации инсулина в крови приводит к быстрой и обратимой транслокации ИР с поверхности клетки внутрь гепатоцитов без изменения их общего числа [26].

Чаще всего при характеристике ИР имеется в виду ИР печеночной, мышечной и жировой ткани. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и её утилизация в мышечных клетках. ИР мышечной ткани связана и с малоактивностью. По физиологическим законам неактивный орган хуже кровоснабжается, поступление веществ в этот регион снижается. Количество ИР повысится на поверхности лишь после израсходования лимита питательных веществ в физической работе. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидическому действию инсулина, приводящему к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и глюконеогенеза из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина, в результате чего глюкоза из печени поступает в кровоток. Таким образом, ИР печени связана с направлением трансмембранного переноса в сторону

продукции извне наружу клетки. Запасание глюкозы в гликоген не может происходить одновременно с его мобилизацией. Имеет значение работа инсулинового сигнала, когда вместо глюкозы запасаются жирные кислоты – жировая инфильтрация клеток печени. *Stumvoll M.* (1999) показал различия в степени чувствительности перечисленных тканей: минимальную степень ИР и у здоровых и при СД2 проявляет мышечная ткань, промежуточную – печеночная, а максимальную – жировая. У здоровых для подавления липолиза в жировой ткани на 50% требуется не больше 10 мкЕД/мл, для 50% подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже около 30 мкЕД/мл, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕД/мл. При сахарном диабете 2 типа эта пропорция сохраняется на более высоких дозах инсулина соответственно 30, 50 и 120 мкЕД/мл. ИР развивается раньше в печени и скелетных мышцах, тогда как жировая ткань какое-то время остается чувствительной к инсулину [17]. Именно этим объясняется прибавка веса у пациентов с хронической передозировкой инсулина и секретогогов.

Если ИР – снижение чувствительности тканей к действию инсулина является защитным, следовательно, опасность заключается в высокой чувствительности клеток. Восприимчивость клеток индивидуальна и определяется на уровне рецепторов, прежде всего их численностью, кластеризацией и средством. Эти свойства детерминируются следующими факторами: 1) типом ткани; 2) её функциональной активностью; 3) интегрированной долей в общей активности организма; 4) емкостью функционального резерва; 5) степенью энергетической и пластической «задолженности». Более общими являются многообразные генетические и приобретенные факторы, в том числе, весь спектр реактивности, подвижности и выносливости, лежащие в основе личностного темперамента. Полагаем, что причина повреждения клеток при СД связана с избыточным поступлением субстратов внутрь клетки при воздействии гиперинсулинемии на клетки повышенной чувствительностью к инсулину, т.е. увеличенным количеством ИР на поверхности клеточной мембраны, что означает повышенную потребность в пластических и энергетических субстратах. Такая ситуация возможна, например, при гиперинсулинемии на фоне стресса [11]. Описано возникновение гиперинсулинемии и следующей за ней ИР при ожоговой травме, длительном воздействии гипокинезии, при краш-синдроме, инфаркте миокарда, постреанимационном периоде, при длительном курении, пищевом рационе с высоким содержанием жира. Снижение чувствительности тканей может происходить и после насыщения клеток, нуждающихся в восполнении энергии и субстратов для синтеза. Предположить, что такой процесс может затронуть все клетки организма, было бы неправильным, потому что в единицу времени в организме активизируется только часть клеток. При интегративной реакции на стресс происходит магистрализация микроциркуляторного кровообращения и выключение периферических капилляров из интенсивного метаболизма [14]. По-видимому, именно так нужно понимать избирательность, селективность ИР, на которую указывали С. Nolan J. и соавторы [28]. Повышение глюкозы в условиях стресса также не может отражать ИР, поскольку диктуется системным энергетическим запросом.

Понятие чувствительности к инсулину до сих пор не имеет четкой нормы, значение ниже которой рассматривалось бы как ИР. Однако известно, что при наиболее низких показателях значительно чаще наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня липидов, повышение АД и нарушения в свертывающей системе крови по сравнению с остальной популяцией [5]. При измерении чувствительности к инсулину у здоровых людей показатели колеблются в широких пределах. Такие же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе. В отношении диагностики ИР существует ряд трудностей выбора оптимальной методики. Было разработано множество методик для оценки ИР. На современном этапе наибольшее внимание уделяется следующим методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемическому эугликемическому клэмпу и структурным математическим моделям на основе внутривенного (минимальная модель, *FSIGTT*) и перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) или определения содержания глюкозы и инсулина в крови натощак (с вычислением целого ряда индексов, в том числе (*HOMA*, *QUICKI*)). В больших эпидемиологических исследованиях применяются также укороченные варианты внутривенного теста на толерантность к глюкозе и ПТТГ с использованием принципов минимальной модели: *FSIGTT*, *OSIG* [5].

Эугликемический тест не может объективно оценивать наличие ИР, при его использовании ИР встречается более чем в 25% у практически здоровых лиц без ожирения, степень выраженности которой сопоставима с ИР, наблюдаемой у больных СД2. Минимальная модель при СД имеют серьезные ограничения к его применению. Из-за ослабления стимулированной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы, исходной гипергликемии и резкого снижения чувствительности к инсулину часто индексы минимальной модели близки к нулю. Кроме того, отмечается большая, чем при использовании клэмп, вариабельность результатов. Значения нормы индекса *HOMA* для детского возраста зависят от пола и возраста. Эти индексы, однако, не могут провести различия между гепатической и периферической ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью обычного скрининга. Математический индекс *QUICKI*, основанные на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе ПТТГ, позволяют различать только крайние значения чувствительности периферических тканей к инсулину, плохо отражая уме-

ренное снижение скорости утилизации глюкозы тканями. Индивидуальный разброс данных является достаточно большим. Таким образом, возможность использования математических моделей для констатации ИР у конкретного пациента сомнительна, они подходят для оценки динамики чувствительности к инсулину [5]. Возможными биологическими маркерами ИР считают *YKL-40*,  $\alpha$ -оксибутират, растворимые *CD36*, лептин, резистин, интерлейкин-18, ретинол-связывающий протеин-4, чемерин [32]. С использованием любой из этих технологий, существует большое разнообразие в чувствительности к инсулину у здоровых испытуемых, показатели которых могут совпадать с показателями больных СД. Следовательно, на основании измерения ИР, весьма сложно провести различия между обследуемыми больными с СД и без такового. С другой стороны этот факт подтверждает физиологичность ИР как реакции организма. Обратимость ее демонстрируется в случаях «нормальной или сохраненной» чувствительности к инсулину, которая выявляется у определенной части больных, как правило, при нормальной или даже сниженной массе тела. Недавние исследования и эксперименты выявили не связанные с ожирением происхождение ИР и СД2. Замечено, что пациенты, перенесшие некоторые виды бариатрической хирургии, проявляют повышенную чувствительность к инсулину и даже ремиссию СД2 [21].

Для объяснения генетической предрасположенности к ИР *J. Neel* в 1962 году выдвинул теорию «бережливый генотипа» [11], согласно которой организм человека в период благополучия и достатка в питании накапливает жиры и углеводы, а в период дефицита пищи сохраняет нормогликемию и более экономно расходует энергию за счет снижения уровня утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконеогенеза и липогенеза. Данный механизм позволяет человеку выживать в периоды голода и поддерживать организм в состоянии между здоровьем и болезнью в течение определенного времени. В процессе филогенеза эта особенность метаболизма привела к значительной распространенности ИР в обществе: она выявляется у каждого четвертого практически здорового человека.

ИР – исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем [в 3]. Многие физиологические состояния предрасполагают к ИР: пожилой возраст, беременность, ночной сон, гиподинамия, пубертатный период, ожирение, инфекция, стресс, голодание, уремия, цирроз печени, кетоацидоз, антитела, блокирующие рецепторы инсулина, эндокринные заболевания (синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома, глюкагонома, тиреотоксикоз, гипотиреоз) [24]. Суточные, сезонные, возрастные, связанные с беременностью, болезнями, колебания потребления пищи и расхода энергии требуют гомеостатической универсальности, в том числе способности изменять чувствительность к инсулину, что позволяет межтканевой мембране оптимизировать переменный приток питательных веществ. Например, в ответ на их краткосрочный избыток, скелетная и сердечная мышцы становятся временно инсулинрезистентными, физиологическая адаптация способствует перенаправлению избытка питательных веществ в жировую ткань для хранения [28]. Методом НОМА было выявлено, что ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений; у 58% лиц с артериальной гипертензией; у 63% лиц с гиперурикемией; у 84% лиц с гипертриглицеридемией; у 88% лиц с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [22].

Обнаружили зависимость индекса резистентности к инсулину у здоровых женщин от фазы менструального цикла, показано его снижение в фолликулярную фазу, коррелирующее со снижением уровня прогестерона в физиологии. У больных бронхиальной астмой в 58,7% диагностируется состояние ИР в условиях тканевой гипоксии, изменения *pH* и кислотно-основного равновесия на фоне базисного лечения глюкокортикоидами и симпатомиметиками — снижается связывание инсулина с РИ за счет снижения как сродства РИ к инсулину, так и уменьшения их числа [4]. Факты о распространенности ИР в различной патологии указывают на адаптивное значение ИР не только для патологии углеводного обмена, но и для обмена веществ в организме в целом.

Таким образом, накоплено огромное число фактов, позволяющих утверждать, что организм нуждается и способен защищаться от избыточного действия инсулина. Но соединение их в систему так и не произошло, либо сдерживается инсулиновым лобби.

### Литература

1.  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Москва, 2009. 156 с.
2. Зак К.П., Грузов М.А., Афанасьева В.В., Малиновская Т.Н., Попова В.В., Куликовская А.В., Семионова Т.А., Захарченко Т.Ф. Ультраструктура и функция лимфоцитов крови у детей с впервые выявленным нелеченым сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2005. №5. С. 8.
3. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 12–16.
4. Ливерко И.В., Убайдуллаев А.М. Инсулинорезистентность и причины ее формирования у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2005. № 1. С. 62–65.

5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. 2009. №2. С. 19–23.
6. Макишева Р.Т. Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // International journal on immunoreabilitotin. 1997. №4. Р. 390.
7. Макишева Р.Т. Избыточное действие инсулина – главная причина развития сахарного диабета // International journal on immunoreabilitotin. 1999. №12. Р. 423.
8. Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. [электронное издание]. 2015. № 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения 17.04.15). DOI:10.12737/10812.
9. Макишева Р.Т. Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности // Астана медициналык журналы. 2007. №3(39). С. 137–139.
10. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации // Автореферат диссертации канд. мед. наук. Москва, 1997.
11. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева (Астана), 2007. С. 128.
12. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулинемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
13. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11, №2. С. 27–31.
14. Патология: учебник в 2-х томах. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. 2010. 1024 с.
15. Патофизиология: учебник: в 2-х томах.. под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. Том 1, 848 с.
16. Питерс-Хармел Э., Магур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008. 496 с.
17. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. №2. С. 29–40.
18. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 // Сахарный диабет. 2011. №2. С. 18–22.
19. Эндокринология и метаболизм. В 2-х томах. Под редакцией Ф. Фелига, Дж.Б. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А. Фромена. Перевод с английского. М.: Медицина, 1985. 517 с.
20. Barsh G. S., Farooqi I. S., O’Rahilly S. et al. Genetics of body-weight regulation // Nature. 2000. №404. P. 644–651.
21. Bikman B.T., Zheng D., Pories W.J., Chapman W., Pender J.R., Bowden R.C., Reed M.A., Cortright R.N., Tapscott E.B., Houmard J.A., Tanner C.J., Lee J., Dohm G.L. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery // J Clin Endocrinol Metab. 2008. №93(12). P.4656–4663. DOI: 10.1210/jc.2008-1030.
22. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // Diabetes (Impact Factor: 8.1). 1998. №47(10). P. 1643-1649. DOI: 10.2337/diabetes.47.10.1643.
23. Catalano K.J., Maddux B.A., Szary J., Youngren J.F., Goldfine I.D., Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain // PLoS One. 2014. №26(9). P. e108693. DOI: 10.1371/journal.pone.010 86 93.
24. Manual of Endocrinology and Metabolism / Gefner M.E., [et al] ed. by Lavin N. 2-nd. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994. 714 p.
25. Häussinger D., Lang F., Gerok W. Regulation of cell function by the cellular hydration state // Am J Physiol. 1994. №267(3). P.43–55.
26. Lopez S., Desbuquois B. Changes in the subcellular distribution of insulin receptors in rat liver induced by acute endogenous hyperinsulinemia // Endocrinology. 1983. Vol.113. P. 783–789.
27. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset diabetes / Maron R., Elias D., deJong H., [et al.] // Nature. 1984. 303. P.817–819.
28. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // Diabetes. 2015 Vol. 64. №3. P. 673–686. DOI: 10.2337/db14-0694 Diabetes.
29. Schliess F., Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling // Cellular Physiol & Biochem. 2000. №10. P. 403–408.
30. Schliess F., Häussinger D. Cell volume and insulin signaling // Int Rev Cytol. 2003. №225. P. 187–228.
31. Stapor N., Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2015. №31(3). P. 107–115. DOI: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
32. Syed Ikmal S.I., Zaman Huri H., Vethakkan S.R., Wan Ahmad W.A. Potential biomarkers of insulin

resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease // *Int J Endocrinol.* 2013. №698567. doi: 10.1155/2013/698567.

33. Turner R., Stratton I., Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet.* 1997. V. 350. P. 1288–1293.

#### References

1.  $\beta$ -клетка: секретируется инсулина в норме и патологии. Moscow, 2009. Russian.
2. Zak KP, Gruzov MA, Afanas'eva VV, Malinovskaya TN, Popova VV, Kulikovskaya AV, Semionova TA, Zakharchenko TF. Ul'trastruktura i funktsiya limfotsitov krovi u detey s vpervye vyyavlyennym nelechenym sakharnym diabetom 1-go tipa. *Problemy endokrinologii.* 2005;5:8. Russian.
3. Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveshchenskaya OP. Insulinorezistentnost' i faktory, ee opredelyayushchie. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;5:12-6. Russian.
4. Liverko IV, Ubaydullaev AM. Insulinorezistentnost' i prichiny ee formirovaniya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy. *Pul'monologiya.* 2005;1:62-5. Russian.
5. Mayorov AY, Urbanova K A, Galstyan G R. Metody kolichestvennoy otsenki insulinorezistentnosti. *Ozhirenie i metabolizm.* 2009;2:19-23. Russian.
6. Makisheva RT, Abilkasimov AA. Sakharnyy diabet – bolezni' adaptatsii k giperinsulinizmu. *International journal on immunoreabilitotini.* 1997;4:390. Russian.
7. Makisheva RT. Izbytochnoe deystvie insulina – glavnyaya prichina razvitiya sakharnogo diabeta. *International journal on immunoreabilitotini.* 1999;12:423. Russian.
8. Makisheva RT. Insulin i kletchnaya smert'. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
9. Makisheva RT. Prispособitel'noe znachenie mekhanizmov insulinorezistentnosti. *Astana meditsinalykh zhurnaly.* 2007;3(39):137-9. Russian.
10. Makisheva RT. Prispособitel'noe povedenie belykh kryss s ekzogennoy giperinsulinemiyey na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii. *Avtoreferat dissertatsii kand. med. nauk.* Moscow, 1997. Russian.
11. Makisheva RT. Fiziologiya sakharnogo diabeta. *Monografiya.* Izdatel'stvo: Evraziyskiy natsional'nyy universitet im. L.N. Gumileva. Astana, 2007:128. Russian.
12. Makisheva RT. Formirovaniye zashchitno-prispособitel'nykh sistem pri giperinsulinemii. *Materialy 1-y mezhduнародnoy konferentsii «Valeologicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya bolezni».* Astana, 1998: 270-1. Russian.
13. Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. Androgeny i insulinorezistentnost' (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2005;11(2):27-31. Russian.
14. *Patologiya: uchebnyy v 2-kh tomakh.* Pod red. MA Pal'tseva, VS Paukova. 2010. Russian.
15. *Patofiziologiya: uchebnyy v 2-kh tomakh.* pod red. V.V. Novitskogo, E.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoy. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR Media, 2013. Tom 1, 848 s.: il. Russian.
16. Piter's-Kharmel E, Matur R. *Sakharnyy diabet: diagnostika i lechenie.* Moscow: Praktika; 2008. Russian.
17. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulinu. *Sakharnyy diabet.* 2014;2:29-40. Russian.
18. Shapoval'yants OS, Nikonova TV. Diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost' autoantitel pri sakharnom diabete. *Novyy marker autoimmunnogo protsessa – antitela k ZnT8.* *Sakharnyy diabet.* 2011;2:18-22. Russian.
19. *Endokrinologiya i metabolizm. V 2-kh tomakh.* Pod redaktsiyei Feliga F, Bakstera DzhB, Brodusa FU, Fromena LA. Perevod s angliyskogo. Moscow: Meditsina, 1985. Russian.
20. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2000;404:644-51.
21. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, Reed MA, Cortright RN, Tapscott EB, Houmard JA, Tanner CJ, Lee J, Dohm GL. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4656-63. doi: 10.1210/jc.2008-1030.
22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes (Impact Factor: 8.1).* 1998;47(10):1643-49. DOI: 10.2337/diabetes.47.10.1643.
23. Catalano KJ, Maddux BA, Szary J, Youngren JF, Goldfine ID, Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain. *PLoS One.* 2014;26(9):e108693. doi: 10.1371/journal.pone.010 86 93. eCollection 2014.
24. Gefner ME., et al. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* ed. by Lavin N. - 2-nd. ed. - Boston: Little, Brown and Company, 1994.
25. Häussinger D, Lang F, Gerok W. Regulation of cell function by the cellular hydration state. *Am J Physiol.* 1994;267(3):43-55.

26. Lopez S, Desbuquois B. Changes in the subcellular distribution of insulin receptors in rat liver induced by acute endogenous hyperinsulinemia. *Endocrinology*. 1983;113:783-9.
27. Maron R, Elias D, deJong H, et al. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset diabetes. *Nature*. 1984;303:817-9.
28. Nolan C J, Ruderman NB, Kahn S E, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(3):673-86. doi: 10.2337/db14-0694
29. Schliess F, Haussinger D. Cell hydration and insulin signaling. *Cellular Physiol & Biochem*. 2000; 10:403-8.
30. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling. *Int Rev Cytol*. 2003;225:187-228.
31. Stapor N, Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015; 31(3):107-15. doi: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
32. Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol*. 2013;698567. doi: 10.1155/2013/698567.
33. Turner R, Stratton I, Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997;350:1288-93.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18557