

РОЛЬ МУТАЦИИ ГЕНОВ ИНСУЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА В РАЗВИТИИ ФЕНОМЕНА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

¹Никонова Л. В., ¹Тишковский С. В., ²Бутрим О. С.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Детская поликлиника № 2 г. Гродно, Гродно, Беларусь

Механизм развития инсулинорезистентности до конца не расшифрован. Нарушения, приводящие к инсулинорезистентности, могут происходить на следующих уровнях сигнального пути инсулина: пререцепторном (аномальный инсулин), рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы (снижение количества молекул GLUT4) и пострецепторном (нарушения передачи сигнала).

В статье проанализирован сигнальный путь инсулина и рассмотрено влияние мутаций генов на передачу сигнала и транспортировку глюкозы в клетку.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, инсулин, глюкоза, гены, мутация.

Для цитирования: Никонова, Л. В. Роль мутации генов инсулинового рецептора в развитии феномена инсулинорезистентности / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. С. Бутрим // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 2. С. 102-106. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-2-102-106>

В настоящее время под термином «инсулинорезистентность» (ИР) понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако наиболее часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т. е. резистентностью клеток разных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [1, 2, 3]. Впервые Н. Р. Himsworth и R. В. Kerr использовали термин «нечувствительность к инсулину» (синоним ИР) для определения относительно плохого ответа на введение экзогенного инсулина у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением [4]. Но, поскольку биологическое действие инсулина имеет широкий спектр и заключается не только в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков), а также принимает участие в регуляции митогенных процессов (роста и дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов), современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов [1, 2, 5].

Инсулинорезистентность может развиваться как в физиологических ситуациях, так и при патологии [6, 7]. Различают ИР физиологическую, метаболическую, эндокринную и неэндокринную.

Физиологическая ИР рассматривается как следствие повышения секреции соматотропного гормона в пубертатном возрасте, а также при беременности и лактации.

Метаболическая ИР развивается при СД 2 типа, ожирении, декомпенсации СД 1 типа, избыточном приеме алкоголя, при инфекции и стрессе.

Эндокринная ИР может возникнуть при тиреотоксикозе, гипотиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии, синдроме поликистозных яичников, феохромоцитоме.

Неэндокринная ИР может быть следствием нарушения обмена веществ при эссенциальной

артериальной гипертензии (АГ), циррозе печени, ревматоидном артрите, травмах, ожогах, сепсисе, хирургических вмешательствах [8, 9].

В настоящее время известен ряд факторов, способствующих снижению чувствительности тканей к инсулину [10]. Среди них различают модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам следует отнести прежде всего возраст (известно, что с возрастом чувствительность тканей к инсулину снижается) и генетические аномалии. Модифицируемыми факторами считаются малоподвижный образ жизни, а также наличие неадекватно леченной АГ, атерогенной дислипидемии и избыточной массы тела [11, 12, 13].

Нарушение чувствительности к инсулину может развиваться на трех уровнях – дорецепторном, рецепторном и пострецепторном. На дорецепторном уровне ИР обуславливают следующие факторы: патологические изменения инсулина, секреция клетками поджелудочной железы проинсулина вместо инсулина, блокада нормального взаимодействия гормона со своим рецептором на поверхности клеток (например при хронической почечной недостаточности) и др. Кроме того, ИР, развивающаяся на дорецепторном уровне, часто бывает обусловлена мутациями кодирующего гена инсулина [7, 8, 14].

Рецепторный уровень ИР обусловлен уменьшением числа рецепторов на поверхности клетки или снижением их сродства к инсулину. Но в большинстве случаев ИР вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне, эти дефекты обусловлены структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов [8, 15, 16].

Проведение инсулинового сигнала и ответные реакции на него представляют собой сложный многоэтапный комплекс биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой (мутация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора (IRS),

снижение и нарушение регуляции активности IP-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулин-чувствительных тканей), чаще всего блокируется IP-3-киназный путь [17, 18].

Рассмотрим основные моменты метаболического пути инсулина, чтобы лучше понять его «слабые места» [18, 19].

Передача инсулинового сигнала происходит через инсулиновый рецептор, который представляет собой гетеротетрамер, построенный из двух субъединиц (а и b). Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознается а-субъединицей рецептора, которая при присоединении гормона изменяет свою конформацию. Это приводит к появлению тирозинкиназной активности у субъединицы b, что в результате приводит к аутофосфорилированию рецептора. Этот процесс пусковой для разных внутриклеточных реакций, участвующих в передаче инсулинового сигнала. Так, например, происходит соединение со специфическими рецепторами и аутофосфорилирование субстрата IRS, а также лигазы убиквитина E3 (Cbl) и ассоциированного с ней фермента ген-активирующего белка (Cbl associated protein) (CAP) [18, 19, 20].

Среди всех существующих разновидностей IRS в углеводном обмене наиболее существенную роль играют IRS-1 и IRS-2. В базальном состоянии IRS фосфорилирован по серину и является неактивным, тогда как при контакте с инсулином происходит фосфорилирование по остатку треонина, что влечет за собой активацию фермента CAP и дальнейшую передачу сигнала. Редкая мутация в гене, кодирующем IRS-1, приводит к развитию резистентности к инсулину, а в случае мутации в гене IRS-2 одновременно с инсулинорезистентностью возникает и гиподисфункция β -клеток поджелудочной железы [18, 19, 21].

Проведены исследования роли полиморфизма генов IRS-1 (Gly972Arg) и IRS-2 (Gly1057Asp). Установлено, что полиморфизм Gly972Arg уменьшает степень фосфорилирования IRS-1 и стимулирует его ингибирующее действие на тирозинкиназу, тем самым снижая скорость сигнального пути действия инсулина. Мутации в гене рецептора инсулина были идентифицированы в нескольких редких формах тяжелой резистентности к инсулину, включая лепрехаунизм и синдром Рабсона-Менденхолла [3, 5]. Большинство из этих пациентов имеют нонсенс или миссенс мутации во внеклеточном лиганд-связывающем домене или внутриклеточном тирозинкиназном домене рецептора, что приводит к значительному уменьшению связывания с инсулином, изменению кинетики связывания с инсулином или снижению активности тирозинкиназы, но некоторые авторы предполагают также дефекты промотора, приводящие к уменьшению экспрессии мРНК рецептора [17, 18, 19, 21].

Таким образом, можно утверждать, что такие генетические ошибки в субстрате IRS могут быть одной из действительных причин развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [22, 23].

Кроме того, существуют данные, указывающие на подавляющее действие свободных жирных кислот и адипокина TNF α на фермент CAP. При контакте с этими веществами происходит фосфорилирование по серину и снижение активности IRS, что в свою очередь ведет к торможению проведения инсулинового сигнала и компенсаторной гиперинсулинемии [18, 24]. Фосфорилированный по треонину IRS активирует фосфоинозитид-3-киназу, которая в свою очередь фосфорилирует и активирует фосфатидилинозитол-3,4-дифосфат (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3). PIP2 и PIP3 присоединяются к фосфоинозитидзависимой киназе 1 (PDK1), субстратом которой являются протеинкиназа B (PKB или Akt) и некоторые «атипичные» формы протеинкиназы C [15]. PKB – это многофункциональный белок, участвующий в пролиферации и дифференциации клеток, а также в метаболизме разных веществ, в том числе углеводов. PKB – «передатчик» эффекта инсулина на транспорт глюкозы, синтез гликогена, белка, липогенез. PKB увеличивает потребление глюкозы клеткой за счет транслокации транспортеров GLUT4 в мембрану, кроме того активирует ее метаболизм в инсулиночувствительных тканях, например в клетках скелетной мускулатуры [5, 18, 25]. Под действием инсулина расположенная в цитоплазме PKB транслоцируется на мембрану клетки. Там она подвергается фосфорилированию и активации со стороны соединения PDK1 с PIP2 и PIP3. Часть активной PKB проникает в ядро, где влияет на экспрессию генов. Возможно, это происходит вследствие фосфорилирования некоторых представителей семейства FOXO-транскрипционных факторов, которые участвуют в синтезе ферментов метаболизма глюкозы [18, 26]. Инсулиновый сигнальный путь, показывающий связывание инсулина с IRS, приводящий к активации GLUT4, который импортирует глюкозу в клетку, представлен на рисунке.

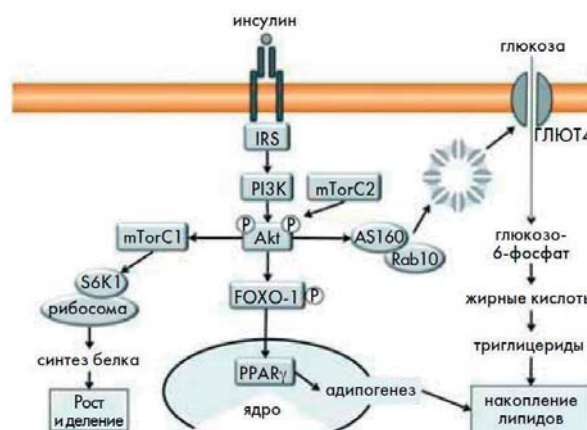


Рисунок – Инсулиновый сигнальный путь
Figure – Insulin signaling pathway

Изучив сигнальный путь инсулина, следует отметить, что в поддержании метаболического равновесия в организме ключевую роль играет момент завершения проведения инсулинового

сигнала. Основное значение в остановке инсулинового каскада имеют специфические фосфатазы, например протеин-тирозин-фосфатаза 1В (РТР1В) [19, 20, 26].

Американскими учеными поставлен эксперимент, показавший, что ингибирование РТР1В улучшает чувствительность к инсулину у мышей, страдающих СД 2 типа [24, 25]. В данном исследовании у мышей, испытывающих недостаток этого фермента, увеличивалась чувствительность к инсулину и не развивалась ИР даже в присутствии факторов риска [4, 18].

Литература

1. Майоров, А. Ю. Современные представления о методах оценки инсулинорезистентности / А. Ю. Майоров, К. А. Урбанова, Г. Р. Галстян // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3-4. – С. 8-12.
2. Эндокринология : национальное руководство : краткое издание / И. И. Дедов [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 832 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.] ; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-е изд. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – 112 с. – doi: 10.14341/DM221S1.
4. Hubbard, S. R. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase / S. R. Hubbard // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 15-18. – doi: 10.1101/cshperspect.a008946.
5. Шестакова, М. В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М. В. Шестакова, О. Ю. Брескина // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 523-527.
6. Балаболкин, М. И. Генетические аспекты сахарного диабета / М. И. Балаболкин, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 2-10.
7. Былова, Н. А. Синдром инсулинорезистентности и ХСН – нерешенная проблема / Н. А. Былова, М. И. Дзи-дзария // Журнал сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 177-182.
8. Демидова, Т. Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 10. – С. 116-122.
9. Демидова, Т. Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа / Т. Ю. Демидова // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 18-24.
10. Квиткова, Л. В. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12-16.
11. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности / Е. И. Красильникова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 164-176.
12. Association of Cardiac Changes With Serum Adiponectin and Resistin Levels in Obese and Overweight Children / A. Aknc [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 228-234. – doi: 10.2459/JCM.0b013e328351674e.
13. Evaluation of oral health related to body mass index / C. Benguigui [et al.] // Oral Dis. – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 748-755. – doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01940.x.
14. Метельская, В. А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? / В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 16-19.
15. Jensen, M. Molecular mechanisms of differential intracellular signaling from the insulin receptor / M. Jensen, P. De Meyts // Vitam Horm. – 2009. – Vol. 80. – P. 51-75. – doi: 10.1016/S0083-6729(08)00603-1.
16. White, M. F. IRS proteins and the common path to diabetes / M. F. White // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 413-422. – doi: 10.1152/ajpendo.00514.2001.
17. Дедов, И. И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин // Врач. – 2006. – № 11. – С. 3-9.
18. Драпкина, О. М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О. М. Драпкина, Ю. О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 436-440.
19. Молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / А. Толегенкызы [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 236-239.
20. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene / M. Elchebly [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 283, № 5407. – P. 1544-1548. – doi: 10.1126/science.283.5407.1544.
21. Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis / G. Bock [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 1703-1710. – doi: 10.2337/db06-1776.
22. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41. – doi: 10.14341/DM8664.
23. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1032 с.
24. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы / Т. Ш. Айжан [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 50-59.

Выводы

В обзоре литературы нами представлены имеющиеся в настоящее время данные, позволяющие более глубоко понять роль мутаций генов IRS в нарушении передачи инсулинового сигнала и развитии ИР.

Анализ результатов исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о том, что ИР имеет многофакторный генез. Установление механизмов ИР и поиск путей патогенетического воздействия на них – основа эффективной профилактики ИР и СД.

25. Кочегурова, Е. М. Генетические основы развития инсулинорезистентности у больных синдромом поликистозных яичников / Е. М. Кочегурова, А. П. Носенко, П. К. Носенко // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 36-39.
 26. PTP IB antisense oligonucleotide lowers PTPIB protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice / B. A. Zinker [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, № 17. – P. 11357-11362. – doi: 10.1073/pnas.142298199.
- References**
1. Majorov AJu, Urbanova KA, Galstjan GR. Sovremennye predstavlenija o metodah ocenki insulinorezistentnosti [Modern views on methods for assessing insulin resistance]. *Vestnik Reproductivnogo Zdorovja* [Reproductive Health Bulletin]. 2008;(3-4):8-12. (Russian).
 2. Dedov II, Melnichenko GA, Ilovajskaja IA, Fomin AA; Dedov II, editor. Jendokrinologija. Nacionalnoe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [Endocrinology. National leadership. Brief Edition]. 2nd ed. Moskva: GJeOTAR-Media; 2018. 832 p. (Russian).
 3. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJu, Vikulova OK, Galstjan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Suhareva OJu, Tokmakova AJu, Shamhalova MSh, Jarek-Martynova IR, Artemova EV, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Gomova IS, Grigorjan OR, Dzhemilova ZN, Esajan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VJu, Kononenko IV, et al.; Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJu, editors. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bolnym saharnym diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. 2nd ed. Moskva: UP PRINT; 2019. 112 p. doi: 10.14341/DM221S1. (Russian).
 4. Hubbard SR. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(3):15-18. doi: 10.1101/cshperspect.a008946.
 5. Shestakova MV, Breskina OJu. Insulinorezistentnost: patofiziologija, klinicheskie projavlenija, podhody k lecheniju [Insulin resistance: pathophysiology, clinical manifestations, treatment approaches]. *Consilium Medicum*. 2002;4(10):523-527. (Russian).
 6. Balabolkin MI, Dedov II. Geneticheskie aspekty saharnogo diabeta [Genetic aspects of diabetes]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus]. 2000;1:2-10. (Russian).
 7. Bylova NA, Dzidzarija MI. Sindrom insulinorezistentnosti i HSN – nereshennaja problema [Insulin Resistance Syndrome and CHF – Unresolved Problem]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost* [Heart Failure Journal]. 2009;10(3):177-182. (Russian).
 8. Demidova TJu, Zenina SG. Rol insulinorezistentnosti v razvitii saharnogo diabeta i drugih sostojanij. Sovremennye vozmozhnosti korrekcii [The role of insulin resistance in the development of diabetes and other conditions. Modern correction options]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie* [RMJ. Medical Review]. 2019;10:116-122. (Russian).
 9. Demidova TJu. Jetiopatogeneticheskaja rol insulinorezistentnosti v razvitii metabolicheskikh i sosudistyh narushenij pri saharnom diabete 2 tipa [Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Farmateka*. 2010;16:18-24. (Russian).
 10. Kvitkova LV, Elenskaja TS, Blagoveshenskaja OP. Insulinorezistentnost i faktory, ee opredelajushhie [Insulinoreistance and defying factors]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2008;5:12-16. (Russian).
 11. Krasilnikova I, Blagosklonnaya YaV, Bystrova AA, Baranova EI, Chilashvili MA, Stepanova VI, Ryumina II, Simanenkova AV. Adipozopatija – kljuchevoe zveno razvitija sostojanija insulinorezistentnosti [Adiposopathy is a key link in the development of insulin resistance]. *Arterialnaja gipertenzija* [Arterial hypertension]. 2012;18(2):164-176. (Russian).
 12. Aknc A, Karakurt C, Gurbuz S, Elkran O, Nalbantoglu O, Kocak G, Guldur T, Yologlu S. Association of cardiac changes with serum adiponectin and resistin levels in obese and overweight children. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;14(3):228-234. doi: 10.2459/JCM.0b013e328351674e.
 13. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets J-B, Sixou M, Chamontin B, Amar J. Evaluation of oral health related to body mass index. *Oral Dis*. 2012;18(8):748-755. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01940.x.
 14. Metelskaja VA. Sindrom insulinorezistentnosti: pochemu ego nazyvajut metabolicheskim? [Syndrome of insulin resistance: why is it called metabolic?]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2003;2(4):16-19. (Russian).
 15. Jensen M, De Meyts P. Molecular mechanisms of differential intracellular signaling from the insulin receptor. *Vitam Horm*. 2009;80:51-75. doi: 10.1016/S0083-6729(08)00603-1.
 16. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2002; 283(3):413-422. doi: 10.1152/ajpendo.00514.2001.
 17. Dedov II, Balabolkin MI. Insulinovaja rezistentnost v patogeneze saharnogo diabeta tipa 2 i medikamentoznaja vozmozhnost ee preodolenija [Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and the medical possibility of overcoming it]. *Vrach* [The Doctor]. 2006;11:3-9. (Russian).
 18. Drapkina OM, Shifrina JuO. Nekotorye molekulyarnye aspekty insulinorezistentnosti [Some molecular aspects of insulin resistance]. *Arterialnaja gipertenzija* [Arterial hypertension]. 2010;16(5):436-440. (Russian).
 19. Tolegenkyzy A, Kachieva ZS, Salimbekova SK, Bismildina GS, Ahmetova ZhN. Molekulyarnye mehanizmy razvitija insulinorezistentnosti i saharnogo diabeta 2-go tipa [Molecular mechanisms of development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik Kazhskogo Nacionalnogo medicinskogo universiteta*. 2018;2:236-239 (Russian).
 20. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy A, Normandin D, Cheng A, Himms-Hagen J, Chan C, Ramachandran C, Gresser M, Tremblay M, Kennedy B. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*. 1999;283(5407):1544-1548. doi: 10.1126/science.283.5407.1544.
 21. Bock G, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Chandramouli V, Landau B, Rizza R. Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis. *Diabete*. 2007;56(6):1703-1710. doi: 10.2337/db06-1776.
 22. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Jepidemiologija saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federalnogo registra saharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to

- the Federal Register of Diabetes Mellitus]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus]. 2017;20(1):13-41. doi: 10.14341/DM8664. (Russian).
23. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. [Type 2 diabetes. Problems and solutions]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. 1032 p. (Russian).
 24. Shakhanova A, Aukenov N, Nurtazina A, Shakhanov T, Kozhakhmetova D. Vzaimosvjaz insulinorezistentnosti i polimorfizmov genov lipidnogo obmena i renin-angiotenzin-aldosteronovoj sistemy. Obzor literatury [Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensinaldosterone system. Literature review]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science and Health]. 2019;21(4):50-59. (Russian).
 25. Kochegurova EM, Nosenko AP, Nosenko PK. Geneticheskie osnovy razvitiya insulinorezistentnosti u bolnyh sindromom polikistoznyh jaichnikov [Genetic bases of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome]. *Verhnevolzhskij Medicinskij Zhurnal* [Verkhnevolzhsky Medical Journal]. 2019;18(4):36-39. (Russian).
 26. Zinker B, Rondinone C, Trevillyan J, Gum R, Clampit J, Waring J, Xie N, Wilcox D, Jacobson P, Frost L, Kroeger P, Reilly R, Koterski S, Opgenorth T, Ulrich R, Crosby S, Murray S, McKay R, Bhanot S, Monia B, Jirousek M. PTP IB antisense oligonucleotide lowers PTPIB protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(17):11357-11362. doi: 10.1073/pnas.142298199.

ROLE OF MUTATION OF INSULIN RECEPTOR GENES IN THE DEVELOPMENT OF THE PHENOMENON OF INSULIN RESISTANCE

¹Nikonova L. V., ¹Tishkovskiy S. V., ²Butrim O. S.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Children's Polyclinic № 2 of Grodno, Grodno, Belarus

The mechanism of development of insulin resistance is not fully deciphered. Disorders that lead to insulin resistance can occur at the following levels of the insulin signaling pathway: pre-receptor (abnormal insulin), receptor (reduced number or affinity of receptors), glucose transport (reduced number of GLUT4 molecules), and post-receptor (signal transmission disorders) level.

The article analyzes the signaling pathway of insulin, and considers the effect of gene mutations on signal transmission and glucose transport to the cell.

Keywords: insulin resistance, insulin, glucose, genes, mutation.

For citation: Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Butrim O S. The role of mutation of insulin receptor genes in the development of the phenomenon of insulin resistance. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(2):102-106. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-2-102-106>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkovsky@rambler.ru, ORCID iD: 0000-0002-6970-276X

Бутрим Ольга Сергеевна / Butrim Olga, e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.03.2020