

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГИБЕЛИ β -КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА



© З.А. Калмыкова*, И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – мультифакторное обменное заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими нарушениями, так и различными внутри- и внеклеточными молекулярными процессами. Одним из основных патогенетических механизмов развития СД2 является прогрессирующее снижение массы и функционального резерва β -клеток, которое во многом определяет течение СД2. Действие большинства сахароснижающих препаратов заключается в усилении секреции инсулина, поэтому очевидно, что эффективность проводимой терапии также во многом будет зависеть от функционального состояния β -клеток. Все это объясняет большой интерес к изучению механизмов повреждения и гибели β -клеток при СД2, а также факторов, которые могут ускорять данный процесс, приводя к развитию сначала относительного, а затем и абсолютного дефицита инсулина.

Механизмы, ведущие к ухудшению функционального состояния β -клеток при СД2, на сегодняшний день практически не изучены. В данной статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы последних лет о молекулярных, внутриклеточных особенностях различных механизмов повреждения и гибели β -клеток при СД2. Представлены результаты исследований, направленных на изучение возможных факторов и процессов, ведущих к их запуску.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; β -клетка; механизмы повреждения клеток; пироптоз; инфламмосомы; иммунитет

SIGNALING PATHWAYS OF β -CELL DEATH IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF INNATE IMMUNITY

© Zilya A. Kalmykova*, Irina V. Kononenko, Olga M. Smirnova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial metabolic disease, the development of which is mediated by both genetic disorders and various intracellular and extracellular molecular processes. One of the main pathogenetic mechanisms for the development of T2DM is a progressive decrease in the mass and functional reserve of β -cells, which largely determines the course of T2DM. The mechanisms of action of most sugar-lowering drugs are associated with increased secretion of insulin, so it is obvious that the effectiveness of the therapy will also largely depend on the functional state of β -cells. All this explains the great interest in studying the mechanisms of damage of β -cells in T2DM and factors that can accelerate this process, leading to their death and the development of a relative and then absolute insulin deficiency. The mechanisms of dysfunction β -cells in T2DM have not been studied much. This article provides an overview of the data of domestic and foreign literature of recent years on the molecular, intracellular features of various mechanisms of damage and death of β -cells in type 2 diabetes. The results of studies aimed at studying the possible factors and processes leading to their launch are presented.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; β -cell; mechanisms of cell damage; pyroptosis; inflammasomes; immunity

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – мультифакторное обменное заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими нарушениями, так и различными внутри- и внеклеточными молекулярными процессами.

На протяжении многих десятилетий XX в. считалось, что патогенез СД2 определяется инсулинорезистентностью (ИР) периферических тканей, нарушением секреции инсулина β -клетками и повышением продукции глюкозы печенью [1, 2]. Исследования последних лет значительно расширили представления о патогенезе заболевания. В 2016 г. группой ученых во главе с Schwartz была предложена β -клеточно-ориентированная модель развития СД2, включающая 11 звеньев патогенеза заболевания, согласно которой определяющим фактором в нарушении

гомеостаза глюкозы является дисфункция панкреатических β -клеток. По мнению авторов, эта модель предлагает наиболее логичное объяснение взаимосвязи всех патофизиологических механизмов СД, т.к. именно дисфункция β -клеток приводит к манифестации СД2 и по принципу обратной связи коррелирует со всеми остальными механизмами прогрессирования заболевания [2, 3].

Действительно, СД не возникает до тех пор, пока не наступает дисфункция β -клеток, сопровождающаяся недостаточной секрецией инсулина. Более того, ожирение и ИР далеко не всегда приводят к развитию СД2 [4]. В клинической практике встречается достаточное число пациентов с ожирением и ИР, которые имеют сохраненные показатели углеводного обмена. В то же время до 20% пациен-



тов с СД2 имеют нормальную массу тела, однако именно у этой категории больных отмечается более ранняя инициация инсулинотерапии [5, 6]. Очевидная фенотипическая гетерогенность СД2 также указывает на ключевую роль β -клеток в развитии и прогрессировании заболевания и диктует необходимость глубокого их изучения.

Недостаточная секреция инсулина является результатом как снижения массы β -клеток, так и нарушения «пластичности» эндокринной части поджелудочной железы – способности массы β -клеток адаптироваться к потребностям организма в инсулине [7–9]. В исследовании UKPDS проводилась оценка массы функционирующих β -клеток в норме и при СД2 [10]. Так, в момент манифестации СД2 выявлено значительное снижение секреторного ответа по данным модели НОМА, что сопровождается снижением массы β -клеток на 40–60% [11]. Более того, в исследовании Butler и соавт. [12] у пациентов с СД2 продемонстрировано ускорение процессов гибели β -клеток наряду с компенсаторным усилением процессов их репликации.

Таким образом, изучение механизмов, приводящих к повреждению β -клеток при СД2, имеет большое научное и практическое значение и направлено на разработку подходов, которые позволили бы предотвратить прогрессирующее снижение их массы и функции. Необходимо отметить, что большое влияние на функциональную активность β -клеток имеет метаболическое программирование, начинающееся еще во внутриутробном периоде и зависящее от различных генетических, эпигенетических, метаболических факторов [8, 13]. В основе этого лежит белок PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) – главный транскрипционный фактор образования и дифференцировки β -клеток, который экспрессируется как в периоде эмбриогенеза, так и во взрослом состоянии: участвует в неогенезе панкреатических островков и дифференцировке клеток из стволовых, регулирует процессы программируемой клеточной гибели (ПКГ) [14].

В качестве основных механизмов деструкции и гибели β -клеток при СД2 принято выделять процессы апоптоза и некроза, которые могут инициироваться под воздействием различных факторов. Вместе с тем, исследования последних лет позволяют рассматривать повреждение и гибель β -клеток как исход и других видов ПКГ [15, 16]. Активно обсуждается роль врожденного иммунитета в этих процессах.

АПОПТОЗ

Апоптоз – это процесс ПКГ, вызванный внутренними или внешними физиологическими и патологическими факторами [17].

Процесс апоптоза состоит из последовательных событий, которые можно условно разделить на три фазы. *Первая* – сигнальная, при которой клетка воспринимает сигнал, инициирующий апоптоз. Данный этап контролируется проапоптотическими белками, к которым относятся представители семейств Bax, Bak, Bad, и антиапоптотическими белковыми молекулами семейства Bcl (Bcl-2 и Bcl-xL). Соотношение данных ингибирующих и стимулирующих белков, предположительно, регулирует восприимчивость клеток к апоптозу [18]. Под воздействием различных факторов происходит гиперэкспрессия

проапоптотических белков и переход ко второй, или *эффекторной, фазе*. Эта фаза заключается в активации каспаз, расщепляющих белки. Различают инициаторные (2, 8, 9, 10, 12) и эффекторные каспазы (3, 6, 7). Инициаторные каспазы протеолитически активируют эффекторные каспазы, которые приводят к последней, *деструктивной* фазе апоптоза, – разрушению внутриклеточных оргanelл или их перестройке [19, 20].

Морфологические особенности клетки при апоптозе:

- агрегация хроматина, фрагментация ядра и конденсация цитоплазмы;
- сморщивание и фрагментация клетки на апоптотные тельца, содержащие фрагменты ядра и органеллы;
- фагоцитоз апоптотных телец соседними клетками или макрофагами;
- сближение окружающих клеток без изменений архитектоники тканей, сохранение целостности цитоплазматической мембраны (ЦПМ);
- ограничение содержимого клетки от окружающей ткани, отсутствие воспалительного очага [21].

В зависимости от факторов, ведущих к инициации апоптоза, его классифицируют на внутренний и внешний. Внутренний апоптоз опосредован различными внутриклеточными процессами, такими как повреждение ДНК, стресс эндоплазматического ретикула (ЭР), оксидативный стресс (ОС), репликативный стресс, нарушения сигналов клеточного цикла и др. [17]. Внешний, или рецепторзависимый, апоптоз связан с «рецепторами смерти» и «рецепторами зависимости» [17, 22]. Принципиальное отличие внешнего от внутреннего пути заключается в том, что он обходит регулирование со стороны белков семейства Bcl-2 и является Ca^{2+} -независимым [23].

Апоптоз является одним из факторов регуляции массы β -клеток наряду с репликацией имеющихся β -клеток, изменением их размера и неогенезом из общего пула панкреатических протоковых эпителиальных клеток [20]. Имеющиеся литературные данные последних лет демонстрируют повреждение и гибель β -клеток при СД2 в результате как внешнего рецептор-опосредованного пути, так и внутреннего, связанного с стрессом ЭР (СЭР) и ОС.

Внутренний апоптоз β -клеток

Стресс эндоплазматического ретикула

ЭР принадлежит ряд важных функций в эукариотической клетке: в агранулярном ЭР происходит синтез различных липидов, углеводов и стероидов, буферизация Ca^{2+} , нейтрализация токсинов и др.; в гранулярном – синтез и созревание белков путем «фолдинга». Фолдинг (от англ. to fold — «укладывать, сворачивать») – самопроизвольное приобретение полипептидной цепью правильной трехмерной пространственной структуры [24].

СЭР – общебиологический феномен функциональной перегрузки аппарата секреции белка, патофизиологической основой которого является накопление неправильно свернутых белковых цепей в результате мисфолдинга. Мисфолдинг – нарушение образования вторичной и третичной структур белка [25]. Фолдинг обеспечивается шаперонами – высокоспециализированными белками, обеспечивающими самоукладку формируемого полипептида в правильную, обладающую биологической активностью форму, а также участвующими в их транспортировке. К шаперонам относят кислородрегулируемый

протеин ORP150, лектинподобные шапероны калнексин и калретикулин, глюкозрегулируемые протеины GRP94 и GRP78, также именуемый BiP. BiP – белок, связывающий иммуноглобулины (binding immunoglobulin protein), принадлежит к подсемейству белков теплового шока Hsp70 и является наиболее изученным и функционально значимым шапероном ЭР [25, 26].

К основным причинам СЭР при СД2 относятся:

- избыточная продукция белков ЭР, нуждающихся в фолдинге (в частности, инсулина, амилина в условиях гиперинсулинемии, ИР при СД2);
- нарушение функциональной активности шаперонов (вследствие дефицита аденозинтрифосфата; изменения гомеостаза Ca²⁺ в виде истощения его депо);
- нарушение окислительно-восстановительных параметров внутренней среды ЭР вследствие глюко- и липотоксичности.

Независимо от причины, единым исходом возникающего дисбаланса между биосинтетической нагрузкой

и функциональными возможностями ЭР являются накопление внутри его просвета белков с нарушенной конформацией и запуск специфического «ответа на мисфолдинг» (unfolded protein response, UPR), задачей которого является компенсация СЭР, восстановление гомеостаза и предотвращение гибели клетки путем:

- снижения поступления вновь синтезированного белка в полость ЭР;
- расширения функциональной емкости ЭР путем увеличения количества шаперонов;
- усиления удаления из ЭР и последующей утилизации белков с необратимо нарушенной конформацией [24].

Однако если СЭР является продолжительным или превосходит адаптивные возможности клетки, то включается другая ветвь UPR, запускающая апоптоз клетки. UPR реализуется тесно взаимосвязанными сигнальными путями, каждый из которых запускается при участии сенсорных трансмембранных белков (рис. 1). В настоящее время

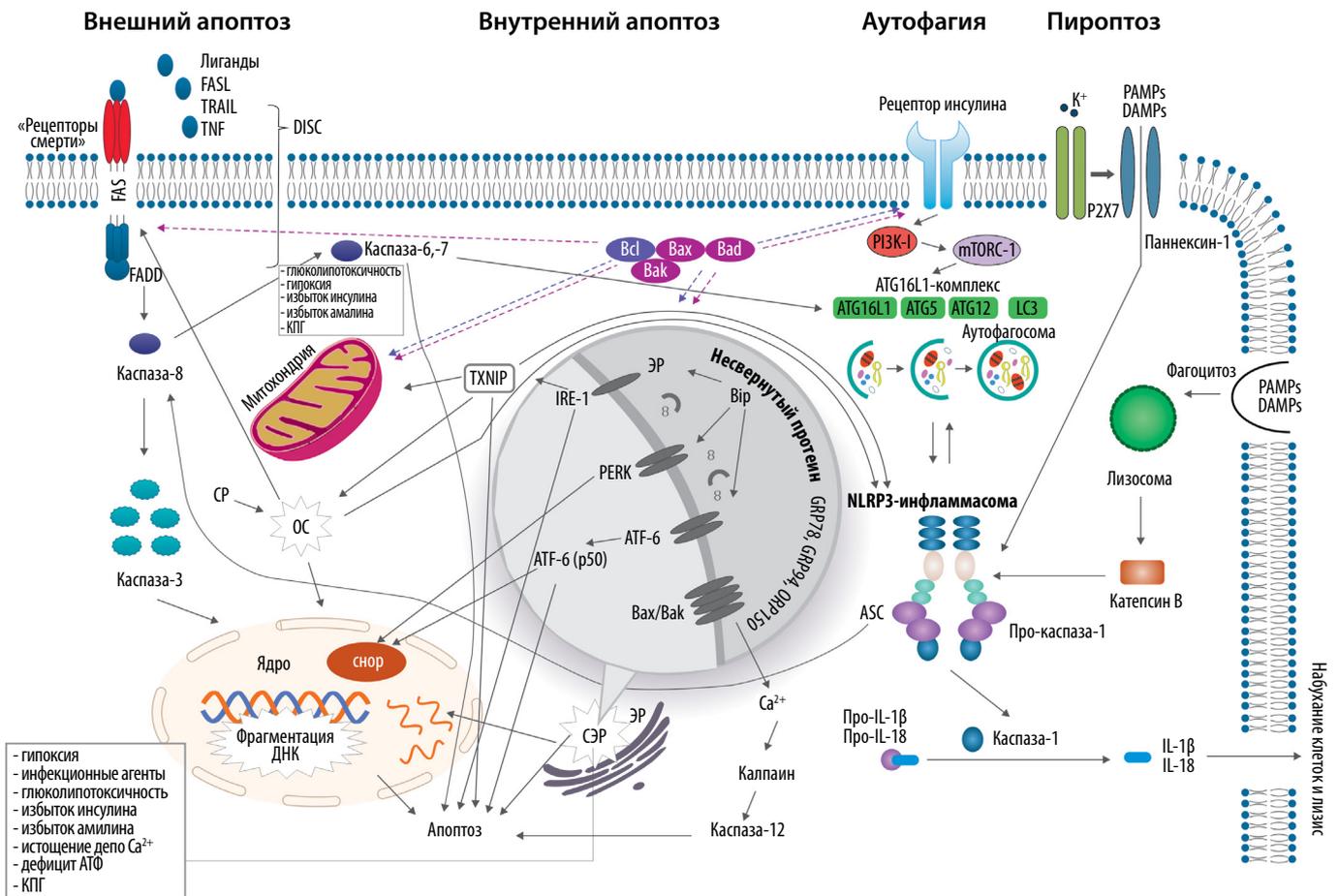


Рис. 1. Программируемая клеточная гибель β-клеток при сахарном диабете 2 типа: FASL – лиганд FAS; FAS – рецептор смерти из семейства факторов некроза опухоли (ФНО); TRAIL – ФНО-индуцирующий лиганд (tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand); TNF – фактор некроза опухоли; DISC – сигнальный комплекс индукции смерти (death induction signaling complex); FADD – рецептор-связанный адаптерный белок (FAS receptor associated death domain); CP – свободные радикалы; ОС – окислительный стресс; CHOP – фактор транскрипции, участвующий в регуляции апоптоза; Bax, Bak, Bad-семейства проапоптотических белков; Bcl – семейство антиапоптотических белков; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЭР – стресс ЭР; GRP94 – глюкозрегулируемый протеин, шаперон; ORP150 – кислородрегулируемый протеин, шаперон; BiP – белок, связывающий иммуноглобулины, шаперон (binding immunoglobulin protein); PERK, IRE1, ATF6 – «сенсоры стресса ЭР» – трансмембранные белки, имеющие регуляторный домен, погруженный в просвет ЭР; PERK – PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума (pancreatic endoplasmic reticulum kinase); IRE1 – инозитолзависимый фермент 1-го типа; ATF6 – активирующий фактор транскрипции 6; TXNIP – тиоредоксин-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein); PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns); DAMPs – молекулы, выделяющиеся при тканевом повреждении (damage-associated molecular-pattern molecules); P2X7 – пуриnergический рецептор; NLRP3 – содержащий домены NACHT, LRR и PYD белок 3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3); ASC – адаптерная молекула NLRP3-инфламмосомы (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD); IL-1β – интерлейкин 1 бета; IL-18 – интерлейкин 18; AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian Target Of Rapamycin); mTORC-1 – mTOR комплекс 1 (mTOR complex 1); Atg – семейство белков, связанных с аутофагией (autophagy-related protein); PI3K-1 – фосфатидилинозитол-3-киназа-1 (phosphatidylinositol-3-kinase); LC3 – белок аутофагии (light chain 3); КПГ – конечные продукты гликирования.

выделяют три основных UPR-пути, включающих в себя в качестве сенсоров PKR-подобную киназу ЭР (PERK), инозитолзависимый фермент 1-го типа (IRE1), активирующий фактор транскрипции 6 (ATF6). Каждый из данных сенсоров имеет регуляторный домен, погруженный в просвет ЭР и взаимодействующий с шапероном BIP, небольшая фракция которого связывает просветные домены данных белков и удерживает их. При перегрузке ЭР содержание свободных шаперонов в его просвете падает, происходит высвобождение BIP, что приводит к встраиванию PERK, IRE1 и ATF6 в стрессорные сигнальные каскады. В итоге клетка гибнет как в результате активации проапоптозного пути, так и прямого воздействия на ДНК [25].

Роль СЭР в патогенезе всех основных форм СД на сегодняшний день достоверно установлена; также известно, что данный процесс является одним из молекулярных механизмов дисфункции β -клеток [27, 28]. В другой работе [29] объем и плотность ЭР в β -клетках лиц, страдающих СД2, примерно в 2 раза превосходили показатели здоровых людей. Индукция СЭР в β -клетках при СД2 происходит посредством IRE1-JNK-проапоптозного пути, ATF6-CHOP-пути в условиях ИР, которая, наряду с гипергликемией, ведет к повышению трансляции островковыми клетками поджелудочной железы проинсулина, превосходящей фолдинговые возможности ЭР [30, 31].

В работах по исследованию шаперонов, ассоциированных с СЭР при СД2, была продемонстрирована роль шаперонов BIP, ORP150: добавление к клеткам печени диабетических мышей с ожирением шаперона ORP150 в условиях *in vitro* приводило к снижению ИР и повышению толерантности к глюкозе. И наоборот, трансфекция антисыворотки к ORP150 в клетки печени здоровых мышей снижала чувствительность к инсулину [32].

Другим триггером СЭР при СД2 является избыток амилина (островкового амилоидного полипептида, ОАПП). ОАПП синтезируется и секретируется параллельно с инсулином. В водной среде амилин способен спонтанно образовывать фибриллы, составляющие основу амилоида. Амилоид формирует токсические олигомеры, нарушающие структуру и целостность клеточных мембран, что приводит к повреждению клетки. В условиях СД2 компенсаторная гиперинсулинемия при ИР ведет к гиперамилинемии. Повреждение и гибель β -клеток могут быть как следствием токсического воздействия амилоида, так и результатом апоптоза в исходе накопления неструктурированных белков внутри ЭР и активации UPR. Подобный механизм гибели панкреатических β -клеток отмечен у части пациентов с СД2 и совсем не наблюдается при СД 1 типа [33, 34].

К последней группе вероятных индукторов СЭР относят конечные продукты гликирования (КПГ) – продукты расщепления белков с измененным в результате гликирования строением. Это связано как с прямым их влиянием на ЭР [35], так и запуском СЭР через ОС [36]. Известно, что гликирование белков и образование КПГ сопровождаются увеличением автоокисления углеводов и повышением продукции свободных радикалов (СР).

Накопленные результаты о связи патогенеза СД2 и СЭР позволили начать разработку методов терапевтического воздействия на данные процессы. Так, Ozcan U. и соавт. для лечения мышей с экспериментальным СД2 и ожирением использовали 4-фенилбутират – химиче-

ский шаперон, стабилизирующий белковую структуру и улучшающий способность к их фолдингу ЭР. На этом фоне в исследуемой группе отмечалась нормализация уровня гликемии, восстановление системной чувствительности к инсулину и улучшение состояния печени, мышечной и жировой тканей [37].

Окислительный стресс

Свободнорадикальное окисление – универсальный физиологический процесс, постоянно протекающий в клетках. В условиях нарушения баланса между про- и антиоксидантными системами этот процесс усиливается, и развивается ОС, приводящий к деструкции на клеточном, тканевом и организменном уровнях. ОС запускается при избыточном накоплении в тканях активных форм кислорода: ионов кислорода, СР. Последние представляют собой гетерогенную группу молекул, имеющих на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. СР стремятся получить второй электрон от других молекул, приводя к нарушению их структуры и функции. Обладая высокой химической активностью, СР взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, белками, нуклеиновыми кислотами, что приводит к структурным изменениям, нарушению проницаемости клетки [38].

В настоящее время многие авторы рассматривают ОС как универсальный механизм повреждения клеток, а СР – как индукторы развития различных заболеваний, в частности, СД2. Ключевым регулятором ОС в β -клетках при СД2 является тиоредоксин-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein, TXNIP). TXNIP – эндогенный ингибитор тиоредоксина, низкомолекулярного белка, который играет центральную роль в защите панкреатических β -клеток и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов от ОС вследствие своей оксидоредуктазной активности: уменьшает количество окисленных белков, удаляет СР, влияет на гомеостаз глюкозы: ингибирует поглощение глюкозы мышечной и жировой тканями, увеличивает производство глюкозы в печени [39].

Основным фактором инициации ОС при СД2 является глюкоотоксичность. Индукционный ее характер связан как с TXNIP, так и с воздействием СР в результате действия КПГ. Избыточное количество СР ведет к окислению различных структур, в нормальных условиях не подвергающихся этому. Так, ОС подвергается ЭР, что сопровождается нарушением синтеза белков, инсулина, преобразования углеводов, дисбалансом Ca^{2+} в клетке и в конечном счете может привести и к гибели клетки [40]. Кроме того, под действием избыточного количества СР возможно нарушение процессов транскрипции. Эти изменения связаны с ослаблением связывания факторов транскрипции с промоторными участками гена инсулина. В экспериментальных условиях применение антиоксидантов восстанавливало экспрессию факторов транскрипции и их связывание с ДНК [41].

Другим механизмом активации ОС при СД2 является липотоксичность, ассоциирующаяся с висцеральным ожирением и отражающая липидиндуцированную дисфункцию β -клеток. СД2 тесно связан с дислипидемией, характеризующейся повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) и изменением липопротеинового профиля. Деструктивное влияние СЖК на β -клетку опосредуется несколькими механизмами.

С одной стороны, СЖК, являясь предшественниками простагландинов и лейкотриенов, обладают прямой активностью в отношении клеточных мембран. С другой, повышается экспрессия белков, разобщающих окислительное фосфорилирование, что вызывает энергодефицит, нарушение работы антиоксидантной системы и, как итог, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ представляет собой цепную реакцию последовательного окисления жирных кислот или их остатков в составе других липидов. Следствием ПОЛ является изменение водно-электролитного баланса клетки, а также нарушение структурной целостности ЦПМ: изменение пространственной формы молекул, образование между ними ковалентных сшивок, нарушение свойств рецепторных белков и гликопротеинов, активности мембраносвязанных ферментов, липидзависимых белков, выход их из мембраны [42]. Токсическое влияние СЖК на β -клетки обусловлено активацией СЭР, где их интенсивная этерификация приводит к нарушению процессов «созревания» и секреции вновь синтезированных белков, активируя клеточный ответ на ЭР-стресс. Важным является тот факт, что токсический эффект высоких концентраций СЖК проявляется только в условиях гипергликемии, когда затруднено β -окисление жирных кислот в митохондриях, что и приводит к внутриклеточному накоплению их метаболитов – длинноцепочечных ацил-КоА, нарушающих нормальные биохимические процессы, при этом сохраненная способность β -клетки синтезировать триглицериды играет существенную протективную роль в отношении липотоксического воздействия СЖК [43]. Таким образом, разделение взаимосвязанных процессов глюкозотоксичности и липотоксичности весьма относительно: глюкозотоксичность всегда определяет изменение липидного спектра, а липотоксичность, в свою очередь, сопровождается какими-либо нарушениями метаболизма глюкозы [44].

Внешний апоптоз β -клеток

Внешний путь инициируется различными внеклеточными факторами через рецепторы клеточных мембран. Исходя из их функциональных особенностей, выделяют «рецепторы смерти» (РС) и «рецепторы зависимости». В патогенезе СД задействован первый тип рецепторов, принадлежащих к суперсемейству факторов некроза опухоли (ФНО, tumor necrosis factor receptor (TNFR)): TNFR1-, LIGHT (TNFS-14), FAS-, DR3-, TRAILR-1-, TRAILR-2- и DR6-рецепторы [17, 45, 46]. Апоптоз по данному пути запускается вследствие взаимодействия РС со своими специфическими лигандами, которые вызывают олигомеризацию РС и присоединение белка-адаптера. Последний взаимодействует с неактивными предшественниками инициаторных каспаз с образованием мультибелкового сигнального комплекса, индуцирующего гибель клетки (Death Inducing Signaling Complex, DISC). Инициаторные каспазы протеолитически активируют эффекторные каспазы, что приводит к деградации клеточных структур. При СД происходит взаимодействие между FAS-L- и FAS-рецептором, который экспрессируется лишь в условиях хронической гипергликемии, сопровождающейся ОС, СЭР и т.д. В результате образовавшийся комплекс DISC активирует через рецептор-связанный адаптерный протеин (FAS receptor associated death domain, FADD) прокаспазу-8, которая, в свою очередь, – каспазы-3, -6, -7 [33, 47]. Резуль-

таты исследования Mattisson демонстрируют ассоциацию СД2 с такими рецепторами РС, как TNFR-1, TRAILR-2. Среди 4742 лиц, включенных в исследование, растворимые формы данных рецепторов в плазме крови определялись у пациентов с СД2, что позволило предположить возможность использования данных рецепторов в качестве маркеров ПКГ у лиц с СД2 [48]. Данные о вовлечении рецептора LIGHT (TNFS-14) в генез СД2 стали появляться не так давно. Так, в работе Halvorsen и соавт. выявлена повышенная концентрация свободных форм рецептора LIGHT наряду с уровнем других показателей апоптоза в плазме у пациентов с СД2, а также нарастание исследуемых показателей по мере ухудшения состояния углеводного обмена [46]. Другой возможный механизм данного пути связан с характерным для СД2 нарушением в PI3K/Akt-сигнальном каскаде, через который осуществляется действие инсулина [49]. Стали появляться данные об индукции рецептор-опосредованного пути апоптоза β -клеток при СД2 через LIGHT-путь.

АУТОФАГИЯ

В физиологических условиях процесс аутофагии носит адаптационный характер в жизнедеятельности клеток: контролирует клеточный рост, участвует в утилизации поврежденных органелл, защите от старения. Избыточная активность аутофагии ведет к клеточной смерти [50]. Морфологическими признаками аутофагии на ранних ее стадиях являются формирование множества везикул (аутофагосом), уменьшение числа митохондрий и площади ЭР, увеличение аппарата Гольджи. На поздних стадиях происходит накопление в цитозоле клеток многочисленных липидных везикул [51].

Выделяют три типа аутофагии: макро-, микро-, и шаперон-зависимая аутофагия.

- При *микроаутофагии* происходит захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом [52].
- *Шаперон-зависимая аутофагия* осуществляется при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства Hsp70 и характеризуется направленным транспортом частично денатурированных белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они подвергаются деградации. При данном типе аутофагии не требуется реорганизации лизосомальной мембраны или формирования дополнительных везикул.
- И наконец, наиболее изученный и распространенный тип аутофагии – *макроаутофагия* заключается в формировании из участка цитоплазмы, окруженного мембранным компартментом, аутофагосом, соединяющихся с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, где происходит дальнейшая деградация ее содержимого [53].

В настоящее время под термином «аутофагия» подразумевают макроаутофагию, в которой выделяют несколько основных этапов: инициацию, элонгацию, формирование аутофагосомы и формирование аутофаголизосомы. Все стадии процесса контролируются специфическими генами Autophagy-related Genes (ATG). К другим белкам и белковым комплексам, участвующим в процессе аутофагии, относятся:

- mTORC1 (mTOR комплекс 1) – центральный ингибитор аутофагии.
Функция: связывание с комплексом ULK, фосфорилирование и ингибирование ULK1;
- ULK – протеинкиназный комплекс, состоящий из белков ULK1, ATG13 и FIP200.
Функция: фосфорилирование и ингибирование ULK1;
- ULK1 – серин-треониновая протеинкиназа.
Функция: образование второго протеинкиназного комплекса – комплекса PI класса III, состоящего из белков Beclin 1, ATG6, ATG14, Vps15, Vps34;
- AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase).
Функция: блокирование mTORC1 путем активации TSC1/2, тем самым способствуя аутофагии. Таким образом, запускаются процессы аутофагии.

ПКГ по данному типу при СД2 происходит вследствие сопровождающих его гликолипотоксичности, ОС, СЭР, гипоксии и др. на mTORC1 [54], что запускает последовательный каскад внутриклеточных реакций (рис. 2) с участием вышеперечисленных молекулярных структур, итогом которых является гибель клетки [53, 55–59].

В работе Masini продемонстрирована более высокая активность аутофагии у лиц с СД2, что, по мнению авторов, может способствовать уменьшению массы поджелудочной железы [54].

Особенностью данного типа ПКГ при СД2 является его парадоксальный характер. С одной стороны, в панкреатической β-клетке аутофагия необходима для поддержания адекватного пула гранул инсулина [60]. Также на ранних стадиях СД2 в ответ на ИП отмечается компенсаторная реакция β-клеток в виде повышенной выработки инсулина с развитием гиперплазии клеток, избыточным образованием АТФ [61, 62]. Все это может привести к дисфункции митохондрий, накоплению несвернутых белков и, как следствие, апоптозу. В данном случае запуск аутофагии носит защитный характер, т.к. если вслед за активацией апоптоза будет запущен процесс аутофагии, то происходит отмена ПКГ [63]. Однако в условиях хронической гликолипотоксичности, нарушения антиоксидантной системы, перегрузки синтетического аппарата β-клетки происходит ингибирование mTORC1 [54], запуск последовательного каскада внутриклеточных реакций (рис. 2) с участием вышеперечисленных молекулярных структур, итогом которых является гибель клетки [53, 55–59].

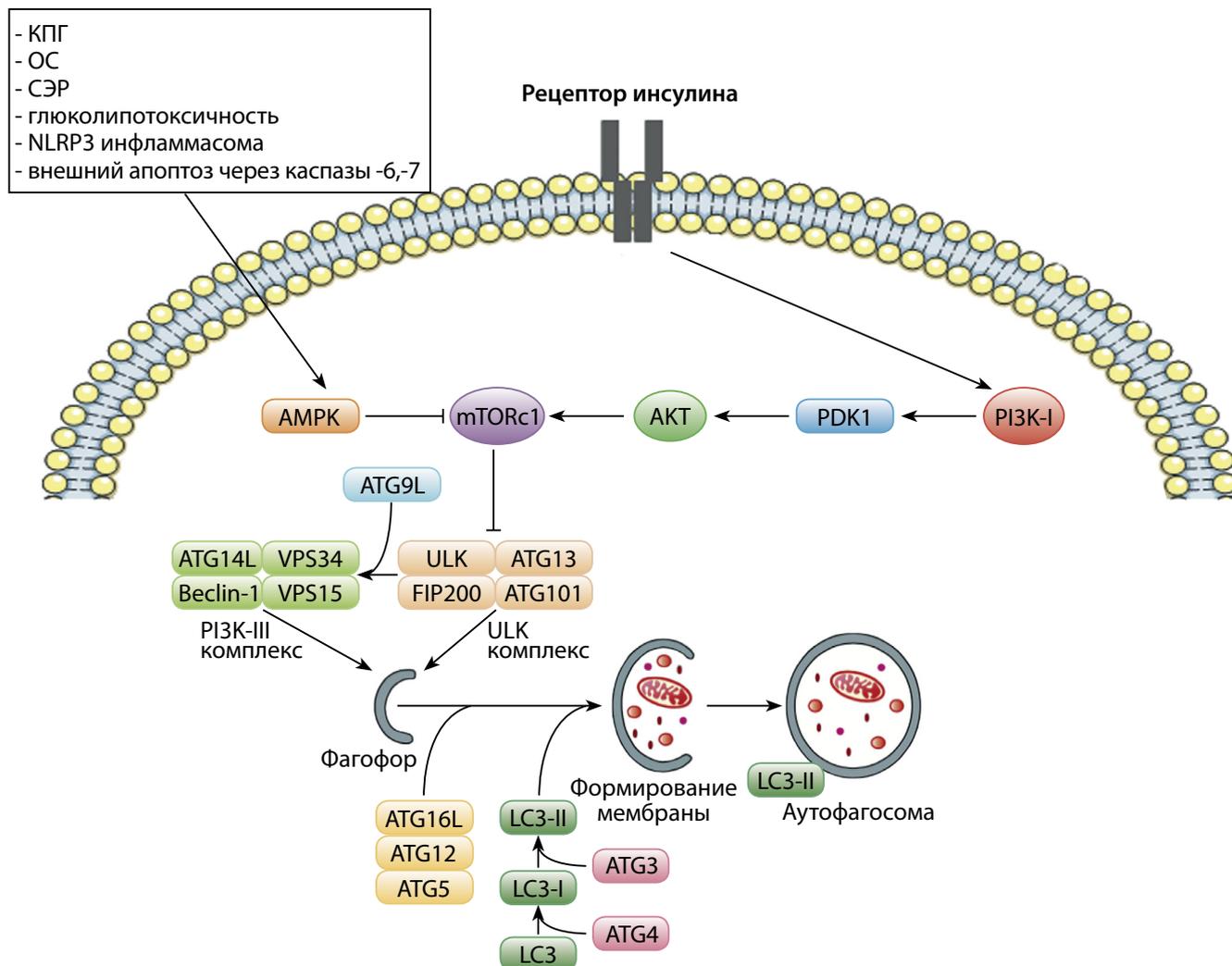


Рис. 2. Процесс инициации аутофагии β-клеток при сахарном диабете 2 типа: КПГ – конечные продукты гликирования; ОС – окислительный стресс; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЭР – стресс ЭР; AMPK – АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian Target Of Rapamycin); mTORC-1 – mTOR комплекс 1 (mTOR complex 1); Atg – семейство белков, связанных с аутофагией (autophagy-related protein); AKT – протеинкиназа B; PDK1 – киназа пируватдегидрогеназы, изоформа 1 (phosphoinositide-dependent protein kinase-1); PI3K-1 – фосфатидилинозитол-3-киназа-1 (phosphatidylinositol-3-kinase); LC – белки аутофагии (light chain); ULK – Unc-51-подобная киназа (Unc-51-Like Kinase); Beclin – белок клеточной системы аутофагии; FIP200 – белок, взаимодействующий с семейством FAK массой 200 кДа (FAK family-interacting protein of 200 kDa).

ПИРОПТОЗ

Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать СД2 как состояние, сопровождающееся хроническим генерализованным воспалением. При этом у лиц с СД2 иммунными клетками инфильтрирована не только жировая ткань, но и клетки поджелудочной железы. В этом случае несомненный интерес вызывает изучение роли иммунной системы в регуляции секреции инсулина путем влияния ряда показателей врожденного иммунитета.

В основе врожденного иммунитета лежит распознавание патоген-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs) различных патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и эндогенных соединений, высвобождающихся при повреждении клеток (damage associated molecular patterns, DAMPs). PRRs экспрессируются в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках. Одной из разновидностей PRRs являются NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs). NLRs имеют три структурных домена: переменный лиганд-распознающий лейцин-богатый повтор (LRR); NACHT-домен, отвечающий за олигомеризацию и связывание нуклеотидов; и эффекторный домен. В зависимости от типа эффекторного домена выделяют три подсемейства NLRs: NOD (NLRC), NALP (NLRP) и NAIP [64–66].

Новым шагом в изучении патогенеза различных заболеваний стало открытие в 2002 г. процесса пироптоза. Пироптоз – тип ПКГ, связанный с активацией врожденной иммунной системы [17]. При воздействии определенных факторов на PRRs в клетках моноцитарного ряда, тропных к определенным клеткам или тканям, происходит активация мультибелкового цитоплазматического комплекса – инфламмасом. Инфламмасомы служат платформой для активации каспазы-1, которая ведет к выра-

ботке интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина-18 (IL-18) и повреждению клеток в результате локального иммунного ответа [67]. В настоящее время на основании типа PRRs описаны четыре типа инфламмасом, для каждой из которых определены молекулярная структура, эффекты и локализация экспрессии в организме (табл. 1).

Инфламмасомы состоят из трех компонентов: 1) иницирующего – PRR-рецептора (NLR или AIM-2), 2) про-каспаза-1-активирующего – адаптерной молекулы ASC, содержащей CARD- и PYD-домены (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD), 3) эффекторного – каспазы-1 [68].

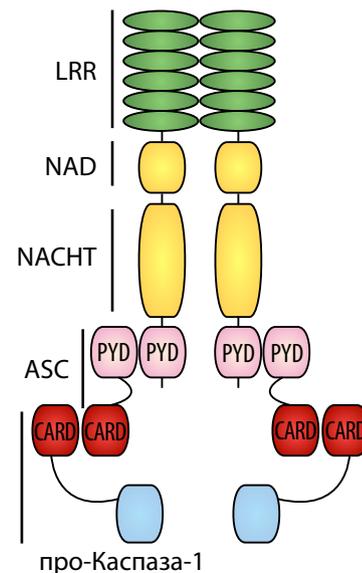


Рис. 3. Строение NLRP3 инфламмасы: LRR – домен, содержащий лейцин-обогащенную повторяющуюся последовательность (leucine-rich repeat domain); NAD – NBD-ассоциированный домен (NBD-associated domain); NACHT – белок, ингибирующий нейрональный апоптоз (neuronal apoptosis inhibitory protein); ASC – адаптерная молекула, содержащая CARD- и PYD-домены (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD).

Таблица 1. Общая характеристика инфламмасом

Инфламмасома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Микрочастицы (МУН, пирофосфат, криопирин кальция, холестерин и др.) СР СЖК Катепсин В TXNIP ОАПП Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 β	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
AIM2		ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 β	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLRC4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Иерсиния

Наиболее изученной является NLRP3-инфламасома (рис. 3), экспрессирующаяся в макрофагах различных тканей организма – в головном мозге, поджелудочной железе, трахее, тимусе и др. [67, 69].

Процесс активации NLRP3-инфламасомы сложен и недостаточно изучен. Данный тип ПКГ включает 2 последовательных сигнала: первый – лицензирование инфламасомы: возбуждение TLR или рецепторов провоспалительных цитокинов и активация фактора транскрипции NF- κ B, что усиливает продукцию NLRP3 и про-IL-1 β , пребывающих в неактивной форме. Второй – воздействие эндогенных триггерных стимулов DAMPs и активация каспазы-1. Активированная каспаза-1 протеолитически расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 в их активные формы IL-1 β и IL-18 и ведет к развитию иммунного ответа. На клеточном уровне данный процесс заключается в взаимодействии каспазы-1 со своим лигандом гасдермином D, отщеплении от гасдермина D его N-терминального фрагмента, перемещении его к ЦМП и встраивания в нее с формированием пор, через которые высвобождаются провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18. Повреждение и гибель клеток возможны как в результате прямого действия цитокинов и местного иммунного ответа, так и нарушения проницаемости клеток. Целостность ЦМП может быть также нарушена вследствие взаимодействия пуринергического рецептора, тропного к NLR 3-го типа, P2X7 с мембранным белковым комплексом паннексин-1 и образованием крупных пор. Активация P2X7 также ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов K⁺ [69]. Более того, пироптоз может приводить к запуску других типов ПКГ.

Результаты некоторых исследований уже продемонстрировали роль NLRP3-инфламасомы в развитии множества различных заболеваний: болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита, атеросклероза и др. [67, 69]. Стали появляться данные и о связи NLRP3-инфламасомы с различными нарушениями углеводного обмена и с развитием ИР. Исследование Lee и соавт. заключалось в выделении моноцитов из периферической крови лиц с впервые выявленным СД2 (n=47) и здоровых добровольцев (n=57) с последующей оценкой экспрессии в них NLRP3 инфламасомы и ASC, уровня каспазы-1, IL-1 β и IL-18 под воздействием потенциальных триггеров: СЖК и СР. У пациентов с СД2 отмечалась повышенная концентрация всех исследуемых показателей. Таким образом, авторы продемонстрировали специфичность NLRP3-инфламасомы в индукции воспаления и повреждения β -клеток макрофагами при СД2 [70]. К возможным триггерам активации NLRP3-инфламасомы при СД2 относят следующие молекулярные структуры: СЖК [71], СР [69], катепсин В [72], TXNIP [39], ОАПП [67], КПГ [73]. Важно отметить, что TXNIP служит в качестве важного связующего звена между ОС, СЭР и активацией пироптоза, что подтверждает его ключевую роль в повреждении и гибели β -клеток.

Следует отметить, что NLRP3-инфламасома является связующим звеном между многими ранее рас-

смотренными механизмами, приводящими к гибели β -клеток. Так, например, развиваются СЭР вследствие ингибирования кальциевого насоса и истощения Ca²⁺ в ЭР, ведущих к нарушению функциональной активности шаперонов. Обсуждается взаимосвязь между пироптозом и ОС, глюколипотоксичностью и как результат – внутренним и внешним апоптозом, а также аутофагией (см. рис. 1), что также косвенно свидетельствует об участии врожденного иммунитета в патогенезе СД2, а также позволяет рассматривать данную структуру в качестве нового потенциального биомаркера повреждения и функционального резерва β -клеток [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гибель β -клеток при СД2 представляет собой цепь взаимосвязанных процессов, в которой выделить преобладающий механизм ПКГ достаточно сложно. В условиях хронической гипергликемии, избытка СЖК, ОАПП, с одной стороны, возникает дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, приводящий к образованию избытка СР, активации ОР и в дальнейшем – запуску рецептор-опосредованного пути апоптоза, с другой – индукция СЭР, ведущего как к запуску внутреннего апоптоза, так и аутофагии. Вместе с тем все вышеперечисленные типы ПКГ связаны с пироптозом, механизм которого имеет принципиальные отличия.

Обобщая результаты исследований, направленных на изучение возможных триггеров гибели β -клеток при СД2, к таковым можно отнести следующие молекулярные структуры: глюколипотоксичность, избыток ОАПП, TXNIP и NLRP3-инфламасомы. Важно отметить, что связующим звеном между большинством рассмотренных вариантов ПКГ является белковый комплекс NLRP3-инфламасома и инициируемый им процесс пироптоза, что также косвенно свидетельствует об участии врожденного иммунитета в патогенезе СД2, позволяет рассматривать данную структуру в качестве нового потенциального биомаркера повреждения и функционального резерва β -клеток. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения прогностического значения NLRP3-инфламасомы в дебюте и прогрессировании СД2, возможности использования в качестве новой терапевтической мишени.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Участие авторов. Калмыкова З.А. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Кононенко И.В. – концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Смирнова О.М. – концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Шестакова М.В. – концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Fronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667–687. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>
- Аметов А.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа // *Фарматека*. — 2017. — №5. — С. 28–35. [Ametov AS. Pathophysiological approach as a basis for the selection of strategy for the success treatment of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2017;(5):28–35. (In Russ.)]
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- Han SJ, Boyko EJ. The evidence for an obesity paradox in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):179–187. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0055>
- George AM, Jacob AG, Fogelfeld L. Lean diabetes mellitus: an emerging entity in the era of obesity. *World J Diabetes*. 2015;6(4):613–620. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.613>
- Balazsbramanyam A. The villain with a thousand faces. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):434–435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.007>
- Bernard-Kargar C, Ktorza A. Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions. *Diabetes*. 2001;50(1):30–35. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s30>
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 3. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с. [Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Vol. 3. 3rd revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 256 p. (In Russ.)]
- Аметов А.С. Роль β -клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2008. — №4. — С. 6–11. [Ametov AS. Rol' β -kletok v regulyatsii gomeostaza glyukozyv norme i pri sakharanom diabete 2 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;(4):6–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes*. 1995;44(11):1249–1258. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.44.11.1249>
- Cho JH, Kim JW, Shin JA, et al. β -cell mass in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2011;2(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00072.x>
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>
- Аметов А.С. β -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Вып. 5. — М.: МИА, 2014. — 132 с. [Ametov AS. β -kletka: sekretsiya insulina v norme i patologii. Issue 5. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2014. 132 p. (In Russ.)]
- Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*. 1994;371(6498):606–609. doi: <https://doi.org/10.1038/371606a0>
- Masini M, Martino L, Marselli L, et al. Ultrastructural alterations of pancreatic beta cells in human diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2894>
- Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):107–120. doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Brenner C, Cadiou H, Vieira HL, et al. Bcl-2 and bax regulate the channel activity of the mitochondrial adenine nucleotide translocator. *Oncogene*. 2000;19(3):329–336. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203298>
- Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):156–165. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200003>
- Choi D, Woo M. Executioners of apoptosis in pancreatic beta-cells: not just for cell death. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E735–741. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00696.2009>
- Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. — М.: РГМУ, 1997. [Poryadin GV. Molekulyarnyye mekhanizmy povrezhdeniya kletok. Moscow: Russian State Medical University; 1997. (In Russ.)]
- Rojas J, Bermudez V, Palmar J, et al. Pancreatic beta cell death: novel potential mechanisms in diabetes therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>
- Srivastava RK. TRAIL/Apo-2L: mechanisms and clinical applications in cancer. *Neoplasia*. 2001;3(6):535–546. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900203>
- Bravo R, Parra V, Gatica D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215–290. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407704-1.00005-1>
- Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 57–65. [Dedov II, Smirnova OM, Gorelyshev AS. Stress of endoplasmic reticulum: the cytological «scenario» of pathogenesis of human diseases. *Problems of endocrinology*. 2012;58(5):57–65. (In Russ.)]
- Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(3):181–191. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1052>
- Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo AK, et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor- κ B and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology*. 2004;145(11):5087–5096. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0478>
- Karaskov E, Scott C, Zhang L, et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology*. 2006;147(7):3398–3407. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1494>
- Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2007;50(12):2486–2494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0816-8>
- Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000;287(5453):664–666. doi: <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.664>
- Fonseca SG, Urano F, Burcin M, Gromada J. Stress hypERactivation in the β -cell. *Islets*. 2010;2(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.2.1.10456>
- Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem*. 2005;280(1):847–851. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411860200>
- Полторак В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Апоптоз панкреатических β -клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Проблемы эндокринной патологии*. — 2015. — №1. — С. 90–101. [Poltorak VV, Krasova NS, Gorshunskaya MY. Apoptosis of pancreatic beta-cells as a new target for insulin therapy of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2015;(1):90–101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.201>
- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3629–3643. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0405>
- Del Vesco AP, Khatlab AS, Goes ESR, et al. Age-related oxidative stress and antioxidant capacity in heat-stressed broilers. *Animal*. 2017;11(10):1783–1790. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731117000386>

36. Piarulli F, Sartore G, Lapolla A. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update. *Acta Diabetol.* 2013;50(2):101–110. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0412-3>
37. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006;313(5790):1137–1140. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1128294>
38. Breitenbach M, Eckl P. Introduction to oxidative stress in biomedical and biological research. *Biomolecules.* 2015;5(2):1169–1177. doi: <https://doi.org/10.3390/biom5021169>
39. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010;11(2):136–140. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.1831>
40. Leibowitz G, Bachar E, Shaked M, et al. Glucose regulation of β -cell stress in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12 Suppl 2:66–75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01280.x>
41. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0694-z>
42. El-Assaad W, Buteau J, Peyot ML, et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003;144(9):4154–4163. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0410>
43. Snop M, Hannaert JC, Hoorens A, et al. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes.* 2001;50(8):1771–1777. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1771>
44. Аматов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкоза и липотоксичность — взаимоотношающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения // *Врач.* — 2014. — №4. — С. 20–23. [Ametov AC, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Glucosotoxicity and lipotoxicity are mutually aggravating factors in concomitance of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Vrach.* 2014;(4):20–23. (In Russ.)]
45. Dickens LS, Powley IR, Hughes MA, MacFarlane M. The 'complexities' of life and death: death receptor signalling platforms. *Exp Cell Res.* 2012;318(11):1269–1277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.04.005>
46. Halvorsen B, Santilli F, Scholz H, et al. LIGHT/TNFSF14 is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and promotes islet cell dysfunction and endothelial cell inflammation in vitro. *Diabetologia.* 2016;59(10):2134–2144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4036-y>
47. Пекарева Е.В., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 45–49. [Pekareva EV, Nikonova TV, Smirnova OM. The role of apoptosis in pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010;13(1):45–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6016>
48. Mattsson IY, Björkbacka H, Wigren M, et al. Elevated markers of death receptor-activated apoptosis are associated with increased risk for development of diabetes and cardiovascular disease. *EBioMedicine.* 2017;26:187–197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017>
49. Wang Y, Huang G, Vogel P, et al. Transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1)-dependent checkpoint in the survival of dendritic cells promotes immune homeostasis and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(6):E343–352. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115635109>
50. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell.* 2010;40(2):280–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.023>
51. Watada H, Fujitani Y. Minireview: autophagy in pancreatic β -cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2015;29(3):338–348. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1367>
52. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy.* 2011;7(7):673–682. doi: <https://doi.org/10.4161/auto.7.7.14733>
53. Rocchi A, He C. Emerging roles of autophagy in metabolism and metabolic disorders. 2015;10(2):154–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s11515-015-1354-2>
54. Masini M, Bugliani M, Lupi R, et al. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells. *Front Biol (Beijing).* 2015;10(2):154–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1347-2>
55. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(2):124–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
56. Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3145–3153. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms15023145>
57. Noda NN, Inagaki F. Mechanisms of autophagy. *Annu Rev Biophys.* 2015;44:101–122. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-060414-034248>
58. Lapaquette P, Guzzo J, Bretilon L, Bringer MA. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:398483. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/398483>
59. Ковалева О.М., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // *Клиническая онкогематология.* — 2014. — Т. 7. — №2. — С. 103–113. [Kovaleva OM, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autophagy: cell death or survival strategy? *Clinical oncohematology.* 2014;7(2):103–113. (In Russ.)]
60. Marsh BJ, Soden C, Alarcón C, et al. Regulated autophagy controls hormone content in secretory-deficient pancreatic endocrine beta-cells. *Mol Endocrinol.* 2007;21(9):2255–2269. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2007-0077>
61. Bartolome A, Guillen C, Benito M. Autophagy plays a protective role in endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic β cell death. *Autophagy.* 2012;8(12):1757–1768. doi: <https://doi.org/10.4161/auto.21994>
62. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2008;8(4):325–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.009>
63. Rivera JF, Costes S, Gurlo T, et al. Autophagy defends pancreatic β cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3489–3500. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71981>
64. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005;26(8):447–454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.06.004>
65. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006;442(7098):39–44. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04946>
66. Vilaysane A, Muruve DA. The innate immune response to DNA. *Semin Immunol.* 2009;21(4):208–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.05.006>
67. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21(7):677–687. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
68. Barber GN. Innate immune DNA sensing pathways: STING, AIMII and the regulation of interferon production and inflammatory responses. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(1):10–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.12.015>
69. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015;4:296–307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.008>
70. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(1):194–204. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0420>
71. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2014;92(1):131–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.013>
72. Orłowski GM, Colbert JD, Sharma S, et al. Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β activation. *J Immunol.* 2015;195(4):1685–1697. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500509>
73. Kong X, Lu AL, Yao XM, et al. Activation of NLRP3 inflammasome by advanced glycation end products promotes pancreatic islet damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9692546. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9692546>
74. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol.* 2015;6:262. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калмыкова Зилия Асхатовна**, аспирант [**Zilya. A. Kalmykova**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2612-5253>; eLibrary SPIN: 1264-0320; e-mail: zilya.kalmykova@gmail.com

Конonenко Ирина Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Irina V. Kononenko, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>. eLibrary SPIN: 9742-8875 e-mail: dr_smr@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>