DOI: 10.17117/na.2014.02.079

Поступило в редакцию: 17.12.2014

<http://ucom.ru/doc/na.2014.02.079.pdf>

Дробышева Е.С., Овсянников Е.С.,

Малыш Е.Ю., Токмачев Р.Е.

Роль внутриклеточных сигнальных систем инсулина в формировании бронхообструктивных заболеваний

Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S., Malysh E.Y., Tokmachev R.E.

The role of intracellular signaling systems of insulin in the formation bronchoobstructive diseases

В статье представлены наиболее значимые результаты зарубежных и отечественных исследований о механизмах реализации внутриклеточных регуляторных систем инсулина на развитие и функционирование бронхолегочной системы и возможное влияние на формирование бронхообструктивных заболеваний

The article presents the most significant results of foreign and domestic research on the mechanisms of implementation of intracellular insulin regulatory system in the development and functioning of the respiratory system and the possible impact on the formation of bronchoobstructive diseases

Ключевые слова: гиперинсулинемия, бронхиальная астма

Key words: hyperinsulinemia, bronchial asthma

Овсянников Евгений Сергеевич

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская
академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
Воронеж, Студенческая, 10

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh State Medical Academy named N.N.
Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Дробышева Елена Сергеевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская
академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
Воронеж, Студенческая, 10

Drobysheva Elena Sergeevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh State Medical Academy named N.N.
Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Малыш Елена Юрьевна

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
Воронежская государственная медицинская
академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
Воронеж, Студенческая, 10

Malysh Elena Yurievna

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Faculty
Voronezh State Medical Academy named N.N.
Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Токмачев Роман Евгеньевич

Ассистент кафедры
Воронежская государственная медицинская
академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
Воронеж, Студенческая, 10

Tokmachev Roman Evgenievich

Assistant of Faculty
Voronezh State Medical Academy named N.N.
Burdenko
Voronezh, Student st., 10

До настоящего времени остается актуальной проблема коморбидных заболеваний [1-7]. Ассоциации бронхообструктивных заболеваний и абдоминального ожирения или метаболического синдрома посвящено немало научных работ, однако остаются невыясненными механизмы повреждения легочной ткани у таких пациентов [8-14]. Существует ряд предположений взаимосвязи метаболического синдрома и бронхообструктивных заболеваний, о который пойдет речь в нашем обзоре [15-18]. Учитывая то, что нарушение углеводного обмена сопровождается гиперинсулинемией на фоне инсулинорезистентности, а также, принимая во внимание результаты проведенных исследований за последнее время, становится очевидным влияние самого инсулина на структурные компоненты легких, по средствам внутриклеточных медиаторных систем.

Внутриклеточная PI3K / Акт медиаторная система сигнальных протеинов является важным регулятором роста и выживания клеток и играет центральную роль в сохранении и передаче сигналов с инсулиновых рецепторов в клетку [19, 20]. Инсулин связывается на поверхности клетки с инсулиновым рецептором, что приводит к каскаду внутриклеточных сигнальных реакций с участием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и АКТ/протеинкиназы В – основной путь, обеспечивающий метаболические эффекты инсулина. Несколько биохимических исследований показали, что ингибирование PI3K может приводит к развитию инсулинорезистентности [21, 22].

Инсулин через активацию PI3K в бронхиальных эпителиальных клетках человека, проводит к торможению апоптоза клеток, экспрессирующих на своей поверхности toll-подобный рецептор 3 (TLR3), а также способствует выживанию тучных клеток и их дегрануляции, что, в свою очередь, может приводить к развитию бронхоконстрикции [23].

Этот путь реализации метаболических эффектов инсулина считается важным вовремя развитии легких в пренатальном периоде, когда наличие сахарного диабета у матери приводит к ответной гиперинсулинемии у плода, что в свою очередь активирует каскад PI3K/Akt/mTOR сигнальных реакций и индуцирует РДС [24-27, 28]. Кроме того, как упоминалось выше, высокие уровни инсулина через медиаторный путь PI3-киназы могут также ингибировать продукцию сурфактанта в эпителиальных клетках легких, нарушая процессы развития и созревания легких и, таким образом, предрасполагая незрелые легкие к заболеваниям дыхательных путей в дальнейшем [30, 31, 32]. Так же, активация каскада внутриклеточных PI3K/Akt сигнальных реакций способствует росту, выживанию и пролиферации эпителиальных и гладкомышечных клеток бронхов, способствуя тем самым их ремоделированию, и является общепризнанным механизмом развития бронхиальной астмы у взрослых.

Некоторые исследования также показывают, что взаимодействие инсулина с инсулиновыми рецепторами приводит к активации другой сигнальной системы – Wnt / β -катенинового пути.

Wnts являются секретируемыми внеклеточными белками, активация которых приводит к широкому кругу клеточных реакций в ответ на связывание с рецептором. Большинство организмов содержит множественные Wnt гены,

которые инициируют различные межклеточные пути, в том числе и, так называемый, канонический Wnt/ β -catenin каскад. Результатом этого является накопление β -catenin в цитозоле и дальнейшее его поступление в ядро, где он участвует в регуляции экспрессии множества генов.

Нарушение регуляции Wnt / β -катенинового пути влияет на многие биологические процессы, в том числе на клеточный цикл, вследствие нарушения процессов пролиферации и регенерации клеток, а также на процессы детерминации и дифференцировки стволовых клеток [33, 34-38]. Необходимо отметить, что Wnt / β -катениновый каскад признан как один из важных участников в регуляции пролиферации и дифференцировке клеток легких [39]. β -катенин необходим для нормального морфогенеза легких, и удаления β -катенина в критические периоды развития легких приводит к блокаде дифференциации альвеолярных эпителиоцитов и, соответственно, нарушению формирования альвеол [40]. С другой стороны, избыточное накопление и активация β -катенина в эпителиальных клетках респираторного тракта вызывает гиперплазию бокаловидных клеток, увеличение воздушного пространства легких и индукцию опухолей легких. Таким образом, Wnt / β -катениновый путь передачи играет ключевую роль в дифференцировке эпителия дыхательных путей в постнатальном периоде развития легких. Соответственно, во время развития легких, инсулин может потенциально участвовать в морфогенезе через активацию Wnt / β -катенинового пути, хотя нельзя однозначно сказать, положительные или отрицательные эффекты имеет это воздействие.

В дыхательных путях взрослого, накапливающийся в ядре β -catenin взаимодействует с семейством транскрипционных факторов Lef/Tcf (lymphocyte enhancer factor (Lef)/T-cell factor (Tcf)) для обеспечения дальнейшей целенаправленной экспрессии генов-мишеней, в том числе генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), экстрацеллюлярных матричных компонентов (фибронектин, версикан), провоспалительных ферментов/медиаторов, таких как циклооксигеназа (ЦОГ -2) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) [41]. Это указывает на участие этого сигнального пути в регуляции воспаления в дыхательных путях и их последующем ремоделировании. В настоящее время нет точной информации на каком этапе формирования собственно бронхиальной астмы участвует β -катениновый путь, но анализ данных о механизмах развития фибропролиферативных заболеваний легких, где участвует активация β -катенинового пути, может способствовать прояснению ситуации [42]. Wnt / β -катениновый путь взаимодействует с другими сигнальными системами, в частности, сигнальные пути трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β), которые с одной стороны, ингибируют деление эпителиальных, гладкомышечных клеток, с другой стороны, активируют рост соединительной ткани, результатом чего является ремоделирование дыхательных путей [43]. Таким образом, можно предположить, что сахарный диабет и метаболический синдром ассоциированы с повышенным риском развития идиопатического легочного фиброза и ХОБЛ [44-46]. Насколько инсулин сам по себе оказывает влияние на развитие этих заболеваний неизвестно, но, если это так, то модуляция Wnt сигнального пути может иметь перспективное значение.

Существует немало научных данных, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 участвуют в развитии и функционировании бронхолегочной системы. Возможно, что гиперинсулинемия может способствовать развитию различных заболеваний легких, в том числе и бронхиальной астмы. Необходимо дальнейшие исследования и проведение экспериментальных исследований, направленных на непосредственное изучение влияния инсулина на бронхолегочную систему.

Список литературы:

1. Ермолова А.В., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Молодой ученый. 2014. № 6(65). С. 291-294.
2. Будневский А.В., Чернов А.В., Дробышева Е.С., Ермолова А.В., Сулейманова Л.С. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом // Прикладные информационные аспекты медицины. 2014. Т. 17. №2. С. 24-30.
3. Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Малыш Е.Ю. Роль липотоксичности и особенности метаболических нарушений при инсулинорезистентности // Перспективы развития науки и образования сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. 2015. С. 63-64.
4. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №4. С. 100-104.
5. Семенова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Болотских В.И., Кокорева Л.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С. К вопросу о временно-частотном анализе звука кашля у больных бронхиальной астмой // Прикладные информационные аспекты медицины. 2002. Т. 5. № 1-2. С. 46.
6. Провоторов В.М., Никитин М.А., Ромашов Б.Б. Андрогенный статус мужчин, страдающих бронхиальной астмой // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8. № 4. С. 872-874.
7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. №9. С. 16-21.
8. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких // Молодой ученый. 2014. №5(64). С. 125-128.
9. Овсянников Е.С. Исследование функциональных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с абдоминальными грыжами в периоперационном периоде // Врач-аспирант. 2011. Т. 46. № 3.3. С. 400-404.
10. Провоторов В.М., Первеева И.М., Перфильева М.В., Овсянников Е.С. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и приобретенным андрогенодефицитом // Журнал теоретической и практической медицины. 2010. Т. 8. № 3. С. 489.
11. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Перцев А.В. Компьютерная система мониторинга ХОБЛ // Пульмонология. 2014. № 2. С. 69-72.
12. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Роль компьютерной системы мониторинга у больных с ХОБЛ // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 173-178.
13. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Эффективность профилактики обострений ХОБЛ с включением Эрдостеина // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 168-173.
14. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Нетепловое микроволновое электромагнитное излучение – эффективный метод достижения контроля над бронхиальной астмой // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 178-183.
15. Перцев А.В., Феськова А.А. Инновационные методы лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких // Актуальные проблемы современной науки Сборник статей Международной научно-практической конференции. г. Уфа, Республика Башкортостан, 2014. С. 217-221.
16. Токмачев Р.Е. Особенности терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом в контексте проблемы достижения контроля над заболеванием у пациентов с сопутствующей патологией // Молодой ученый. 2014. № 18. С. 171-175.
17. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // Nature Reviews Genetics. 2006. Vol. 7, №8. Pp. 606-619.
18. Uddin S., Hussain A.R., Siraj A.K. Role of phosphatidylinositol 3-kinase / AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival // Blood. 2006. Vol. 108, №13. Pp. 4178-4186.

19. Jia S., Liu Z., Zhang S. Essential roles of PI(3)K-p110 β in cell growth, metabolism and tumorigenesis // *Nature*. 2008. Vol. 454, №7205. Pp. 776–779.
20. Knight Z.A., Gonzalez B., Feldman M.E. A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110 α in insulin signaling. *Cell*. 2006. Vol. 125, №4. Pp. 733–747.
21. Numata T., Araya J., Fujii S. Insulin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase / Akt and ERK signaling pathways inhibit TLR3-mediated human bronchial epithelial cell apoptosis // *Journal of Immunology*. 2011. Vol. 187, №1. Pp. 510–519.
22. Numata T., Araya J., Fujii S. Insulin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase / Akt and ERK signaling pathways inhibit TLR3-mediated human bronchial epithelial cell apoptosis // *Journal of Immunology*. 2011. Vol. 187, №1. Pp. 510–519.
23. Clausen T.D., Mathiesen E., Ekbom P., Hellmuth E., Mandrup-Poulsen T., and Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28, № 2. Pp. 323–328.
24. Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R., McPhee A.J., Jeffries W.S., and Robinson J.S. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes // *The New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, №24. Pp. 2477–2486.
25. Jensen D.M., Damm P., Moelsted-Pedersen L. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. №12. Pp. 2819–2823.
26. Nold J.L., Georgieff M.K. Infants of diabetic mothers // *Pediatric Clinics of North America*. 2004. Vol. 51. №3. Pp. 619–637.
27. Compennolle V., Brusselmans K., Acker T. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice // *Nature Medicine*. 2002. Vol. 8. №7. Pp. 702–710.
28. Robert M.F., Neff R.K. and Hubbell J.P. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn // *The New England Journal of Medicine*. 1976. Vol. 294. №7. Pp. 357–360.
29. Zmora E., Gewolb I.H., and Shapiro D.L. Effects of insulin and glucose on pulmonary insulin receptors in late gestation fetal rats // *Experimental Lung Research*. 1992. Vol. 18. №2. Pp. 247–258.
30. Aich J., Mabalirajan U., Ahmad T., Agrawal A., Ghosh B. Loss-of-function of inositol polyphosphate-4-phosphatase reversibly increases the severity of allergic airway inflammation // *Nature Communications*. 2012. Vol. 3. Article 877.
31. Hirst S.J., Martin J.G., Bonacci J.V. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004. Vol. 114. №2. Pp. 2–17.
32. Desbois-Mouthon C., Cadoret A., Blivet-Van M.-J. Insulin and IGF-1 stimulate the β -catenin pathway through two signalling cascades involving GSK-3 β inhibition and Ras activation // *Oncogene*. 2001. Vol. 20. №2. Pp. 252–259.
33. Teng Y., Wang X., Wang Y., Ma D. Wnt/ β -catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. Vol. 392. №3. Pp. 373–379.
34. Jansen S.R., Van Ziel A.M., Baarsma H.A. and Gosens R. β -catenin regulates airway smooth muscle contraction // *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010. Vol. 299. № 2. Pp. L204–L214.
35. Miller J.R. and Moon R.T. Analysis of the signaling activities of localization mutants of β -catenin during axis specification in *Xenopus* // *Journal of Cell Biology*. 1997. Vol. 139. №1. Pp. 229–243.
36. Mucenski M.L., Wert S.E., Nation J.M. β -catenin is required for specification of proximal/distal cell fate during lung morphogenesis // *Journal of Biological Chemistry*. 2003. Vol. 278. №41. Pp. 40231–40238.
37. Wodarz A., Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 1998. Vol. 14. Pp. 59–88.
38. Nelson W., Nusse J.R. Convergence of Wnt, β -catenin, and cadherin pathways // *Science*. 2004. Vol. 303. №5663. Pp. 1483–1487.
39. Mucenski M.L., Nation J.M., Thitoff A.R. et al. β -catenin regulates differentiation of respiratory epithelial cells in vivo // *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005. Vol. 289. №6. Pp. L971–L979.
40. Zhang X., Gaspard J.P., Chung D.C. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K-ras pathways in colonic neoplasia // *Cancer Research*. 2001. Vol. 61. №16. Pp. 6050–6054.
41. Barbieri S.S. and Weksler B.B. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 β to alter β -catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo // *FASEB Journal*. 2007. Vol. 21. №8. Pp. 1831–1843.
42. Bowley E., O'Gorman D.B., Gan B.S. β -catenin signaling in fibroproliferative disease. *Journal of Surgical Research*. 2007. Vol. 138. №1. Pp. 141–150.

43. Gosens R., Meurs H., Schmidt M. *The GSK-3/ β -catenin-signalling axis in smooth muscle and its relationship with remodeling* // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2008. Vol. 378. №2. Pp. 185–191.
44. Enomoto T., Usuki J., Azuma A., Nakagawa T., Kudoh S. *Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis* // *Chest*. 2003. Vol. 123. №6. Pp. 2007–2011.
45. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. *Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity* // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 179. №6. Pp. 509–516.
46. Haq S., Michael A., Andreucci M. et al. *Stabilization of β -catenin by a Wnt-independent mechanism regulates cardiomyocyte growth* // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 100. №8. Pp. 4610–4615.

© 2014, Дробышева Е.С., Овсянников Е.С.,
Малыш Е.Ю., Токмачев Р.Е.
*Роль внутриклеточных сигнальных систем
инсулина в формировании
бронхообструктивных заболеваний*

© 2014, Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S.,
Malysh E.Y., Tokmachev R.E.
*The role of intracellular signaling systems of
insulin in the formation bronchoobstructive
diseases*