

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДАХ К
ТЕРАПИИ****Ким Оксана Владиславовна***Самаркандский Государственный медицинский университет***Аннотация**

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой ключевой механизм развития сахарного диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза ИР, механизмы ее формирования остаются предметом активных исследований. В настоящей статье обобщены современные данные о молекулярных механизмах развития инсулинорезистентности, включая нарушения инсулиновой сигнализации, хроническое воспаление, липотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, изменения секреции адипокинов и влияние кишечной микробиоты. Рассмотрены современные подходы к терапии, основанные на модификации образа жизни и применении препаратов с доказанной эффективностью, а также сделан вывод о необходимости комплексного подхода к профилактике и лечению инсулинорезистентности с учетом ее многофакторной природы.

Ключевые слова

инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, инсулин, ожирение, GLP-1, метформин, липотоксичность, оксидативный стресс.

Abstract

Insulin resistance (IR) is a key mechanism in the development of type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, and a number of cardiovascular diseases. Despite significant progress in understanding the pathogenesis of IR, its mechanisms remain the subject of active research. This article summarizes current data on the molecular mechanisms of insulin resistance, including impaired insulin signaling, chronic inflammation, lipotoxicity, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, changes in adipokine secretion, and the influence of the intestinal microbiota. Current therapeutic approaches based on lifestyle modification and the use of drugs with proven efficacy are discussed. A conclusion is drawn regarding the need for a comprehensive approach to the prevention and treatment of insulin resistance, taking into account its multifactorial nature.

Keywords

insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, insulin, obesity, GLP-1, metformin, lipotoxicity, oxidative stress.

Введение. Инсулинорезистентность представляет собой снижение чувствительности тканей-мишеней к действию инсулина при сохранении или повышении его концентрации в крови. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в скелетных мышцах, печени и жировой ткани — органах, играющих ведущую роль в поддержании углеводного и энергетического обмена.

По данным Международной диабетической федерации, распространенность сахарного диабета 2 типа продолжает расти, а инсулинорезистентность рассматривается как одно из первых звеньев патогенеза заболевания. Кроме диабета, ИР ассоциирована с развитием ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений.

Современные исследования показывают, что инсулинорезистентность является следствием взаимодействия генетических факторов, образа жизни, хронического воспаления и нарушений клеточного метаболизма. Это делает проблему ИР одной из наиболее актуальных в современной биохимии и эндокринологии.

Инсулин представляет собой пептидный гормон, синтезируемый β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Основная функция инсулина заключается в поддержании постоянства концентрации глюкозы в крови и регуляции углеводного обмена.

После связывания инсулина с рецептором, обладающим тирозинкиназной активностью, происходит активация внутриклеточного сигнального каскада с участием белков IRS, PI3K и Akt. Это приводит к транслокации транспортера GLUT4 к клеточной мембране и увеличению поступления глюкозы в мышечные и жировые клетки. Кроме стимуляции транспорта глюкозы, инсулин усиливает синтез гликогена, активирует липогенез, стимулирует синтез белка и подавляет глюконеогенез в печени. Нарушение любого из этапов этого сигнального пути приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и развитию инсулинорезистентности.

Основные молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности.

Центральным механизмом развития инсулинорезистентности является нарушение передачи сигнала от инсулинового рецептора к внутриклеточным эффекторным белкам. Под действием провоспалительных цитокинов и избытка свободных жирных кислот изменяется характер фосфорилирования белков IRS: вместо тирозинового преобладает сериновое фосфорилирование, что нарушает активацию PI3K/Akt и снижает транспорт глюкозы в клетки.

Висцеральная жировая ткань функционирует как эндокринный орган, секретируя широкий спектр биологически активных веществ. При ожирении возрастает продукция провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, активирующих сигнальные пути JNK и NF- κ B. Это усиливает нарушения инсулиновой сигнализации и поддерживает хроническое низкоинтенсивное воспаление. Избыточное поступление свободных жирных кислот приводит к накоплению диацилглицеролов и церамидов в печени и мышцах. Эти метаболиты активируют протеинкиназу C, что снижает эффективность передачи сигнала от инсулинового рецептора и способствует прогрессированию инсулинорезистентности.

Важную роль в развитии инсулинорезистентности играет оксидативный стресс, возникающий вследствие избыточного образования активных форм кислорода (АФК). В физиологических условиях АФК участвуют в регуляции внутриклеточной сигнализации, однако их чрезмерное накопление приводит к повреждению липидов, белков и нуклеиновых кислот. Повышение уровня АФК активирует провоспалительные сигнальные пути, включая NF- κ B и JNK, что нарушает передачу сигнала от инсулинового рецептора.

Митохондрии играют центральную роль в энергетическом обмене клетки. При ожирении и хроническом избытке питательных веществ снижается эффективность β -окисления жирных кислот, уменьшается синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и возрастает образование реактивных форм кислорода. Это способствует накоплению токсичных липидных метаболитов и дальнейшему снижению чувствительности тканей к инсулину. Исследования показывают, что митохондриальная дисфункция особенно выражена в скелетных мышцах и печени, где она тесно связана с развитием метаболических нарушений.

Жировая ткань является активным эндокринным органом, синтезирующим биологически активные вещества, такие как адипокины. Наиболее изученными из них являются адипонектин, лептин и резистин.

Адипонектин оказывает противовоспалительное действие, повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот и снижает продукцию глюкозы печенью. При ожирении концентрация адипонектина уменьшается, что способствует развитию инсулинорезистентности. Лептин регулирует аппетит и энергетический обмен, однако при ожирении развивается лептинорезистентность, вследствие чего его физиологические эффекты ослабевают. Повышенная концентрация лептина ассоциирована с хроническим воспалением и нарушением обмена веществ. Резистин рассматривается как провоспалительный адипокин, способствующий снижению чувствительности тканей к инсулину и усилению воспалительных процессов.

В последние годы большое внимание уделяется роли кишечной микробиоты в регуляции метаболизма. Изменение состава микробного сообщества кишечника

может повышать проницаемость кишечного барьера, способствуя тем самым поступлению бактериальных липополисахаридов в системный кровоток. Это явление, известное как метаболическая эндотоксемия, активирует иммунные клетки и поддерживает хроническое воспаление, способствующее так же развитию инсулинорезистентности.

Кроме того, микробиота влияет на образование короткоцепочечных жирных кислот, обмен желчных кислот и синтез ряда биологически активных соединений, участвующих в регуляции чувствительности тканей к инсулину. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, вопрос о возможности целенаправленной коррекции микробиоты для лечения инсулинорезистентности требует дальнейшего изучения.

Современные подходы к терапии

На сегодняшний день основой для профилактики и лечения инсулинорезистентности остаются изменения образа жизни. Снижение массы тела, регулярная физическая активность и рациональное питание способствуют улучшению чувствительности тканей к инсулину. Даже уменьшение массы тела на 5–10 % может существенно снизить выраженность метаболических нарушений.

Но также существует и медикаментозная терапия, направленная на лечение инсулинорезистентности. Метформин остается препаратом первой линии при сахарном диабете 2 типа. Его действие связано с активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), снижением продукции глюкозы печенью и повышением чувствительности периферических тканей к инсулину. В последние годы широкое распространение получили агонисты рецепторов GLP-1 (семаглутид, лираглутид), которые стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи, уменьшают аппетит и способствуют снижению массы тела. Клинические исследования показали, что эти препараты улучшают гликемический контроль и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Двойной агонист рецепторов GIP/GLP-1 тирзепатид демонстрирует высокую эффективность в снижении массы тела и улучшении показателей углеводного обмена. Его применение рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений современной терапии метаболических нарушений.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), включая эмпаглифлозин и дапаглифлозин, снижают реабсорбцию глюкозы в почках, способствуя ее выведению с мочой. Помимо сахароснижающего эффекта, они обладают кардиопротективными и нефропротективными свойствами, что делает их важным компонентом комплексного лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Заключение

Таким образом, инсулинорезистентность представляет собой сложное многофакторное нарушение, возникающее вследствие взаимодействия генетических,

метаболических и воспалительных механизмов. Современные данные свидетельствуют о ведущей роли нарушений инсулиновой сигнализации, хронического воспаления, липотоксичности, оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и дисбаланса адипокинов в формировании данного состояния.

Понимание молекулярных механизмов развития инсулинорезистентности создает основу для разработки новых терапевтических подходов. Наиболее эффективной стратегией остается комплексное воздействие, включающее модификацию образа жизни и применение лекарственных препаратов с доказанной эффективностью. Дальнейшие исследования в области молекулярной биологии, иммунометаболизма и персонализированной медицины могут способствовать созданию новых методов профилактики и лечения инсулинорезистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Standards of Care in Diabetes—2026*. Diabetes Care. 2026.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: IDF; 2025.
3. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795.
4. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223.
5. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22.
6. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1–4.
7. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2024.
8. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 15th ed. Elsevier; 2021.
9. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 7th ed. Garland Science; 2022.
10. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism and disease. *Cell*. 2017;168(6):960–976.
11. Сафоева О. Н., Ким О. В. Гормональная регуляция организма //Science and Education. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 239-246.

12. Хамраев Х. Т., Хамраева Д. Х., Ким О. В. Особенности функции щитовидной железы у пациентов с метаболическим синдромом //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов Health, demography, ecology of finno-ugric peoples. – 2017. – С. 352.

13. Yusupov S, Kim O, Atakulov J, Bayjigitov N, Khalimova F. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PINP AND B-CROSSLAPS IN PEDIATRIC ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS. Georgian Med News. 2025 May;(362):24-31. PMID: 40737644.