

нов // Анестезиол. и реаниматол. - 1999. - №3. - С.54-59.

Mironov P. I. Problems and perspective directions of mediatory response correction at sepsis / P.I. Mironov, V.A. Rudnov //Anesteziol. i reanimatologia. - 1999. - №3. - P.54-59.

10. Чернышев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А.Чернышев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология.- 2001.- Т.3, N3.- С.361-368.

Tchernyshev V.A. Immunology of inflammation: a role of cytokines / V.A.Chernyshev, E.J. Gusev

// Meditsinskaia immunologia. - 2001. - V.3, N3. -

11. Эфрон А.Г. Цитокины как иммуномодуляторы течения воспалительного процесса/ А.Г. Эфрон. — Смоленск, 1998.- 115 с.

Efron A.G. Cytokines as immunomodulators of inflammatory process //Smolensk, 1998.115 p.

В.Л. Осаковский, М.Н. Яковлева

ЛИПОПРОТЕИН ЛИПАЗА - ВАЖНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У АБОРИГЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

УДК 575:616.379-008.64 (=512.157)

Высокая ассоциация варианта гена липопротеин липазы с заболеванием сахарного диабета 2-го типа позволяет рассматривать участие этого гена в развитии гипертензии и других симптомов метаболического процесса у лиц, формирующих в дальнейшем группу прогнозируемого риска заболевания сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: липопротеин липаза LPL, Int8 SNP(rs320), гипертензия, макрофаг.

High association of gene LPL, Int8 SNP (rs320) with 2 type diabetes let us possible to make out proposition about mechanism and role of LPL in 2 type diabetes developing.

Keywords: lipoprotein lipase LPL, Int8 SNP (rs320), hypertension, macrophage.

В проведенных нами ранее генетических исследованиях полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов, в окислительном стрессе и воспалительных процессах, а также секреции инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1], были выявлены наиболее значимые варианты по 4 генам, достоверно участвующие в развитии СД2 у представителей якутского населения.

К этим вариантам относятся Int 8 SNP (rs320) гена LPL, exon31 SNP (rs1799859) гена ABCC8, -572 (rs2234683) и -174 (rs1800796) гена IL6, -639 SNT (rs34861192) и 156 SNP (rs32119177) гена RSTN. По результатам исследования сильная положительная ассоциация СД2 выявлена с полиморфным вариантом Int 8 (rs320) гена LPL (лиipoprotein липаза), относительный риск составил 4,36 (OR>1) и отрицательная ассоциация полиморфным вариантом -172 гена IL6 (интерлейкин 6), относительный риск составил 0,16 (OR<1). Другие указанные гены проявляют граничную ассоциацию с СД2, являясь дополнительными факторами, ослабляющими или усиливающими действия основных генов (LPL, IL6). Развитие заболевания сахарного диабета 2 типа у представителей аборигенного населения Якутии происходит на фоне генети-

ческой предрасположенности ограничения метаболизма пищевого липида, связанного с дисфункцией фермента липопротеин липазы.

Ассоциация ($p=0,002$) полиморфного гена липопротеин липазы Int 3, SNP (rs343) LPL с CD2 показана у больных представителей корейского народа и Int 8 LPL у больных китайского этноса Хан [7,8]. В обоих случаях было показано повышенное содержание сыровороточного триглицерида, сопряженное с гипертензией.

Липопротеин липаза (LPL) является ключевым ферментом в метаболизме липидов человека, который контролирует уровень циркулирующих в крови легких липопротеидов — хиломикрон (обогащенных до 90% пищевыми триглицеридами, размером 80-500 нм в диаметре). Липаза гидролизует эти триглицериды на жирные кислоты и моноацилглицерол, которые утилизируются в энергетическом обмене тканей или синтезируются в тканях снова в триглицериды и хранятся в качестве энергетического ресурса. Основными хранилищами являются жировые ткани, в небольшом количестве они откладываются в мышцах, печени.

Остаток хиломикрона (30-40 нм в диаметре), составленный в основном белком и холестерином (LDL), циркулируя в крови, распределяет холестерин в разные ткани организма [5]. Холестерин является важным компонентом клеток, модулирующих подвижность клеточных мембран, а также источником для синтеза стероидных гормонов. Часть его поглощается и используется в печени, связываясь специфически

с рецептором. Процессы липидного обмена в крови и тканях сложны и недостаточно изучены. Роль этих процессов представляется важной, и нарушение его гомеостаза проявляется в системном расстройстве физиологии организма (метаболический синдром). Здесь мы попытаемся раскрыть роль липопротеин липазы в развитии метаболического синдрома и СД2.

Липопротеин липаза [4,5] секретируется и используется в основном адипоцитами, клетками скелетных мышц и сердца, моноцитами. В качестве кофактора активности липаза использует аполиipoprotein (apoC-II). Циркулирующий в крови фермент LPL связывается с клетками эндотелия кровеносных капилляров жировых тканей, мышц и печени, метаболизирующих триглицериды, и потому имеет низкую концентрацию и активность белка в плазме. В плазме крови здоровых лиц отсутствует корреляция активности фермента с количеством его белка, свидетельствующая о существовании формы молекулы белка без ферментативной активности. Предполагается, что они ассоциируются с циркулирующими хиломикронами в крови и, действуя как лиганд, связывают их с рецепторами клеточных мембран тканей.

В целом у здоровых людей существует положительная корреляция между концентрацией легких липопротеидов и активностью LPL в крови. Эта корреляция по активности фермента исчезает у больных сахарным диабетом, т.е. изменение концентрации липопротеидов в крови не влияет на активность фермента. Эти показатели

учитываются при диагностике и выявлении природы нарушения.

Существуют функциональные различия активности фермента от метаболического состояния конкретной ткани, где ключевую роль в интеграции липидного и углеводного обмена как энергетических ресурсов играет гормон инсулин [6]. Так, активность LPL в клетках жировой ткани положительно коррелирует с активностью инсулина, что увеличивает накопление триглицеридов в клетках – показатель здорового состояния организма. Жировые ткани способны к активности экспансии и накапливать до 90% объема клетки жиром. Отсутствие такой способности клетками скелетных мышц, сердца и печени существенно ограничивает возможности хранения жиров, углеводов и, соответственно, роль инсулина.

Повышенный метаболизм скелетных мышц коррелирует с активностью инсулина, способствует активности фермента LPL, синтезу и утилизации жиров, однако избыточное накопление триглицеридов в ткани развивает инсулинорезистентность их (потеря и ослабление чувствительности клеток инсулину). Резистентность тканей к инсулину обращает их метаболический процесс (к катаболизму), провоцирует повышение уровня липидов и глюкозы в крови. Организм, в зависимости от физиологического состояния, контролирует и перераспределяет не только потребление, но вид энергетического источника организма.

Какие физиологические события лежат в нашем конкретном случае?

Как показали наши исследования, генетическая предрасположенность диабета 2-го типа у больных представителей саха обусловлена полиморфным Int 8 SNP (rs320) геном LPL и связана дисфункцией фермента. Он снимает эффективность утилизации пищевого жира, прежде всего жировыми тканями, что приводит к перераспределению их

в другие ткани организма. Дисфункция фермента способствует повышению уровня циркулирующих в крови хиломикрон, обогащенных триглицеридами, и, соответственно, снижению концентрации LDL. Мышечные ткани и печень специфичны мелким LDL (30-40 нм), обогащенным белком и холестерин. Ограничение утилизации липидов по каналу (хиломикрон-LDL-ткань) направляет поток хиломикрон на путь утилизации их макрофагами, т.е. подключается защитная функция организма для поддержания гомеостатического уровня липидов крови. Происходит переключение энергетической системы организма на режим «холостого» сжигания избыточных ресурсов энергии с помощью функций макрофага, где резистентность к инсулину является ключевым механизмом этого процесса.

Липопротеин липаза макрофагов гидролизует жиры, освобождает жирные кислоты, связывает LDL и переваривает их своими лизосомами [2,3]. Активированные макрофаги секретируют IL-6, циркуляция которого в крови действием на гипоталамус изменяет температурный режим организма и активирует клетки внутреннего жира, продуцирующие воспалительные цитокины. Эти процессы усиливаются выбросом из печени белков острой фазы (С-реактивный белок и др.), повышающих общий уровень воспалительных медиаторов в крови. При этом возможна спонтанная активация комплемента с развитием вторичных воспалительных процессов. Как показано нашими исследованиями, этот воспалительный процесс инициируется у больных полиморфным -174 SNP (rs1800796) геном IL6. Катаболические процессы создают повышенный уровень неиспользуемого углевода в крови, а со временем перегруженность макрофагов липидами приводит к недостаточной утилизации их, гибели клеток и

отложению устойчивых к разрушению липоидов на стенках кровеносных сосудов, поддерживая неконтролируемую активность комплемента. Поэтому основным фактором в развитии диабета 2-го типа у представителей народа саха является нарушение функции липопротеин липазы, что инициирует ответную, защитную иммунораздражительную реакцию неспецифического врожденного иммунитета. В итоге этих процессов развивается гипертензия и другие симптомы метаболического синдрома у пациентов, формирующих в дальнейшем группу прогнозируемого риска развития сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Осаковский ВЛ. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / Гольдфарб Л.Г., Климова Т.М. [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – 2:98-102
2. Osakovskiy V.L. Metabolic syndrome in the aboriginal population of Yakutia / V.I. Osakovskiy // Yakut medical journal. – 2010. – 2:98-102
3. Anders H. Berg. Reviews: Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease / H. Berg Anders, Philipp E. Scherer // Circulation research – 2005. – 96-C.939-949
4. Charles A. Immunobiology / A. Charles, Jr. Janeway, P. Travers // Garland Publishing Inc. New York and London. – 1994. – 8.8.8.9.
5. Stryer L. Biochemistry: third Edition / L. Stryer. – 1988. – Chapter 23. – P. 547-574.
6. Tornvall P. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins/ P. Tornvall, G. Olivecrona, F. Karpe [et al.] // Atherosclerosis, Thrombosis and vascular biology. – 1995. – 15. – P.1086-1093.
7. Wang H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity/ H. Wang, R.H. Eckel // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – 297 (2) – P.E271-88
8. Xin T. A study of lipoprotein lipase gene intron 8 polymorphism in Chinese Han race essential hypertension patients/ T. Xin, T. Jinwen, W. Xiuying [et al.] // Cardiology- 2005. – v.99 (2). – P.263-267.
9. Yoon S. Ch. Association of lipoprotein lipase (LPL) single nucleotide polymorphisms with type 2 diabetes mellitus / S. Ch. Yoon, J. G. Min, R. H. Hye [et al.] // Experimental and molecular medicine – 2008. – v.40 (5) – P.523-532