УДК 577.171.55+616-008.63
https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

РОЛЬ АМИЛОИДОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

А.Я. Гудкова[1], О.И. Антимонова[2], М.М. Шавловский[1, 2]

[1] ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;
[2] ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Гудкова А.Я., Антимонова О.И., Шавловский М.М. Роль амилоидоза поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 27–36. https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

Поступила: 24.04.2019 Одобрена: 20.05.2019 Принята: 30.05.2019

Распространение сахарного диабета 2-го типа в развитых странах принимает в настоящее время характер эпидемии. В первую очередь это связано с изменениями качества жизни. Заболевание, как правило, развивается в течение длительного времени, его клиническая картина обусловлена главным образом различными микро- и макрососудистыми осложнениями. Наряду с этими осложнениями часто происходит поражение самой поджелудочной железы, обусловленное образованием амилоида в островках Лангерганса, которое оказывает токсическое действие на гормонопродуцирующие клетки островков. В итоге гиперпродукция гормонов при сахарном диабете 2-го типа сменяется на их дефицит. Главный виновник развития амилоидоза поджелудочной железы при сахарном диабете 2-го типа — короткий пептид, гормон амилин, секретируемый совместно с инсулином и являющийся в некотором смысле антагонистом инсулина.

В обзоре рассмотрены структура, функции и амилоидогенные свойства амилина человека. Охарактеризованы основные представления о молекулярной и клеточной составляющих патогенеза амилоидоза поджелудочной железы. Обсуждены закономерности развития амилоидного поражения поджелудочной железы и возможные подходы для ранней диагностики и терапии этого значимого осложнения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: амилоидоз; поджелудочная железа; сахарный диабет 2-го типа; амилин; IAPP; амилоид.

ROLE OF PANCREATIC AMYLOIDOSIS IN PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A.Ya. Gudkova[1], O.I. Antimonova[2], M.M. Shavlovsky[1, 2]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gudkova AYa, Antimonova OI, Shavlovsky MM. Role of pancreatic amyloidosis in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Academic Journal.* 2019;19(2):27-36. https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

Received: April 24, 2019 Revised: May 20, 2019 Accepted: May 30, 2019

The occurrence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in developed countries is currently becoming epidemic primarily due to the changes in quality of life. This disease typically makes progress for a long time, and its clinical pattern is mostly related to various micro- and macrovascular complications. In addition to said complications the pancreas itself often undergoes damage associated with amyloid formation in islets of Langerhans which results in a toxic effect on the hormone-producing islet cells. Ultimately, hormone overproduction in T2DM shifts to hormone deficiency. The crucial causative factor of the development of pancreatic amyloidosis in T2DM is a short peptide hormone, amylin (IAPP), which is cosecreted with insulin and considered to be a kind of insulin antagonist. The present review reports structure, functions and amyloidogenic properties of human IAPP. The basic concepts of molecular and cellular aspects concerning pathogenesis of pancreatic amyloidosis have been provided. Patterns of the development of pancreatic amyloid lesions and possible approaches for early diagnosis and treatment of this significant complication of T2DM have been discussed.

Keywords: amyloidosis; pancreas; type 2 diabetes mellitus; amylin; IAPP; amyloid.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2, noninsulin dependent diabetes), главной особенностью которого является резистентность периферических тканей к инсулину, в настоящее время принимает характер эпидемии в развитых странах с высоким уровнем жизни. В мире около 350 миллионов человек страдают этим заболеванием. По данным Всемирной органи-

Список сокращений

СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; IAPP — амилин.

зации здравоохранения, за период с 2005 по 2030 г. число больных СД2 должно удвоиться [1]. Несмотря на несколько более доброкачественное течение по сравнению с сахарным диабетом 1-го типа (СД1), СД2 также приводит к развитию различного рода осложнений, в первую очередь макро- и микрососудистых. Ишемическая болезнь сердца, инфаркты, инсульты, кровотечения, кардиомиопатия, нефропатия, ретинопатия, дермопатия и поражение артерий нижних конечностей — частые проявления СД2. Этот диабет представляет собой одно из проявлений метаболического синдрома наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией и ожирением. Одним из серьезных осложнений СД2, как предполагается в настоящее время, является амилоидоз поджелудочной железы, развитие которого в значительной степени усугубляет течение заболевания. Настоящий краткий обзор посвящен именно этому осложнению СД2, а также функциональной роли главного компонента амилоида поджелудочной железы — пептидного гормона-антагониста инсулина IAPP.

IAPP — главный компонент амилоида поджелудочной железы

Амилоидоз поджелудочной железы впервые описан под термином «гиалиноз поджелудочной железы» в начале прошлого века [2]. Истинный характер обнаруженного повреждения ткани поджелудочной железы был выяснен только во второй половине XX в. после изучения общих молекулярных механизмов патогенеза многих амилоидозов [3, 4]. Было установлено, что основным компонентом амилоида при СД2 является небольшой пептид, получивший название «амилин», введенное в 80-е гг. прошлого века [5, 6]. Другое часто употребляемое название — «островковый амилоидный полипептид» (islet amyloid polypeptide, IAPP). Как оказалось, локальный амилоидоз поджелудочной железы обнаруживают (посмертно) почти у 90 % больных СД2, хотя в некоторых случаях удается выявить амилоидные отложения и в поджелудочной железе лиц старшего возраста без признаков диабета [7]. Основные закономерности формирования амилинового амилоида были выяснены при изучении других патологий, связанных с изменениями конформации определенных белков и пептидов. Как сейчас принято считать, конформационные переходы — главный пусковой механизм белкового фибриллогенеза, лежащего в основе амилоидогенеза. Многочисленные исследования *in vitro* раскрыли молекулярные механизмы фибриллогенеза, однако истинные причины амилоидогенеза *in vivo* до сих пор окончательно не установлены, что в значительной степени затрудняет диагностику и терапию этих видов патологии.

На 2016 г. число амилоидозов составляет 36 нозологических единиц [8] по числу белков и пептидов, формирующих амилоид в тканях. Амилоидозы включают 7 нейродегенеративных заболеваний, главным представителем которых является болезнь Альцгеймера, а также ряд системных и локальных патологий. Амилоидоз поджелудочной железы относится к локальным амилоидозам, не затрагивающим другие органы. Однако, как будет видно далее, в ряде случаев проявления этого амилоидоза могут наблюдаться в других тканях. Как уже отмечалось, амилоидоз поджелудочной железы при СД2 обусловлен фибриллогенезом особого гормоноподобного пептида — IAPP, поэтому данный амилоидоз по современной номенклатуре обозначается как «AIAPP-амилоидоз», где обозначение «A» указывает на аномальную амилоидогенную конформацию пептида.

Строение IAPP

IAPP представляет собой относительно короткий пептид, обладающий свойствами гормона. По строению IAPP сходен с пептидами, кодируемыми генами, родственными кальцитониновому гену (calcitonin gene-related peptide, *CGRP*). Первичная структура IAPP была установлена в 1987 г. [9–11]. На рис. 1 представлены аминокислотные последовательности IAPP человека, кошки, мыши и крысы. IAPP относится к эволюционно высококонсервативным гормонам, однако в области аминокислотных остатков 20–29 отмечается выраженная вариабельность. Эта же область, как предполагается, ответственна за амилоидогенные свойства пептидов некоторых видов, включая человека. IAPP синтезируется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы в виде препроамилина, состоящего из 89 аминокислотных остатков. N-концевая 22-членная препоследовательность направляет пептид в аппарат Гольджи и отщепляется. Далее в аппарате Гольджи под влиянием прогормонконвертаз C2 и C1/C3 удаляются 11-членная N-концевая и 17-членная C-концевая пропоследовательности [12]. Затем под влиянием карбоксипептидазы E отщепляются два концевых аминокислотных остатка. Зрелый IAPP, содержащий амидированную C-концевую аминокислоту тирозин, включает 37 аминокислотных остатков и содержит дисульфидный мостик Cys2-Cys7.

Посттрансляционная модификация предшественника IAPP необходима для осуществления

	1	10	20	30
Человек:	KCNTATCAT	QRLANFLVHS	SNNFGAILSS	TNVGSNTY
Кошка:	KCNTATCAT	QRLANFL***IR***S	SNN***L***GAILS***P***	TNVGSNTY
Мышь:	KCNTATCAT	QRLANFLV***R***S	SNN***L***G***PV***L***PP***	TNVGSNTY
Крыса:	KCNTATCAT	QRLANFLV***R***S	SNN***L***G***PV***L***PP***	TNVGSNTY

Рис. 1. Аминокислотные последовательности IAPP человека, кошки, мыши и крысы. Уникальные для каждого отличного от человека вида аминокислотные остатки выделены полужирным курсивом

Fig. 1. Amino acid sequences of human, cat, mouse and rat IAPP. Amino acid residues unique for each non-human species are in bold italics

его физиологической функции. В целом IAPP представляет собой относительно гидрофобный пептид, не содержащий свободных карбоксильных групп. Наличие основных аминокислотных остатков придает IAPP при физиологических условиях положительный заряд. Наличие нескольких остатков аспарагина предполагает возможность дезамидирования с появлением изоформ пептида. В клетках IAPP аккумулируется в секреторных гранулах совместно с инсулином и секретируется в соотношении инсулин/IAPP 20/1 (моль/моль) [13] под влиянием факторов, которые стимулируют высвобождение инсулина. Именно поэтому наблюдаемая на начальных стадиях развития СД2 гиперсекреция инсулина приводит и к усилению секреции IAPP. Фибриллогенез IAPP зависит от его концентрации. Следовательно, гиперсекреция инсулина автоматически способствует образованию фибрилл IAPP в ткани поджелудочной железы в результате увеличения локальной концентрации этого гормона. Ген *IAPP* человека локализован в хромосоме 12 (GRCh38.p12 (GCF_000001405.38)) и включает четыре экзона. Зрелый IAPP кодируется двумя экзонами.

IAPP разных видов животных не имеет компактной третичной организации и относится к белкам с неупорядоченной структурой. В то же время некоторые IAPP легко формируют бета-складчатые слои, особенно в процессе фибриллогенеза. Схематически пространственная структура IAPP человека может быть представлена в виде уплощенной буквы S, состоящей из трех тяжей, образующих две антипараллельные бета-структуры (остатки 12–21, 23–27 и 31–77), между которыми расположены изгибы [14, 15]. Наружные области N- и C-концевых тяжей потенциально могут формировать бета-структуры с соседними молекулами IAPP, при этом образуется полимерная структура — протофибрилла. За счет поворота перпендикулярно продольной оси протофибрилла винтообразно закручивается в спиралевидную протяженную структуру. Соединяясь, протофибриллы формируют зрелые фибриллы. Формирование тканевого амилоида включает модификацию фибрилл. С фибриллами связываются сывороточный амилоид P, аполипопротеин E, протеогликаны, иммуноглобулины и другие компоненты. Амилиновый амилоид откладывается в островках Лангерганса, заполняя промежутки между клеточными элементами [10]. На гистологических препаратах степень поражения отдельных островков сильно варьирует. Образование амилоида приводит к уменьшению числа альфа- и бета-клеток и, соответственно, к инволюции островков. В итоге развивается абсолютная недостаточность гормонов (инсулина, IAPP, глюкагона и предположительно обладающего гормональной активностью проинсулинового пептида C).

Функции IAPP

По всем критериям IAPP наряду с инсулином участвует в регуляции обмена углеводов [16]. Известно, что инсулин действует в большей степени на мышечные клетки и адипоциты, стимулируя поглощение глюкозы, активируя ферменты обмена глюкозы, усиливая превращение глюкозы в гликоген, ингибируя катаболизм белков и липидов и стимулируя их синтез. При СД2 выработка инсулина по крайней мере на ранних стадиях заболевания повышена, что объясняется компенсаторным усилением секреции гормона в ответ на увеличивающуюся резистентность периферических органов к инсулину. Поскольку секреция инсулина и IAPP происходит синхронно, гиперсекреция инсулина автоматически приводит к увеличению содержания IAPP в секрете, что вызывает образование олигомерных форм и фибрилл IAPP. По физиологическому эффекту IAPP, как предполагается, является антагонистом инсулина. Этот гормон, в частности, способствует выбросу глюкозы из депо. В силу того что секреция инсулина и IAPP осуществляется совместно, избыточное поступление пищевой глюкозы стимулирует выделение IAPP. К сожалению, окончательного представления о функциональной активности IAPP до сих пор не сформировано. Предполагалось, что

IAPP усиливает гликолиз и угнетает гликогенез. Однако в дальнейшем были получены доказательства, что IAPP способствует поддержанию гомеостаза глюкозы, ингибируя секрецию глюкагона. Кроме того, IAPP угнетает опорожнение желудка и стимулирует центры в головном мозге, ответственные за чувство насыщения. Таким образом, IAPP подавляет чувство голода и угнетает пролиферацию жировой ткани. Употребление углеводной пищи и пищи с высоким содержанием жиров приводит к повышенной секреции как инсулина, так и IAPP. У трансгенных мышей, продуцирующих IAPP человека, диета с высоким содержанием углеводов и жиров обусловливает гиперсекрецию IAPP и развитие амилоидоза [17]. Получены данные, что терапия инсулином при СД2 сопровождается снижением концентрации IAPP в плазме крови. Имеются все основания считать, что гормональное действие IAPP осуществляется по рецепторному механизму [18]. Предполагается существование нескольких рецепторов IAPP, которые продуцируются в периферических органах и центральной нервной системе. К сожалению, полная ясность в отношении рецепторного механизма функциональной активности IAPP до сих пор не достигнута.

Амилоидогенные свойства IAPP

Считается, что IAPP человека является наиболее амилоидогенным из всех известных к настоящему времени белков и пептидов, формирующих амилоид в тканях человека и животных [19, 20]. Формирование фибрилл IAPP характеризуется общими для всех амилоидогенных молекул стадиями процесса [21]. Наиболее длительная фаза фибриллогенеза включает образование зачатков агрегатов, после чего процесс роста фибрилл существенно ускоряется. Исходя из общих соображений, на стадии образования зачатков, или нуклеации, изменяется конформация, после чего амилоидогенные конформеры по механизму аутокатализа снижают энергетический порог образования новых амилоидогенных конформеров. Морфология фибрилл IAPP практически не отличается от фибрилл других амилоидогенных белков и пептидов. Зрелые фибриллы имеют диаметр 7–13 нм и несколько микрон в длину. В их состав входит 2–8 протофибрилл диаметром 2–7 нм. Как правило, молекулы в составе фибрилл обогащены бета-структурами. Образование этих структур связывают с инициацией фибриллогенеза.

IAPP человека легко образует нерастворимые агрегаты, в том числе и фибриллы, при физиологических условиях, что в значительной степени затрудняет исследование свойств этого пептида [22]. В отличие от IAPP человека, приматов и кошки IAPP других животных, в частности грызунов, не являются фибриллогенными [23]. Более того, IAPP грызунов способны предотвращать фибриллогенез IAPP человека [24, 25]. Отличия IAPP человека и кошки от IAPP мыши и крысы представлены на рис. 1. Как уже указывалось, отличия затрагивают одну область пептида (аминокислотные остатки 25–29). По-видимому, эта область не имеет существенного значения для функциональной активности гормона, но весьма важна для формирования фибрилл. Наиболее амилоидогенной областью IAPP человека считается последовательность 8–20 [26]. Предполагается, что замены некоторых аминокислотных остатков IAPP человека на остатки пролина (крыса, мышь) способствуют изменению конформации, которая становится менее амилоидогенной. Существуют основания считать, что частичное неферментативное дезамидирование остатков аспарагина (6 остатков в молекуле IAPP человека) может служить причиной фибриллогенеза [27]. В процессе дезамидирования могут образовываться стереоизомеры остатков аспарагиновой кислоты, влияющие на конформацию пептида. После созревания IAPP аккумулируется в секреторных гранулах вместе с инсулином, однако пространственно в гранулах эти пептиды разделены. Концентрация IAPP в гранулах значительно превосходит необходимые для фибриллогенеза. В то же время в гранулах IAPP остается в мономерной форме, что указывает на существование механизмов, тормозящих агрегацию. Предполагается, что одним из факторов, ингибирующих фибриллогенез IAPP, является инсулин. Однако сам инсулин в гранулах находится в агрегированной форме и отделен от IAPP.

Несмотря на то что фибриллогенные свойства IAPP человека и амилиновый амилоидоз поджелудочной железы при диабете исследованы достаточно полно, до сих пор не выяснены некоторые основополагающие моменты амилоидогенеза этого пептида *in vivo*. Дело в том, что относительная гиперсекреция IAPP наблюдается на начальных стадиях развития СД2. В дальнейшем обычно секреция как инсулина, так и IAPP значительно уменьшается, поэтому объяснить прогресс амилоидоза концентрационными причинами весьма трудно. По-видимому, в данной ситуации работают те же механизмы, что и при наследственном транстиретиновом амилоидозе, при котором пересадка печени не устраняет причин прогресса амилоидоза сердца, несмотря на пре-

кращение синтеза аномального мутантного транстиретина [28]. Кроме того, до сих пор непонятно, какие факторы (триггеры) запускают процесс амилоидогенеза в поджелудочной железе при СД2. Имеются указания, что амилоидогенными свойствами обладает проформа IAPP человека [29], и, таким образом, при нарушении посттрансляционной модификации предшественников IAPP могут образовываться затравки для фибриллогенеза. Все эти вопросы требуют тщательного исследования, так как их решение должно способствовать терапии амилоидозного осложнения диабета. В последнее время появились сообщения, что нарушения обмена IAPP происходят не только при СД2, но и при СД1. Действительно, СД1 развивается на фоне сокращения числа бета-клеток островков Лангерганса и, соответственно, уменьшения выработки и секреции как инсулина, так и IAPP. Заместительная терапия инсулином не компенсирует полностью сокращения секреции IAPP и не устраняет дефицит IAPP, который также является гормоном. Таким образом, изменения выработки IAPP могут играть роль в патогенезе диабета обоих типов. Дефицит IAPP может способствовать развитию различных осложнений диабетов. Однако истинное значение дефицита IAPP при диабетах не установлено.

Считается, что амилиновый амилоид образуется внеклеточно в структуре островков Лангерганса. Однако существует предположение, что изначально фибриллогенез IAPP происходит в секреторных клетках. Основанием для такого предположения служат эксперименты по изучению амилоидогенеза у трансгенных животных, экспрессирующих ген IAPP человека. Однако эти сведения не окончательны и полного понимания проблемы нет до сих пор. Для понимания токсических свойств IAPP необходимо исследовать его взаимодействие с клеточными мембранами. В частности, предполагают, что это взаимодействие стимулирует фибриллогенез [30]. Агрегация IAPP человека сопровождается формированием бета-структур и, как и для других амилоидогенных белков, обусловлена конформационными переходами. Неамилоидогенный IAPP крысы в растворе не претерпевает конформационных переходов и не агрегирует [16]. По некоторым данным, амилоидогенез IAPP связан с различными нарушениями в бета-клетках поджелудочной железы [31]. Среди этих нарушений отмечают окислительный стресс, образование активных производных азота, изменения тиол-дисульфидного обмена, повреждение белоксинтезирующего аппарата и системы шаперонов. Все эти изменения, по представлению авторов, проходят ряд стадий. На последней стадии гибнет до 50 % бета-клеток, амилоидные депозиты обнаруживают в 75–100 % образцов. К сожалению, такое развитие событий представляется маловероятным. Первичная причина состоит в развитии резистентности периферических тканей к инсулину. Описанные нарушения возможны, но являются вторичными.

Механизмы повреждения поджелудочной железы при амилиновом амилоидозе

На основании многих исследований принято считать, что цитотоксический эффект формирования амилоида обусловлен действием олигомеров белков и пептидов на мембраны клеток. Несмотря на это, недооценивать нарушения трофики при амилоидогенезе вряд ли целесообразно, поэтому формирование амилоида может играть двойственную роль. Во-первых, образование растворимых олигомеров может вызывать апоптоз клеток за счет изменения проницаемости клеточных мембран. Во-вторых, массы зрелого амилоида могут нарушать трофику клеток и обусловливать их дополнительную гибель. По данным морфологических исследований поджелудочной железы при СД2 [10] не исключается и трофический эффект. В работе отмечено накопление амилоида, окрашиваемого Конго красным, в островках вокруг бета-клеток. Эти отложения амилоида могут блокировать клетки островков Лангерганса. Однако наибольшее внимание в настоящее время уделяют прямому цитотоксическому действию IAPP. При этом рассматривают несколько возможных механизмов влияния амилинового амилоидогенеза на клетки островков Лангерганса [14, 32–35].

1. Повреждение мембран и нарушение внутриклеточного гомеостаза. Агрегаты IAPP формируют поры или каналы в липидных бислоях. В клетках изменение проницаемости приводит к перераспределению ионов кальция, натрия и калия. Олигомеры IAPP вызывают также изменение электрической проводимости мембран. Повышение концентрации ионов кальция в клетках приводит к клеточной гибели. Выявлено, что анионные мембранные структуры усиливают фибриллогенез IAPP. Отрицательно заряженные мембраны также адсорбируют молекулы IAPP. Связываясь с мембранами, IAPP внедряется в них, и растущие фибриллы нарушают целостность мембранных образований.
2. Другой возможный механизм токсичности IAPP заключается в генерации активных форм кислорода. Этот же механизм рассматривают в отношении амилоидогенеза других

пептидов и белков. Интересным феноменом является возможность амилоида и фибрилл образовывать комплексы с ионами тяжелых металлов, например с ионами меди. Такие комплексы действительно способны генерировать активные формы кислорода.

3. Третья гипотеза предполагает стимуляцию апоптоза. Апоптоз клеток действительно наблюдался в присутствии фибрилл IAPP. IAPP способствует увеличению выработки онкосупрессоров p21 и p53. Кроме того, повышается экспрессия гена *c-Jun*, вовлеченного в апоптоз.
4. Представлены сведения о причастности повреждений митохондрий к проявлению цитотоксических свойств IAPP [36].

Скорее всего, вышеописанные механизмы являются разными сторонами одного процесса. Нарушение мембран и активация кислорода способствуют апоптозу. В литературе рассматриваются и другие причины гибели клеток при амилиновом амилоидозе. В частности, предполагают, что определенную роль могут играть процессы аутофагии и другие процессы, связанные с разрушением и элиминацией белков с аномальной конформацией [16]. В этом случае приходится признавать значение внутриклеточного IAPP, склонного к агрегации. Возможно, что внутриклеточная олигомеризация способствует экзоклеточному формированию амилоида. В этом случае нарушение механизмов элиминации белков и пептидов с неправильной конформацией должно сказываться на конечном результате. В частности, избыточный синтез IAPP может нарушать процессы процессинга препроформ пептида. При этом могут образовываться амилоидогенные предшественники зрелого IAPP. Определенный вклад в механизмы амилинового амилоидогенеза могут вносить и воспалительные процессы в поджелудочной железе. Наконец, различные процессы, ведущие к изменению свойств клеточных мембран, также могут изменять чувствительность клеток к олигомерам IAPP [37]. В любом случае токсическое действие продуктов агрегации IAPP в первую очередь связано с фибриллогенезом. К сожалению, до сих пор не выработано единого мнения относительно как причин амилинового амилоидогенеза, так и связи амилоидогенеза с инволюцией островков Лангерганса.

Полиморфизм гена амилина. Влияние структурных мутаций на амилоидогенные свойства амилина

Полиморфизм структурной части гена IAPP человека включает варианты только по одному сайту, который соответствует положению 20 в аминокислотной последовательности зрелого пептида. Полиморфный сайт включает мажорный вариант S20 и минорный мутантный G20. Мутация G20 встречается достаточно редко. Аминокислота в положении 20 находится в петле, соединяющей два тяжа IAPP. Отмечается, что замена остатка серина на глицин приводит к усилению фибриллогенных свойств IAPP [38–41]. К сожалению, причина этого изменения фибриллогенности не выяснена. В ряде работ по изучению связи данной мутации с развитием диабета получены противоречивые результаты. Отсутствие связи между носительством гена более амилоидогенного IAPP и возникновением СД2 можно объяснить тем, что первоначальная причина развития диабета не связана с формированием амилоида в поджелудочной железе. Амилоидогенез вторичен по отношению к заболеванию диабетом. Как и любое мультифакторное заболевание, СД2 характеризуется вкладом как генетических факторов, так и факторов внешней среды. При этом значение факторов внешней среды во многом определяется генетическими причинами. Необходимо отметить, что для СД2 значение генетической предрасположенности весьма велико. Однако варианты гена IAPP к этим генетическим факторам не относятся. В то же время носительство мутантного варианта гена IAPP может сказываться на течении заболевания. К сожалению, исследования по изучению клинического течения СД2 в зависимости от носительства мутации не проводились. В работе [30] детально обсуждены вопросы влияния изменений структуры IAPP человека на его фибриллогенные свойства. Однако все эти изменения искусственные и не обнаружены в природе. Вне структурной области гена IAPP также известны полиморфные сайты [42]. Результаты изучения роли редких вариантов этих сайтов в развитии СД2 носят противоречивый характер. Скорее всего, редкие варианты если и имеют значение, то только при заболевании диабетом, так как в ряде случаев были выявлены изменения синтеза IAPP у носителей редких вариантов. Таким образом, полиморфизм гена IAPP не имеет прямого отношения к началу заболевания. Не исключено, однако, что эти изменения гена могут оказывать влияние на прогресс СД2.

Повреждения других органов при амилиновом амилоидозе

Несмотря на то что IAPP, как считается, образуется только в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, существуют указания на образование амилинового

амилоида в других органах [43]. В ряде работ отмечено, что IAPP и бета-амилоид могут формировать совместные агрегаты при сочетании СД2 и болезни Альцгеймера [44]. Представлены данные, что при диабете повышен риск развития болезни Альцгеймера. Нарушение гормональной функции IAPP может сказываться на течении сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46].

Диагностика и терапия амилинового амилоидоза

К сожалению, в отличие от других амилоидозов, амилиновый амилоидоз прижизненно практически не диагностируют. Это связано с тем, что биопсия поджелудочной железы весьма опасная процедура, а в других органах и тканях амилиновый амилоид обычно не накапливается. Перспективной представляется разработка малоинвазивных методов обнаружения амилоидоза поджелудочной железы при СД2. Такими методами могли бы быть, например, сцинтиграфия после введения соединений, реагирующих с амилоидом. Возможно использование антител к IAPP с радиоактивной меткой. Раннее обнаружение амилинового амилоида в поджелудочной железе при СД2 позволяло бы проводить превентивное лечение, например, при помощи препаратов, блокирующих амилоидогенез.

Структурные отличия высокофибриллогенных IAPP человека и кошки от неамилоидогенных IAPP грызунов позволили предположить, что аминокислотные замены в IAPP человека могут значительно изменить свойства этого пептида. Действительно, рекомбинантный IAPP человека с заменами аминокислотных остатков 25, 28 и 29 на пролин не является фибриллогенным. Произведенные замены соответствуют таковым в IAPP крысы. Этот рекомбинантный вариант получил название «Прамлинтид» и разрешен для применения при диабетах [47–50]. Терапевтическое действие этого варианта IAPP главным образом основано на его гормональном эффекте. Данный препарат используют для терапии СД1 и СД2 в тех случаях, когда необходимо введение препаратов инсулина. Возможно, Прамлинтид целесообразно использовать совместно с лептином для терапии ожирения. Единственным препятствием для применения препарата является его плохая растворимость при физиологических условиях. Разработка хорошо растворимых аналогов IAPP человека, способных предотвращать амилоидогенез *in vivo*, представляется весьма актуальной задачей [51, 25]. Получены данные о лечебном эффекте низкомолекулярных непептидных соединений при амилиновом амилоидозе [52, 53].

Заключение

Амилиновый амилоидоз поджелудочной железы является часто встречающимся серьезным осложнением СД2. Амилоидное поражение островков Лангерганса угнетает секреторную способность всех гормон-производящих клеток. Таким образом, на определенном этапе развития СД2 гиперсекреция гормонов сменяется на гипосекрецию. Несмотря на это, амилоидное поражение поджелудочной железы не претерпевает обратного развития. Недостаточная выработка гормонов, как минимум инсулина и IAPP, усугубляет течение заболевания. Заместительная терапия инсулином не сопровождается восстановлением уровня IAPP в организме, поэтому помимо инсулина в качестве лечебного средства предлагается применять неамилоидогенные производные IAPP, оказывающие гормональное действие. Поскольку при СД1 также нарушена выработка IAPP, целесообразна заместительная амилиновая терапия диабетов всех типов с признаками инсулинозависимости. На настоящий момент не решен целый ряд проблем амилоидного поражения поджелудочной железы. В первую очередь к этим проблемам относятся необходимость ранней диагностики амилоидоза поджелудочной железы, разработка лекарственных средств для предотвращения образования амилинового амилоида и уменьшения токсического действия продуктов фибриллогенеза IAPP, а также выяснение триггерных механизмов амилинового амилоидогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. WHO; 2019. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
2. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med*. 1901;5(4):397-428. https://doi.org/10.1084/jem.5.4.397.
3. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem*. 2006;75(1):333-366. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901.
4. Шавловский М.М. Молекулярные и генетические основы этиопатогенеза амилоидозов // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 63–81. [Shavlovsky MM. Ethiology and pathogenesis of amyloidoses: the molecular and genetic basis. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2010;10(4):63-81. (In Russ.)]
5. Cooper GJ, Leighton B, Dimitriadis GD, et al. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal

muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(20):7763-7766. https://doi.org/10.1073/pnas.85.20.7763.
6. Cooper GJ, Day AJ, Willis AC, et al. Amylin and the amylin gene: structure, function and relationship to islet amyloid and to diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta*. 1989;1014(3):247-258. https://doi.org/10.1016/0167-4889(89)90220-6.
7. Mukherjee A, Morales-Scheihing D, Butler PC, Soto C. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. *Trends Mol Med*. 2015;27(7):439-449. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.04.005.
8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986.
9. Westermark P, Wernstedt C, Wilander E, et al. Amyloid fibrils in humane insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islets cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(11):3881-3885. https://doi.org/10.1073/pnas.84.11.3881.
10. Westermark P. Amyloid in the islets of Langerhans: thoughts and some historical aspects. *Ups J Med Sci*. 2011;116(2):81-89. https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573884.
11. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(23):8628-8632. https://doi.org/10.1073/pnas.84.23.8628.
12. Sanke T, Bell GI, Sample C, et al. An islet amyloid peptide is derived from an 89-amino acid precursor by proteolytic processing. *J Biol Chem*. 1988;263(33):17243-17246.
13. Martin C. The physiology of amylin and insulin: maintaining the balance between glucose secretion and glucose uptake. *Diabetes Educat*. 2006;32(Suppl 3):101S-104S. https://doi.org/10.1177/0145721706288237.
14. Pillay K, Govender P. Amylin uncovered: a review on the polypeptide responsible for type 2 diabetes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:826706. https://doi.org/org/10.1155/2013/826706.
15. Li Y, Hatmal MM, Langen R, Haworth IS. Idealized models of protofilaments of human islet amyloid polypeptide. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):2983-2991. https://doi.org/10.1021/ci300300e.
16. Bhowmick DC, Singh S, Trikha S, Jeremic AM. The molecular physiopathogenesis of islet amyloidosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;245:271-312. https://doi.org/10.1007/164_2017_62.
17. Hцppener JW, Jacobs HM, Wierup N, et al. Human islet amyloid polypeptide transgenic mice: *in vivo* and *ex vivo* models for the role of hIAPP in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:697035. https://doi.org/10.1155/2008/697035.
18. Qiu WQ. Amylin and its G-protein-coupled receptor: a probable pathological process and drug target for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2017;356:44-51. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.024.
19. Cao P, Marek P, Noor H, et al. Islet amyloid: from fundamental biophysics to mechanisms of cytotoxicity. *FEBS Lett*. 2013;587(8):1106-1118. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.046.
20. Abedini A, Schmidt AM. Mechanisms of islet amyloidosis toxicity in type 2 diabetes. *FEBS Lett*. 2013;587(8):1119-1127. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.017.
21. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:27-68. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115.
22. Antimonova OI, Lebedev DV, Zabrodskaya YA, et al. Changing times: fluorescence-lifetime analysis of amyloidogenic SF-IAPP fusion protein. *J Struct Biol*. 2019;205(1):78-83. https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.11.006.
23. Fox A, Snollaerts T, Casanova C, et al. Selection for non-amyloidogenic mutants of islet amyloid polypeptide (IAPP) identifies an extended region for amyloidogenicity. *Biochem*. 2010;49(36):7783-7789. https://doi.org/10.1021/bi100337p.
24. Abedini A, Meng F, Raleigh DP. A single-point mutation converts the highly amyloidogenic human islet amyloid polypeptide into a potent firillization inhibitor. *J Am Chem Soc*. 2007;129(37):11300-11301. https://doi.org/10.1021/ja072157y.
25. Scrocchi LA, Chen Y, Waschuk S, et al. Design of peptide-based inhibitors of human islet amyloid potypeptide fibrillogenesis. *J Mol Biol*. 2002;318(3):697-706. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00164-X.
26. Scrocchi LA, Ha K, Chen Y, et al. Identification of minimal peptide sequences in the (8-20) domain of human islet amyloid polypeptide involved in fibrillogenesis. *J Struct Biol*. 2003;141(3):218-227. https://doi.org/10.1016/S1047-8477(02)00630-5.
27. Dunkelberger EB, Buchanan LE, Marek P, et al. Deamidation accelerates amyloid formation and alters amylin fiber structure. *J Am Chem Soc*. 2012;134(30):12658-12667. https://doi.org/10.1021/ja3039486.
28. Ankarcona M, Winblad B, Monteiro C, et al. Current and future treatment of amyloid diseases. *J Intern Med*. 2016;280(2):177-202. https://doi.org/10.1111/joim.12506.
29. Krampert M, Bernhagen J, Schmucker J, et al. Amyloidogenicity of recombinant human pro-islet amyloid polypeptide (ProIAPP). *Chem Biol*. 2000;7(11):855-871. https://doi.org/10.1016/s1074-5521(00)00034-x.
30. Akter R, Cao P, Noor H, et al. Islet amyloid polypeptide: structure, function, and pathophysiology. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2798269. https://doi.org/10.1155/2016/2798269.
31. Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, Nicolls MR. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *J Pancreas*. 2005;6(4):287-302.
32. Haataja L, Gurlo T, Huang CJ, Butler PC. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr Rev*. 2008;29(3):303-316. https://doi.org/10.1210/er.2007-0037.
33. Khemtémourian L, Killian JA, Höppener JW, Engel MF. Recent insights in islet amyloid polypeptide-induced membrane

disruption and its role in beta-cell death in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:421287. https://doi.org/10.1155/2008/421287.
34. Konrkowska B, Aitken JF, Kistler J, et al. The aggregation potential of human amylin determines its cytotoxicity towards islet β-cells. *FEBS J*. 2006;273(15):3614-3624. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05367.x.
35. Kapurniotu A. Amyloidogenicity and cytotoxicity of islet amyloid polypeptide. *Biopolymers*. 2001;60(6):438-459. https://doi.org/10.1002/1097-0282(2001)60:6<438::AID-BIP10182>3.0.CO;2-A.
36. Lim YA, Rhein V, Baysang G, et al. Aβ and human amylin share a common toxicity pathway via mitochondria dysfunction. *Proteomics*. 2010;10(8):1621-1633. https://doi.org/10.1002/pmic.200900651.
37. Engel MF. Membrane permeabilization by islet amyloid polypeptide. *Chem Phys Lipids*. 2009;160(1):1-10. https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.03.008.
38. Ma Z, Westermark GT, Sakagashira S, et al. Enhanced in vitro production of amyloid-like fibrils from mutant (S20G) islet amyloid polypeptide. *Amyloid*. 2001;8(4):242-249. https://doi.org/10.3109/13506120108993820.
39. Sakagashira S, Hiddinga HJ, Tateishi K, et al. S20G mutant amylin exhibits increased *in vitro* amyloidogenicity and increased intracellular cytotoxicity compared to wild-type amylin. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2101-2109. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64848-1.
40. Seino S. S20G mutation of the amylin gene is associated with type II diabetes in Japanese. *Diabetologia*. 2001;44(7):906-909. https://doi.org/10.1007/s001250100531.
41. Lee SC, Hashim Y, Li JK, et al. The islet amyloid polypeptide (amylin) gene S20G mutation in Chinese subjects: evidence for associations with type 2 diabetes and cholesterol levels. *Clin Endocrinol*. 2001;54(4):541-546. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01244.x.
42. Esapa C, Moffitt JH, Novials A, et al. Islet amyloid polypeptide gene promoter polymorphisms are not associated with type 2 diabetes or with the severity of islet amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740(1):74-78. https://doi.org//10.1016/j.bbadis.2005.02.001.
43. Gong W, Liu ZH, Zeng CH, et al. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72(2):213-218. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002305.
44. Jackson K, Barisone GA, Diaz E, et al. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? *Ann Neurol*. 2013;74(4):517-526. https://doi.org/10.1002/ana.23956.
45. Despa S, Margulies KB, Chen L, et al. Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes: a study in humans and rats. *Circ Res*. 2012;110(4):598-608. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.258285.
46. Kruger DF, Gatcomb PM, Owen SK. Clinical implications of amylin and amylin deficiency. *Diabetes Educat*. 1999;25(3):389-397. https://doi.org/10.1177/014572179902500310.
47. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. *Diabetes Care*. 1998;21(6):987-993. https://doi.org/10.2337/diacare.21.6.987.
48. Weyer C, Maggs DG, Ruggles J, et al. The human amylin analog, pramlintide, reduces body weight in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(Issue 2 Supplement):A295. Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-003-1190-9.pdf.
49. Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeut*. 2005;27(10):1500-1512. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.10.009.
50. Ryan GJ, Briscoe TA, Jobe LJ, Martin R. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Dev Ther*. 2008;2:203-214. https://doi.org/10.2147/DDDT.S3225.
51. Ahmad E, Ahmad A, Singh S, et al. A mechanistic approach for islet amyloid polypeptide aggregation to develop anti-amyloidogenic agents for type-2 diabetes. *Biochimie*. 2011;93(5):793-805. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.12.012.
52. Aitken JF, Loomes KM, Konarkowska B, Cooper GJ. Suppression by polycyclic compounds of the conversion of human amylin into insoluble amyloid. *Biochem J*. 2003;374(3):779-784. https://doi.org/10.1042/BJ20030422.
53. Radovan D, Opitz N, Winter R. Fluorescence microscopy studies on islet amyloid polypeptide fibrillation at heterogeneous and cellular interfaces and its inhibition by resveratrol. *FEBS Lett*. 2009;583(9):1439-1445. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.03.059.

Сведения об авторах / Information about the authors

Александра Яковлевна Гудкова — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультетской с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», заведующая лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». https://orcid.org/0000-0003-0156-8821. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Alexandra Ya. Gudkova — MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0003-0156-8821. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Ольга Игоревна Антимонова — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 9214-2677. E-mail: oa0584@mail.ru.

Михаил Михайлович Шавловский — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболевания ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0002-2119-476X. SPIN-код: 5009-9383. E-mail: mmsch@rambler.ru.

Olga I. Antimonova — Junior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9214-2677. E-mail: oa0584@mail.ru.

Mikhail M. Shavlovsky — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-2119-476X. SPIN-code: 5009-9383. E-mail: mmsch@rambler.ru.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Ольга Игоревна Антимонова / Olga I. Antimonova
E-mail: oa0584@mail.ru