

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.359

Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Л.К. Соколова,
С.М. Ткач

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті надано основні напрямки наукових досліджень, які були виконані у відділі діабетології (ВД) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут) з моменту його створення. Особлива увага приділяється вивченню патогенезу, діагностиці, лікуванню та профілактиці судинних і неврологічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Продовжується тісна співпраця співробітників ВД з іншими медичними державними установами з вивчення особливостей перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД. Численні клінічні дослідження дозволили науково обґрунтувати та впровадити нові методи патогенетичного лікування ЦД та його ускладнень. Майже за 60 років роботи ВД його фахівці надали допомогу більше ніж 40 000 пацієнтам стаціонару та більше ніж 100 000 амбулаторним хворим. Щорічно у ВД отримують високоспеціалізовану медичну допомогу понад 1000 пацієнтів із ЦД з м. Києва та всіх регіонів України. Співробітники ВД є співавторами Українських протоколів надання медичної допомоги хворим на ЦД 1-го типу (ЦД1) та ЦД 2-го типу (ЦД2). Останні 5 років наукова робота ВД в тісній співпраці з відділом фундаментальної та прикладної ендокринології сконцентрована на вивченні молекулярних механізмів формування ускладнень ЦД. Активно вивчаються механізми інсулінорезистентності як ключової ланки патогенезу ЦД2, особливий акцент зроблено на участі AMPK і mTORC1 у розвитку хвороб обміну речовин, супроводжуваних ожирінням.

Лекції

Вивчається вплив сучасної цукрознижувальної терапії на молекулярні механізми розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД. Значна увага приділяється коморбідним захворюванням. Узагальнено та проаналізовано матеріал щодо запальних процесів, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Показана роль ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень ЦД. Починаючи з 2020 р. у зв'язку з епідемією COVID-19 наукові дослідження ВД доповнилися вивченням патогенетичних ланок між COVID-19 та ЦД. Вивчаються перспективні напрямки лікування ЦД з використанням стовбурових клітин.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ діабетології, історія, досягнення, перспективи.

ЦД є важливою, дедалі більшою медичною і соціальною проблемою сучасного суспільства, що зумовлено значною його поширеністю. ЦД посідає третє місце у світі серед причин захворюваності та смертності після серцево-судинних захворювань (ССЗ) і онкологічних захворювань. У світі налічується майже 425 млн хворих на ЦД, що становить 4-6% від усього населення планети, а в людей віком понад 65 років цей показник наближається до 10%. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), до 2040 р. кількість хворих на ЦД досягне 625 млн, що дозволяє говорити про глобальну епідемію ЦД. Збільшення захворюваності очікується в основному внаслідок зростання кількості пацієнтів із ЦД2, які наразі складають 85-90% від загальної кількості хворих. Цей тип ЦД діагностується в 10 разів частіше, ніж ЦД1.

Наразі ЦД перейшов зі суто медичної проблеми в соціально-економічну. Медико-соціальна значущість цієї патології визначається ранньою інвалідизацією і смертністю хворих, що пов'язано з судинними ускладненнями ЦД — мікроангіопатіями (ретинопатія, нефропатія), макроангіопатіями (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена кінцівок) і нейропатіями. Так, ЦД є найчастішою причиною розвитку ниркової недостатності та сліпоти, а також чинником ризику розвитку ССЗ. На тлі ЦД смертність серед хворих збільшується у 2-3 рази, ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда — більше ніж у 2 рази, патології нирок — у 17 разів, гангрен нижніх кінцівок — у 20 разів, артеріальної гіпертензії — у 3 рази.

ВД клініки був створений у травні 1965 р. невдовзі після заснування Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин (нині Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») — академіком АН УРСР Василем Павловичем Комісаренко. Очолив ВД Єфімов Андрій Семенович, який щойно захистив дисертацію доктора медичних наук.

Для дієвого розв'язання проблем діабетології в 1976 р. після будівництва клінічного корпусу, директор Інституту Комісаренко В.П. і перший керівник ВД Єфімов А.С., крім наукового відділення та експериментальної лабораторії ВД, започаткували клінічне відділення на 40 ліжок. Це був перший створений в Україні підрозділ такого масштабу, який зібрав однодумців-діабетологів. Пліч-о-пліч з Єфімовим А.С. над розв'язанням проблем діабетології активно працювали наукові співробітники ВД. Разом з учителем усі вони внесли помітний внесок у збагачення вітчизняної та світової діабетології.

Співробітники ВД є членами Української Асоціації ендокринологів, Української діабетологічної асоціації, Європейської Асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Європейського Товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC), викладачами науково-освітнього проєкту «Школа ендокринології».

Основним напрямком досліджень ВД на початку його створення було вивчення в експерименті та клініці патогенезу ЦД та його ускладнень. На підставі виконаних наукових досліджень і клінічних спостережень

Єфімов А.С. запропонував нову науково обґрунтовану теорію багатофакторного патогенезу діабетичних ангіопатій, описану в монографії «Діабетичні ангіопатії», яка стала першим подібним виданням у колишньому СРСР [1].

Відсутність загальноприйнятих критеріїв ранньої діагностики та стадій розвитку діабетичної полінейропатії, а також недостатня ефективність її терапії стала в 70-х роках нагодою для впровадження у ВД методів ранньої діагностики порушень нервової системи за ЦД та пошуку нових дієвих засобів лікування. Були виконані електронейроміографічні дослідження та вперше запропонована клініко-електронейроміографічна характеристика стадій розвитку діабетичної полінейропатії [2].

Ще задовго до початку німецького дослідження ALADIN, яке в 1995 р. довело ефективність сірковмісної сполуки — тіоктової (альфа-ліпоєвої) кислоти, у ВД були науково обґрунтовані та впроваджені в практику нові методи патогенетичного лікування діабетичної полінейропатії іншими сірковмісними препаратами — унітіолом (препарат винайдений в Україні) і тіосульфатом натрію [3, 4]. Ефективність дії цих препаратів була підтверджена в клінічній практиці при лікуванні десятків тисяч хворих.

У ці ж роки співробітники ВД сумісно з фахівцями Інституту органічної хімії НАН України розробили, дослідили в експерименті та впровадили в клінічну практику інгібітор альдозоредуктази — препарат ізодибут, як ще один патогенетичний засіб лікування діабетичної полінейропатії [5]. Важливо зазначити, що український препарат ізодибут був одним із трьох препаратів цієї групи у світі, що отримав дозвіл для застосування в клінічній практиці.

З метою пошуку патогенетично обґрунтованих засобів лікування ускладнень ЦД вивчали вплив на них низки препаратів таких як: спленін (розроблений Комісаренком В.П. та співробітниками), гепарин, аспірин, клопідогрель, гемаза, діабетон, еритропоетин-бета, флогензим, діклобрю, курантил, ноотропіл, нікотинамід, реокоректори гемодез і реополіглюкін [6, 7].

Активно досліджували вплив внутрішньовенного лазерного випромінювання, мікрохвильової резонансної терапії, електромагнітного

випромінювання надвисокої частоти нетеплової природи та пайлеркольоротерапії, низькочастотної ультразвукової терапії на перебіг ЦД та його ускладнень [8]. Здійснювали роботи в експерименті та клініці з вивчення впливу трансплантації культури бета-клітин на перебіг ЦД та його ускладнень [7]. Активно вивчались інсулінові рецептори [9].

У 1983 р. Єфімов А.С. на підставі багаторічного вивчення різних форм захворювання запропонував нову класифікацію ЦД, яка доповнила класифікацію ВООЗ станом компенсації, тяжкості перебігу хвороби та наявності ускладнень [10]. Класифікація Єфімова А.С. зумовлювала постановку обґрунтованого діагнозу.

Важливо зазначити, що на час створення ВД ще не існувало оптимальних схем лікування ЦД, ще не було препаратів людського інсуліну, а бичачі та свинячі види інсуліну мали багато ускладнень при застосуванні. Особливої гостроти проблема забезпечення препаратами інсуліну набула з початком набуття Україною незалежності, тому створення препаратів інсуліну власного виробництва стало складовою безпеки держави. На чолі з академіком Троньком М.Д. співробітники ВД брали участь у клінічних дослідженнях високоочищених препаратів інсуліну вітчизняного виробництва [11].

У 70-80-х рр. для лікування хворих на ЦД2 застосовували пероральні цукрознижувальні препарати I генерації, які мали багато побічних явищ, а препарати II генерації тільки починали з'являтися. Діабетологи ВД вперше запропонували оптимальну тактику лікування хворих на ЦД2 в 1999 р. ще задовго до того, як у 2009 р. з'явився алгоритм-консенсус ADA та EASD для лікування ЦД2 [12].

Дослідження останніх десятиріч довели важливість ранньої діагностики та лікування ураження автономної нервової системи у хворих на ЦД, оскільки саме це довготривале латентне ускладнення у 2-10 разів зменшує виживання хворих [13].

У результаті досліджень було запропоновано чутливий спосіб визначення стадій діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії за показниками статистичного, спектрального аналізів варіабельності серцевого ритму та ортостатичного тесту [14]. На

Лекції

підставі аналізу моторно-евакуаторної функції шлунка та скоротливої активності жовчного міхура були визначені об'єктивні ознаки стадій перебігу діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії та сформульований процес її ранньої діагностики [15]. За даними радіоізотопної урофлуометрії та радіоізотопного методу визначення залишкової сечі були встановлені ознаки стадій перебігу діабетичної цистопатії й запропоновано процес ранньої її діагностики [16].

Численні експериментальні та клінічні дослідження дозволили науково обґрунтувати, запропонувати та впровадити нові методи патогенетичного лікування діабетичної кардіоваскулярної та шлунково-кишкової автономної нейропатії сірковмісними препаратами (тіосульфатом натрію та унітіолом), діабетичної цистопатії — унітіолом [17].

Як відомо, остеоартропатія Шарко є причиною трофічних виразок, ампутацій та передчасної смерті. Ґрунтуючись на результатах науково-дослідної роботи був запропонований спосіб визначення хворих на ЦД із підвищеним ризиком розвитку остеоартропатії Шарко [18].

Останні 10-15 років особливу увагу акцентовано на проблемі депресії у хворих на ЦД, яка спостерігається вдвічі частіше в цих хворих, ніж у популяції, а депресивний синдром — у 60,4% пацієнтів [19]. Важливість покращення психоемоційного стану у хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням вуглеводного обміну, що є надважливою проблемою в діабетології [20]. Для лікування депресії при ЦД запропоновано безпечніший, ніж синтетичні препарати, комбінований лікарський засіб рослинного походження, що містить звіробій та валеріану (седаристон). Його застосування не тільки покращує психоемоційний стан хворих на ЦД, але й позитивно впливає на стан вуглеводного обміну (зниження глікованого гемоглобіну на 1,9% у хворих із депресивним синдромом) [21].

Наразі серед хворих на ЦД добре відомі такі препарати як Соліква, Лантус, Тожео, Форксіга та інші, ефективність яких досліджували також у ВД [22].

Сучасне лікування не можливо уявити без навчання хворих на ЦД самоконтролю. Разом зі світовим розвитком цієї важливої терапії за

ініціативою академіків Тронька М.Д. та Єфімова А.С., починаючи з 1997 р. щорічно проводилися конференції-семінари для лікарів-ендокринологів із навчання хворих на ЦД самоконтролю. За цей період було підготовлено понад 500 лікарів і медсестер, що дозволило створити в Україні мережу відповідних шкіл [23]. Крім того, був підготовлений посібник для лікарів і медсестер з навчання хворих самоконтролю [24].

Від початку створення ВД його співробітники підготували та видали понад 30 монографій.

Для розв'язання питань, пов'язаних із пандемією COVID-19 співробітниками ВД було підготовлено протоколи надання медичної допомоги та розпочата робота з поліпшення діагностики та лікування цієї категорії хворих.

Із початком антитерористичної операції співробітники ВД надають дієву медичну допомогу хворим на ЦД, які перебували в зоні бойових дій. Наразі з початком повномасштабного вторгнення в Україну російських військ ВД спрямовує всі свої зусилля на лікування бійців Збройних сил України, хворих на ЦД, а також евакуйованих мешканців країни. Лікарі ВД в складі виїзних бригад регулярно беруть активну участь у наданні консультацій хворим деокупованих районів України.

Співробітники ВД отримали важливі для фундаментальної науки та клінічної практики результати, багато з яких відповідають світовому рівню, серед них критерії формування груп підвищеного ризику. Розроблено та впроваджено в широку клінічну практику нові методи діагностики та патогенетичного лікування таких судинних ускладнень, як ішемічна хвороба серця, синдром діабетичної стопи, ретинопатія і нефропатія.

Протягом 25 років співробітники Інституту комплексно досліджують механізми дії гормонів на коронарні та периферичні судини, кровопостачання, метаболізм і функцію *in vivo* за умов норми та патології. За результатами досліджень встановлено фундаментальні механізми взаємодії інсуліну та контрінсулінових гормонів, вплив катехоламінів, вазопресину, глюкагону, кортикостероїдів, тиреоїдних гормонів на кровообіг, метаболізм і функцію міокарда при експериментальному ЦД. Вивчена роль впливу гормонів на рівень регуляції тону судин і функції серця та опрацьована

концепція взаємодії гормонів і нейромедіаторів у регуляції кровообігу.

У ВД з'ясовано роль обмінних, гормональних, імунологічних і гемореологічних порушень у розвитку діабетичних ангіопатій. Опрацьована й пройшла випробування часом оригінальна класифікація ангіопатій із виділенням локалізації та стадійності розвитку процесу.

Спільно з фахівцями з Національної академії наук України (НАН України) створено й налагоджено серійний випуск експрес-аналізатора глюкози Глюкофот з індикаторними смужками Глюкозан. У тісному співробітництві з інститутами НАН України продовжується робота зі створення біосенсорів глюкози та інших показників метаболізму.

Дослідженнями епідеміології ендокринних захворювань виявлена висока частота поширення таких серйозних ускладнень ЦД, як нефропатія, ретинопатія, катаракта, гангрена нижніх кінцівок та ін. Вперше встановлено, що ризик виникнення ампутацій нижніх кінцівок у хворих на ЦД більше ніж у 50 разів перевищує відповідний показник серед інших верств населення. Важливо й те, що серед усіх ампутацій у населення 40% із них припадає на хворих ЦД.

Співробітники ВД беруть активну участь у створенні реєстру хворих на ЦД України та є співавторами Українських протоколів надання медичної допомоги хворим на ЦД1 та ЦД2.

Нині ЦД2 визнано ССЗ, тому співробітники ВД активно вивчають патогенез судинних ускладнень при порушеннях вуглеводного обміну. Продовжується тісна наукова співпраця між співробітниками ВД та ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», розпочата співпраця з ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з вивчення особливостей перебігу кардіальної патології у хворих на ЦД. Співробітники ВД вивчають особливості формування серцево-судинної патології у хворих на ЦД1 та ЦД2. Виявлено, що атеросклеротичні зміни вінцевих артерій у хворих на ЦД представлені множинним ураженням судин з одночасним стенозуванням у кількох коронарних артеріях, із розташуванням стенозів у проксимальній та дистальній частині однієї судини [25, 26].

Вивчення стану автономної нервової системи у хворих на ЦД дозволило встановити еволюцію розвитку діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії, шлунково-кишкової автономної нейропатії, діабетичної цистопатії та діабетичної сенсорно-моторної нейропатії, починаючи з доклінічної стадії, і на цій підставі розробити методи ранньої їхньої діагностики. Грунтуючись на вивченні патогенезу ураження нервової системи при ЦД, запропоновані, апробовані й доведені клінічна ефективність і патогенетичний механізм дії препаратів унітіол і тіосульфат натрію при лікуванні кардіоваскулярної автономної нейропатії, шлунково-кишкової автономної нейропатії, цистопатії та сенсорної полінейропатії у хворих на ЦД [27].

Проф. Маньковський Б.М., який тривалий час працював науковим співробітником ВД, вперше виконав порівняльне комплексне дослідження особливостей перебігу клініко-радіографічно підтвердженого ішемічного інсульту, встановив характерне поєднання чинників ризику та ступеня їхньої виразності у хворих на ішемічний інсульт, що розвинувся на тлі ЦД. Крім того, сформулював положення про підвищення значущості центральної нейропатії як чинника ризику розвитку ішемічного інсульту, засноване на високій поширеності центральної нейропатії при ЦД, наростанні її частоти з віком хворих та тривалістю захворювання, вираженому зниженні при цьому мозкового кровотоку, що призводить до формування хронічної цереброваскулярної недостатності з характером біоелектричної активності головного мозку [28].

У роботах Соколової Л.К. вперше встановлено частоту класичних чинників ризику у хворих з ангіографічно підтвердженим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій. Показано, що артеріальна гіпертензія є найпоширенішим чинником ризику розвитку та прогресування ССЗ у хворих на ЦД. Виконане комплексне клініко-інструментальне й імунологічне дослідження у хворих на ЦД1 вперше дозволило виявити ранні ознаки метаболічної кардіоміопатії та схарактеризувати роль метаболічних і імунологічних порушень в її розвитку. Встановлено, що в пацієнтів із ЦД1 та метаболічною кардіоміопатією дисфункція ендотелію проявляється в порушенні

Лекції

ендотелійзалежної релаксації, підвищенні рівня вазоконстрикторних пептидів, а також супроводжується активацією імунної системи з підвищенням рівнів інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), фактора некроза пухлин-а (ФНП-а) та інтерлейкіна-10 (ІЛ-10). Показано, що безболіва форма міокардіальної ішемії у хворих на ЦД2 характеризується глибшою депресією сегмента ST, супроводжується активацією системного неспецифічного запалення, що підтверджується високим рівнем прозапальних цитокінів ФНП-а, ІЛ-6 і С-реактивного білка. Вперше показано, що в пацієнтів із ЦД2 відзначаються найбільш виражені зміни в продукції адипокінів і ступені інсулінорезистентності у вигляді гіпоадипонектинемії, підвищеного рівня лептину. Також вперше запропоновано використовувати співвідношення адипонектин/лептин як предиктор загострення ССЗ у хворих на ЦД2. Доведено, що у хворих на ЦД2 ускладнений перебіг ІХС і несприятливий наслідок захворювання асоціюються з гіперекспресією прозапальних цитокінів і С-реактивного білка [29-39]. Встановлені патогенетичні взаємозв'язки між традиційними чинниками ризику розвитку ССЗ та показниками хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, ліпідного обміну, що дозволило окреслити категорію пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, які страждають на ЦД [40].

Співробітники Інституту впродовж багатьох років займаються проблемою ЦД, розробляють нові підходи до профілактики, діагностики та лікування порушень вуглеводного обміну і пов'язаних із ним супутніх захворювань. Останнє десятиріччя не минули увагою і проблеми ожиріння, особливо на тлі ЦД2. У дисертаційній роботі д-ра мед. наук Т.С. Вацеби, що виконувалась під керівництвом д-ра мед. наук Соколової Л.К., створена наукова концепція щодо ролі хронічних метаболічних порушень за ЦД: гіперглікемії, ожиріння, гіперінсулінемії (у т.ч., ятрогенної) як діабет-асоційованих чинників онкогенезу, активації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR, опосередкованої впливом інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) — в якості механізму онкогенезу та персоналізованого комплексного підходу, що включає визначення впливу діабетзалежних

чинників онкогенезу та шляхи їх корекції — як способу профілактики злоякісних новоутворень (ЗН) у хворих на ЦД2. Підтверджено наукові дані про вплив ЦД2 на формування онкологічної патології на основі доведеного в епідеміологічному дослідженні підвищеного ризику ЗН молочної залози (МЗ) в 1,3 раза, тіла матки в 1,4 раза, раку підшлункової залози (ПШЗ) в 1,6 раза в жінок із ЦД2 та раку ПШЗ — у 1,9 раза в чоловіків із ЦД2. Доповнено наукові дані про вплив ожиріння на розвиток ЗН у хворих на ЦД2 на основі доведеного в епідеміологічному дослідженні, асоційованого з ожирінням, підвищеного ризику ЗН МЗ у 2,1 раза в жінок, а в чоловіків — раку простати та колоректального раку (КРР) у 2,9 раза [41-44].

Доповнено наукові дані про вплив інсулінотерапії на розвиток ЗН у хворих на ЦД2 на основі підвищеного ризику онкологічних захворювань у 2,4 раза. Встановлено вплив ЦД2 на виживання пацієнтів із ЗН. Науково-обґрунтовано гіпотезу реципрокного фосфорилування Akt шляхом взаємодії PDK-1-залежного фосфорилування Akt (Thr308) і mTORC2-опосередкованого фосфорилування Akt (Ser473) у хворих на ЦД2. Встановлено безпосередній вплив гіперглікемії на активацію mTORC1 за ЦД2 на основі прямої кореляції phospho-PRAS40 та phospho-p70S6k із HbA1c. Доповнено наукові дані про вплив інсуліну та IGF-1 як позаклітинних активаторів сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR на основі доведеної прямої кореляційної залежності вмісту фосфорильованих протеїназ Akt (Ser473), p70S6K (Thr389) та PRAS40 (pT246) — природного інгібітора mTORC1 від рівнів інсуліну та IGF-1. Вдосконалено спосіб діагностики T3cDM та розширені наукові дані про показання до скринінгу раку підшлункової залози на основі виявлених в епідеміологічному дослідженні відмінностей основних клініко-діагностичних критеріїв формування онкологічної патології в пацієнтів із ЗН ПШЗ, діагностованими на тлі ЦД2, які включають незначну тривалість ЦД перед виявленням злоякісних захворювань, відсутність ожиріння, швидку потребу в терапії секретогонами чи інсуліном, а також відсутність гіперінсулінемії. Підтверджено наукові дані про онкопротекторні властивості бігуанідів

на основі доведеного пригнічення фосфорилування PRAS40 і mTORC1-опосередкованої активації p70S6K у хворих на ЦД2 на монотерапії метформіном. Вперше створено математичні моделі для розрахунку прогнозованого ризику ЗН найпоширеніших локалізацій, використовуючи метод логістичної регресії. Науково-обґрунтовано роль і статистично підтверджено значущість патогенетичних чинників, які формують онкоризик. Створено математичну модель для оцінки активації процесів онкогенезу, використовуючи метод дискримінантного аналізу, з урахуванням індекса маси тіла (ІМТ), показників компенсації ЦД (HbA1c, глікемія натще), вмісту позаклітинних активаторів інсулінового сигналіngu (інсулін, IGF-1) та внутрішньоклітинних біорегуляторів шляху PI3K/Akt/mTOR (phospho-p70S6K та phospho-PRAS40). Доведена доцільність підвищення обізнаності пацієнтів щодо існування схильності до онкологічних захворювань за ЦД2 та про важливість корекції чинників, які збільшують ризик раку за ЦД: ожиріння, гіперглікемії, гіперінсулінемії з метою профілактики ЗН. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки індивідуального прогнозованого ризику найпоширеніших локалізацій раку, виявлених в епідеміологічному дослідженні: МЗ, тіла матки, ПШЗ і КРР у хворих на ЦД2. Доведено доцільність клінічно-лабораторної верифікації типу ЦД на момент його первинного виявлення в людей, віком понад 50 років, без ожиріння та гіперінсулінемії для виключення вторинного ЦД Т3сDM (у т.ч. рак-індукованого), враховуючи виявлені відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу ЦД та цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) пацієнтів із раком підшлункової залози. Обґрунтовано необхідність лабораторного підтвердження конкретних механізмів розвитку або декомпенсації ЦД: ІР, інсулінодефіциту чи їхнього поєднання та нових підходів до вибору цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) із урахуванням їхніх онкопротекторних властивостей, особливо в пацієнтів з ожирінням. Визначено доцільність додаткового обстеження пацієнтів із ЦД2 та ожирінням за потреби інтенсифікації ЦЗТ шляхом інсулінотерапії на предмет наявності ІР, з'ясування її причин та корекції виявлених змін для запобігання ятрогенній

гіперінсулінемії, враховуючи доведений у дослідженні вплив інсулінотерапії на онкологічний ризик у хворих на ЦД2. Доведено важливість запобігання ятрогенній гіперінсулінемії не лише для попередження ЗН за ЦД2, а також для покращення виживання пацієнтів, враховуючи негативний вплив ЦЗП, які за механізмом дії здатні спричинити гіперінсулінемію, на виживання хворих із ЗН тіла матки І стадії та раком підшлункової залози ІІІ стадії. Визначено важливість диференційованого та індивідуального підходу до компенсації ЦД2 у хворих зі ЗН, враховуючи виявлений у дослідженні негативний вплив рівня HbA1c <8,0% на виживання хворих із раком підшлункової залози ІІІ стадії. Обґрунтовано та рекомендовано призначення метформіну для профілактики ЗН у хворих на ЦД2 з огляду на доведену в дослідженні властивість препарату впливати на фосфорилування PRAS40 та пригнічувати mTORC1-опосередковану активацію p70S6K, відповідальну за чутливість до інсуліну та проліферативні процеси. Розроблено індивідуальні підходи до обстеження та лікування хворих на ЦД2 залежно від наявності ІР та ожиріння з метою обґрунтованого впливу на діабет-асоційовані чинники онкогенезу для профілактики ЗН. Розроблено нові підходи щодо обстеження та лікування хворих на ЦД2 з середнім та високим ступенем прогнозованого ризику найпоширеніших ЗН та визначено рекомендації щодо скринінгу ЗН відповідної локалізації та корекції метаболічних порушень з огляду на їхню роль у формуванні онкоризику [45-48].

Запропоновано спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів, який полягає в тому, що як індикатор вимірюється активність АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД [49].

Останні роки наукова робота ВД в тісній співпраці з відділом фундаментальних і прикладних проблем ендокринології сконцентрована на вивченні молекулярних механізмів формування ускладнень ЦД. Зокрема, аналізуються клітинні та молекулярні взаємозв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності, ЦД2 та ССЗ. Особливий акцент зроблено на участі 5'-АМР-активованої протеїнкінази (АМРК) у розвитку метаболічних захворювань. Детально

Лекції

проаналізовано біохімічні механізми дії основного препарату, що застосовується при лікуванні інсулінорезистентності та ЦД2 – метформіну. Надані результати вивчення активності АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД під впливом метформіну [50].

Отримані цікаві нові дані щодо молекулярних механізмів розвитку ЦД і його ускладнень, основні положення яких викладені в монографії [50].

Вивчено вплив комбінованого лікування інсуліном та іншими цукрознижувальними препаратами на активність АМРК у лейкоцитах хворих на ЦД2. Активність АМРК, що контролює енергетичний баланс клітини, у клітинах крові при комбінованому лікуванні хворих на ЦД2 інсуліном, метформіном, гліклазидом MR і дапагліфлозином визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Показано, що препарати метформіну збільшують активність АМРК у клітинах крові пацієнтів із ЦД2 більше ніж у 3-6 разів порівняно з хворими перед лікуванням. Інсулін та його аналог повністю пригнічують активність АМРК, індуковану метформіном у лейкоцитах пацієнтів із ЦД2, що може свідчити про зниження терапевтичного ефекту метформіну. За присутності метформіну та гліклазиду рівень фосфорилування АМРК знижується. Механізм активації АМРК гліклазидом MR, ймовірно, пов'язаний з ефектом останнього на Ерас2А. Дапагліфлозін підвищує активність АМРК і посилює ефект метформіну в мононуклеарах крові хворих на ЦД2. Обговорюються механізми взаємодії препаратів та наслідки їхнього антагонізму [51]. У роботах ВД вперше показано, що метформін і гліклазид MR підвищують активність АМРК у мононуклеарах крові, що свідчить про ймовірну універсальну дію бігуанідів і сульфонілсечовини на всі тканини організму. Зниження активності АМРК у лімфоцитах за присутності обох препаратів може бути пов'язано з їхньою конкуренцією щодо загальних сигнальних механізмів, які беруть участь в активації протеїнкінази. Активність АМРК у клітинах крові може слугувати показником ефективності дії цукрознижувальних препаратів [52]. Вперше показано, що метформін підвищує активність АМРК у лімфоцитах. Дапагліфлозін – інгібітор натрієзалежного переносника глюкози, також

підвищує активність протеїнкінази в клітинах крові й виявляє адитивний ефект щодо метформіну. Обговорюються механізми впливу цукрознижувальних препаратів на рівень активності АМРК [53]: зі збільшенням HbA1c, рівень активованого АМРК у лейкоцитах поступово знижується. Активність АМРК у лейкоцитах пацієнтів із тривалістю захворювання ~20 років у три рази нижча, ніж у пацієнтів із 10-річним стажем ЦД. Таким чином, активність АМРК у лейкоцитах може бути індикатором компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД [54-56].

Вивчалася активація кінази, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2 (ERK1/2), у мононуклеарах крові людини за ЦД та аутоімунного тиреоїдиту. Показано, що активації ERK1/2 у хворих на ЦД2 та рак не спостерігали, тоді як у пацієнтів із ЦД1 або з АІТ вона суттєво зростала. Натомість у хворих на ЦД1 з АІТ активація ERK1/2 у РВМС знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома аутоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи [57].

Цікаві й нові дані отримані при визначенні вмісту мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові та активності АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД2 з анемією при лікуванні дапагліфлозином. При лікуванні дапагліфлозином рівень пептиду помітно знижувався, що, можливо, пояснюється підвищенням активності АМРК у результаті дії гіпоглікемічного препарату. Зроблено припущення, що лікування дапагліфлозином може мати позитивний ефект при ускладненнях ЦД2, пов'язаних із ССЗ [58].

Фахівці ВД активно вивчають вплив сучасної цукрознижувальної терапії на молекулярні механізми розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД. Зокрема, вплив лікування метформіном на рівень глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), мозкового натрійуретичного гормону (NT-proBNP) та ендотеліну-1 у крові хворих на ЦД2. Було показано, що ендотеліальна дисфункція є однією з ключових патологічних подій у розвитку хронічних судинних ускладнень ЦД. Важливим ефектом ендотеліальної дисфункції є те, що за її наявності збільшується продукція і біологічна активність сильнодійного вазоконстриктора і прозапального пептиду – ендотеліну (ЕТ).

При визначенні та зіставленні рівнів ET-1, NT-proBNP і GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін, кількість ET-1 значно перевищувала його концентрацію в контрольних зразках. Відомо, що монотерапія метформіном призводить до зниження рівня ET-1 більше ніж на 65%. Комбінована терапія метформіном з інсуліном викликає ще більше зменшення кількості ET-1. Рівень GLP-1 у крові хворих на ЦД2 більше ніж удвічі знижений ніж у здорових людей. Після лікування метформіном вміст GLP-1 збільшується до контрольного рівня. Кількість NT-proBNP у крові хворих на ЦД перевищує контрольні значення більше ніж удвічі. Лікування метформіном викликає зниження рівня натрійуретичного пептиду більше ніж на 40%. Таким чином, лікування метформіном обумовлює зниження концентрацій ET-1 і NT-proBNP, а також підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2. Разом ці події можуть указувати на позитивний захисний ефект метформіну в серцево-судинній системі [59, 60].

Ендотелін-1 є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію судин. Це найпотужніший вазоконстриктор і маркер ендотеліальної дисфункції. Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції тону судин. ET-1 має як запальний, так і проліферативний ефект і сприяє патогенним процесам у серцево-судинній системі. При ЦД підвищення концентрації глюкози та глікованого гемоглобіну впливає на утворення ET-1. За нашими даними, в усіх хворих на ЦД рівень ET-1 у крові був вищий, ніж у контрольній групі, і зростав пропорційно рівню Hb1Ac. Зі збільшенням тривалості ЦД кількість ET-1 у крові хворих зростає, досягаючи найвищих значень при тривалості захворювання >11 років. Рівень ET-1 у пацієнтів з ожирінням (>30 кг/м²) значно вищий, ніж у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² і в діапазоні 25-30 кг/м². Таким чином, експресія та секреція ET-1 у хворих на ЦД зростає зі збільшенням тривалості захворювання, ІМТ та вмісту глікованого гемоглобіну [61].

Отримані докази, що андрогени можуть відігравати певну роль у визначенні специфічного для статі артеріального тиску, а саме: чоловіки мають вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби порівняно з жінками в перменопаузі [62].

Вивчалася участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі ЦД1, описані клітинні та молекулярні взаємозв'язки між запаленням і ЦД1. Наведено дані про участь ядерного чинника — універсального фактора транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB в активації Т-реактивних лімфоцитів і в запальних процесах у β-клітинах підшлункової залози, які призводять до їхньої дисфункції й апоптозу. Проаналізовано клітинні та молекулярні зв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності й викликаних ожирінням резистентності до інсуліну, ЦД2 та участь NF-κB у цих процесах. Показано, що в пацієнтів із метаболічним синдромом, інсулінорезистентність пов'язана зі змінами в експресії генів, контрольованих сигнальними механізмами NF-κB. Особлива увага приділяється участі фактора в утворенні прозапальних цитокінів і хемокінів, які формують запальний фон в адипоцитах, інфільтрованих у жирову тканину макрофагах, тканинах та органах, що беруть участь у метаболізмі [63].

Активно вивчаються механізми інсулінорезистентності як ключової ланки патогенезу ЦД2, особливий акцент зроблено на участі АМПК і mTORC1 у розвитку хвороб обміну речовин, які супроводжуються ожирінням. Детально проаналізовано біохімічні механізми дії основного препарату, що застосовується при лікуванні інсулінорезистентності та ЦД2 – метформіну [64].

Велика увага приділяється коморбідним захворюванням, зокрема вивченню молекулярних і клітинних механізмів патогенезу одного з найсерйозніших ускладнень ЦД — прискореного розвитку атеросклерозу. Узагальнено дані щодо основних шляхів, що беруть участь у патогенезі цього захворювання на тлі ЦД: утворення супероксидів і дисфункція ендотелію, утворення глікованих білкових продуктів, експресія їхніх рецепторів та активувальних лігандів, активація протеїнкінази С, посилення поліолового шляху, активація гексозамінового шляху. Значна увага приділяється ядерному фактору NF-κB — головному регулятору запальних реакцій у клітинах ендотелію, гладком'язових клітинах судин, макрофагах і в інших типах клітин, що бере участь практично на всіх етапах розвитку атеросклерозу [65].

Лекції

Узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений запальним процесам, що супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Показана роль ендотеліальної дисфункції, що викликає підвищення проникності ендотелію, накопичення в стінці судини ліпопротеїнів, їхньої модифікації, утворення і секреції молекул клітинної адгезії, що, своєю чергою, призводить до залучення моноцитів та їхньої диференціації в запальні макрофаги. Відзначено роль рецепторів-скавенджерів у депонуванні холестерину та формуванні пінистих клітин. Детально розглянуті механізми ініціації запального процесу й утворення інфламасом. Описана схема трансдукції прозапальних сигналів у клітині та участь ключового фактора NF- κ B, що інтегрує всю інформацію, яка надходить, і, що контролює трансактивацію генів, що беруть участь у запаленні. Показано, що запальні процеси є ключовими в розвитку захворювань судин при ЦД, а пригнічення цих процесів гальмує прогресування хвороби, зменшуючи пошкодження артерій і сприяючи їхньому загоєнню [66, 67].

Вивчається метаболічний стан, що передуює розвитку ЦД2 – предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин. Враховуючи глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик мікро- і макроваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування ЦД та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та зупинки розвитку ЦД виявились ефективними активація способу життя і медикаментозна терапія [68]. Проаналізовано механізми, що беруть участь у рецепції та проведенні сигналів інсуліну в клітинах-мішенях. Описано структуру рецептора, механізм його активації та передачі сигналу гормону нижчим ланкам інсулінового каскаду. Схарактеризовано основні сигнальні шляхи, що беруть участь у трансдукції, посиленні та пригніченні сигналу інсуліну [69, 70].

Узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам, що пов'язують патогенез раку й ЦД. Наведено дані про участь гіперінсулінемії, гіперглікемії, викликаного ожирінням хронічного запалення, дефектів аутофагії та стресу

ендоплазматичного ретикулуму в патологічній трансформації клітин різних тканин і органів. Описано зв'язки між ЦД і різними типами раку [71]. Оцінюється перспективність використання антидіабетичних препаратів для профілактики та лікування раку. Показано, що в лейкоцитах хворих на рак і ЦД2 кількість протеїнкінази зростає, що свідчить про посилення експресії p70S6K, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Проте в лейкоцитах хворих як на рак, так і на ЦД кількість p70S6K є істотно нижчою порівняно з такою в лейкоцитах хворих на рак або ЦД. Обговорюються можливі механізми та значення зміни експресії p70S6K у лейкоцитах [72]. Сигнальний каскад IRS/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K контролює ріст клітин і гомеостаз у відповідь на сигнали середовища, такі як рівень амінокислот, глюкози, енергії, кисню та дію ростових факторів. Прикінцевою ланкою цього каскаду є протеїнкіназа p70S6K, яка контролює синтез білка, біогенез рибосом, клітинний цикл, апоптоз, сплайсинг мРНК та інші важливі процеси. Порушення регуляції каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K може спричинити виникнення таких важких захворювань, як рак, ожиріння і ЦД2 з ускладненнями. При вивченні активації p70S6K1 у мононуклеарних клітинах крові (PMBC) хворих на рак та ЦД виявлено, що в PMBC хворих на рак та ЦД фосфорилування p70S6K1 (Тре389) зростає, що свідчить про активацію кінази, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Це, ймовірно, пов'язано з підвищеним рівнем інсуліну та IGF-1 у крові цих хворих. Проте в онкологічних хворих на ЦД фосфорилування p70S6K1 та відповідно її активність істотно знижуються порівняно з показниками у хворих на рак або ЦД. Обговорюються механізми такого зниження активності p70S6K1 [73, 74]. Сигнальний шлях Akt/mTOR/p70S6K1 відіграє важливу роль у патогенезі раку та ЦД. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі ЦД, діабетичного атеросклерозу, формуванні резистентності до інсуліну, а також імунної відповіді на рак та підтримці пухлини. Вивчали активацію Akt/mTOR/p70S6K1 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) пацієнтів із ЦД2 і

раком. Рівень інсуліну в крові пацієнтів із ЦД та раком молочної залози й ендометрію був значно вищим порівняно з контролем, але не відрізнявся від контролю в крові пацієнтів із ЦД та колоректальним раком і раком підшлункової залози. Найвищий рівень інсуліну спостерігався в крові пацієнтів із ЦД2. Майже таку ж картину спостерігали відносно концентрації IGF-1 у крові. Фосфорилування S473 в Akt кіназою mTORC2 було вищим від контрольних значень у РВМС пацієнтів із ЦД і раком молочної залози та ендометрію. Рівень фосфорилування Akt у РВМС у пацієнтів із ЦД і колоректальним раком та раком підшлункової залози був нижчим від такого в контрольних клітинах, що відповідає концентраціям інсуліну та IGF-1 у крові. Активності Akt mTORC2 у РВМС пацієнтів із ЦД не спостерігали. У РВМС пацієнтів із раком і ЦД не відбувалося активації mTORC1, але спостерігали значну його активацію в клітинах пацієнтів із ЦД2. Імовірно, активація Akt mTORC2 не пов'язана з активацією mTORC1 у клітинах пацієнтів із ЦД2. Зниження активності mTORC1 відбувалося в клітинах хворих на ЦД з усіма досліджуваними типами раку. Можна припустити, що пов'язаний із ЦД сигналінг PI3K/Akt у РВМС, імовірно, інтерферує з механізмами передачі сигналів, пов'язаних із раком. Відзначено відмінності в онкологічних пацієнтів із ЦД2 і раком молочної залози/ендометрію та раком підшлункової залози/кишківника з огляду на вміст IGF/інсуліну в крові й активацію Akt у РВМС, що можна пояснити специфічним гормональним фоном перших двох типів раку. Обговорюється гіпотеза щодо реципрокного фосфорилування Akt комплексами PDK1 і mTORC2 за T308 і S473 відповідно [75]. Новітні дослідження довели вплив патогенетичних чинників ЦД на активність внутрішньоклітинних сигнальних шляхів регуляції онкогенезу і метаболізму, одним з яких є PI3K/Akt/mTORC1. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі ЦД та раку. Надмірна активація компонентів та субстратів PI3K/Akt/mTORC1 у цих клітинах може вказувати на необхідність додаткової корекції метаболічних процесів у хворих на ЦД2 з точки зору профілактики онкологічних захворювань. Виявлений вірогідно підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 у

лейкоцитах хворих на ЦД2 та рак. Кількість позитивних фосфо-PRAS40 проб у хворих на ЦД становила 83,3%, а у хворих на рак – 66,7%. Виявлений знижений вміст фосфо-PRAS40 у лейкоцитах пацієнтів при поєднанні ЦД та раку. Підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 доводить активацію досліджуваного сигнального шляху при ЦД2. Зниження їх активації при поєднанні раку та ЦД можна пояснити ймовірними конкурентними ефектами білків, які впливають на регулятори цих кіназ або на них безпосередньо [76]. Показано, що в плазмі крові хворих на ЦД2 рівень інсуліну та IGF-1 підвищувався. Фосфорилування та активацію Akt-комплексом протеїнкінази mTORC2 не спостерігали. Водночас відносний рівень фосфорилування інгібітора mTORC1, PRAS40 та його субстрату, p70S6K, був вищим у РВМС хворих на ЦД2 порівняно з контрольними значеннями. Ці дані свідчать про те, що фосфоінозитидзалежна протеїнкіназа 1 і, можливо, мітогенактивована протеїнкіназа можуть опосередковувати ефекти IGF-1 щодо активації Akt за ЦД2 [77]. За допомогою методу імуоферментного аналізу вивчено активність mTORC1 у лейкоцитах хворих на рак та ЦД. Показано, що в лейкоцитах хворих на рак та ЦД2 фосфорилування інгібітора mTORC1 – PRAS40 зростає, що свідчить про активацію кінази, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Проте у хворих і на рак, і на ЦД фосфорилування PRAS40 та відповідно активність mTORC1 істотно знижується порівняно з контролем. Обговорюються механізми активації mTORC1 та її значення за умов розвитку раку та ЦД [78, 79]. Також приділяється увага протипухлинній активності метформіну – найважливішого цукрознижувального препарату, який використовується в пацієнтів із ЦД2 [80, 81].

Ще одним напрямком сумісної наукової діяльності ВД є вивчення мікроРНК (міРНК). Через зміну доступності мРНК і синтезу білка мікроРНК регулюють такі процеси, як клітинний ріст, проліферацію, диференціювання та апоптоз. Останні дослідження показали, асоціацію ендотеліальної мікроРНК-126 (miR-126) і miR-142 з ЦД2. У сироватці хворих на ЦД2 спостерігалося помітне збільшення мікроРНК-142 і зниження мікроРНК-126. Ми

Лекції

виявили, що при монотерапії дапагліфлозином та його комбінації з інсуліном і метформіном збільшується кількість miR-126 до рівня здорових добровольців при лікуванні метформіном, похідними сульфонілсечовини (гліклазидом) окремо або в комбінації з метформіном, або ж рівень дапагліфлозину miR-126 стає вищим, ніж у контрольній сироватці. У випадку з miR-142 рівень цієї мікроРНК знизився нижче ніж контрольний при усіх варіантах лікування. Таким чином, рівні мікроРНК можуть бути одним із потенціальних індикаторів ефективності ліків [82]. Комбіноване лікування дапагліфлозином, інсуліном і метформіном підвищує рівень мікроРНК-126 до контрольного, що може пояснюватись зниженням рівня глюкози за дії цих препаратів. Дапагліфлозин підвищує кількість мікроРНК більше ніж у 4 рази порівняно з контролем. Також показано, що лікування дапагліфлозином майже у 2 рази зменшує рівень ендотеліну-1 у крові хворих на ЦД, що свідчить про суттєвий вплив препарату на функцію ендотелію. Ефект дапагліфлозину в комбінації з метформіном та інсуліном щодо експресії мікроРНК-126 був значно нижчим, що, можливо, пояснюється конкурентними взаємовідносинами між цукрознижувальними препаратами щодо ендотелію. Лікування хворих бігуанідами не призводило до вірогідного зниження кількості ET-1, порівняно з середнім рівнем ендотеліну при ЦД. Монотерапія гліклазидом також посилювала експресію мікроРНК-126 майже в 3 рази. Таким чином, використання мікроРНК як діагностичних маркерів може бути важливим напрямком досліджень. МікроРНК, що циркулюють у крові, є цінними маркерами ЦД, багатьох інших системних хвороб і потенційною мішенню для терапевтичних впливів [83].

Останніми роками у ВД узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений епігенетичним змінам, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Надано дані про участь епігенетичних модифікацій у патологічних змінах клітин ендотелію, гладеньком'язової мускулатури та макрофагів, що призводять до атеросклерозу. Описана роль різних мікроРНК у диференціюванні, активації, запаленні, проліферації та міграції клітин судин. Показано, що модифікація гістонів, метилювання ДНК і зміна спектра

мікроРНК беруть участь в ініціації та розвитку ССЗ за ЦД, а їхнє вивчення і застосування отриманих знань має великий діагностичний, прогностичний, а в перспективі матиме й терапевтичний потенціал [84].

Відомо, що метформін – основний пероральний препарат, який використовується в клініці для лікування пацієнтів із ЦД2. Доведено, що за ЦД метформін знижує гіперглікемію, пригнічуючи глюконеогенез у печінці через активацію шляху LKB/AMPK, а також підвищує чутливість до інсуліну. Дію метформіну пов'язують із руйнуванням мітохондріального комплексу I і зменшенням продукції АТР, посиленням автофагії та іншими механізмами. За ЦД відбуваються структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. Хворі на ЦД, які приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів, оскільки метформін запобігає апоптозу в первинних нейронах, ефективно посилює споживання глюкози в інсулінорезистентних клітинах. Нейропротекторні ефекти метформіну, ймовірно, пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями. Хворі на ЦД характеризуються підвищеним ризиком канцерогенезу, а в разі захворювання на рак їхня здатність до виживання є нижчою, ніж у пацієнтів без ЦД. Антидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія та гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому зниження їхнього рівня є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин. Метформін має протипухлинні властивості та може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат безпосередньо впливає на ракові клітини та опосередковано на системну інсулінемію і глікемію [85].

Ендоплазматичний ретикулум (endoplasmic reticulum, ER) відіграє центральну роль у синтезі білків та їхній посттрансляційній модифікації шляхом згортання новосинтезованих білків через утворення дисульфідних зв'язків, які необхідні для їхнього остаточного стабільного конформаційного стану. Гомеостаз ER піддається стресу, коли приплив новосинтезованих розгорнутих або неправильно згорнутих

поліпептидних ланцюгів перевищує здатність ER до відновлення та повторного згорання. ER стрес при ЦД може бути викликаний різними чинниками, які пригнічують згорання білка, наприклад глюкоза, неестерифікований холестерин, окиснені фосфоліпіди, насичені жирні кислоти та АФК. Хронічний ER-стрес призводить до загибелі β -клітин підшлункової залози, посилює гіперглікемію та є основною причиною ЦД. Задокументовано, що як стрес ендоплазматичного ретикулуму, так і запалення NLRP3 впливають на прогресування АС. Реакція ER на стрес в ендотеліальних клітинах призводить до запалення тканин та смерті клітин при захворюваннях судин, пов'язаних із ЦД. Стрес ER також відіграє ключову роль у виникненні атеросклерозу при ЦД, який є основним наслідком ендотеліальної дисфункції. Декілька незалежних факторів ризику ССЗ, а саме гіпергомоцистеїнемія, ожиріння та дисліпідемія, а також гіперглікемія також пов'язані зі стресом ER, що вказує на його об'єднанчу функцію в атерогенезі. Етіологічна роль запалення тканин низького рівня у формуванні інсулінорезистентності та дисфункції β -клітин при ЦД2 є загальноновизнаною. Серед вроджених імунних рецепторів NLRP3 відіграє вирішальну роль у тканинах запалення, пов'язане з перевантаженням ліпідами або ожирінням. Дослідження показали, що ER стрес бере участь у запаленні та що ER відіграє ключову роль в активації NLRP3, які запускають секрецію прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18. Метформін, активатор АМПК, пригнічує ER стрес і відновлює функцію ендотеліальних клітин при ЦД. Він пригнічує активацію запалення NLRP3 під впливом ER-стресу через пригнічення продукції IL-6 і цитокінів (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), спричиненої високими рівнями глюкози [86].

Вивчаються причини та механізми розвитку когнітивних порушень на тлі інсулінорезистентності та ЦД. Отримані дані свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних функцій. При ЦД спостерігаються серйозні структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими чинниками

цього ускладнення ЦД є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Хворі на ЦД, що приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти метформіну пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними та антиапоптозними властивостями [87].

Починаючи з 2020 р. у зв'язку з епідемією коронавірусної хвороби наукові дослідження, що виконуються у ВД доповнилися вивченням патогенетичних ланок між COVID-19 та ЦД. З'ясовано, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпропротеїну А1 (АроА1) у плазмі асоціюється зі знизеним ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1, основні аполіпропротеїни ЛПВЩ, також мають протидіабетичні властивості. Рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і особливо на COVID-19 був значно нижчим, ніж у здорових людей. Дослідження залежності вмісту АроА1 у плазмі від рівня HbA_{1c}, статі та типу ЦД показало, що в крові хворих на ЦД2 кількість АроА1 нижча, ніж у пацієнтів із ЦД1, і зі збільшенням рівня HbA_{1c} вміст АроА1 зменшується. Також була вірогідною гендерна різниця. Зі збільшенням індексу маси тіла рівень АроА1 у плазмі крові зменшується нижче норми — 0,9 г/л, а при індексі маси тіла <25 кг/м² кількість АроА1 значно перевищує середній рівень ліпопротеїну у хворих на ЦД. У пацієнтів із вперше діагностованим ЦД рівень АроА1 значно вищий, а в пацієнтів із захворюванням понад 10 років — нижчий від середнього та норми [88]. Лікування бігуанідами в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) або у вигляді монотерапії суттєво не впливає на вміст АроА1 порівняно зі середнім показником. У пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, рівень АроА1 значно нижчий, ніж середній та норма. Значний позитивний вплив на кількість АроА1 у плазмі спостерігався в пацієнтів, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, інсулін та особливо інгібіторами дипептидилпептидази-4. Однак монотерапія інсуліном суттєво не впливала на вміст АроА1. Обговорюються можливі механізми зниження АроА1 за умов COVID-19 та ЦД. Рівень

Лекції

АроА1 може бути одним із перспективних маркерів тяжкого перебігу COVID-19 [88, 89].

Субстрат рецепторів інсуліну (insulin receptor substrate, IRS) є ключовим адаптерним білком, що опосередковує ефекти інсуліну та IGF у клітинах. Досліджено рівень IRS-1 у крові пацієнтів із ЦД, ССЗ та COVID-19. Показано, що рівень IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із COVID-19 був набагато (від 3,5 до більш ніж у 6 разів) вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість IRS-1 у пацієнтів із COVID-19 і ЦД та ЦД і ССЗ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із COVID-19 без супутніх захворювань. Рівень IRS-1 у плазмі крові може бути одним із перспективних маркерів COVID-19 [90]. АМПК контролює енергетичний баланс клітини, стимулює катаболічні процеси — поглинання глюкози, жирних кислот та їхнє перетворення шляхом мітохондріального окислення та гліколізу. При ЦД2 та ожирінні її активність знижується, а активність протеїнкіназ mTORC1/p70S6K підвищується, що призводить до фосфорилування IRS та резистентності до інсуліну. Рівень АМПК α 1 у крові хворих на ЦД був значно вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість АМПК α 1 у крові людей, які одужали від COVID-19, продемонструвала подальше зростання АМПК α 1. Рівень АМПК α 1 був значно вищим у крові пацієнтів із ЦД під час захворювання на COVID-19. Кількість IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із ЦД була вищою за нормальні значення. Рівень IRS-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей та хворих на ЦД. Рівень IRS-1 у плазмі крові може бути одним із перспективних маркерів COVID-19 [91]. Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х), АроВ, який у них міститься, та, особливо, окиснених ЛПНЩ у плазмі крові асоціюється із підвищеним ризиком розвитку ССЗ. При визначенні рівня АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові хворих на ЦД, ССЗ та COVID-19 встановлено, що рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові хворих на ЦД і, особливо, COVID-19 значно вищий, ніж у крові здорових людей. Рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові вищий у пацієнтів як із COVID-19, так і з ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами із COVID-19 без супутніх захворювань. Таким чином, рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ може бути перспективним

маркером тяжкого COVID-19 [92]. Інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. Було показано, що рівень АроА1 у крові хворих на ЦД2 й особливо на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівні АроА1 у крові не показали подальшого зниження в пацієнтів як із COVID-19, так і з ЦД чи ССЗ порівняно з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Встановлено, що рівень АроВ у крові хворих на ЦД і, особливо, на COVID-19 значно вищий, ніж у крові здорових людей. Рівні АроВ і оxLDL у крові вищі в пацієнтів із COVID-19 і ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань [93]. Підвищений рівень ЛПВЩ-Х та АроА1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1, основні аполіпопротеїни ЛПВЩ, також мають протидіабетичні властивості. Рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і, особливо, на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. На рівень АроА1 впливають супутні захворювання. Хронічний автоімунний тиреоїдит, хронічна ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія призводять до вірогідного зниження рівня АроА1 у крові. Лікування метформіном у вигляді монотерапії, або в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном), суттєво не впливає на рівень АроА1. У хворих, які отримували сульфонілсечовину, рівень АроА1 значно нижчий від середнього рівня. Значний позитивний вплив на кількість АроА1 у плазмі спостерігали у хворих, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 та, особливо, інгібіторами дипептидилпептидази-4 [94].

Одним із перспективних напрямків терапії, які вивчаються, є використання вітаміну D (віт D). В останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом віт D, зокрема інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ЦД, ССЗ, рак та когнітивні порушення. У дослідженнях 2020 р. показано ймовірний вплив віт D на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Потенціал терапії віт D для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та енергії Т-клітин, пригнічують активність бета-клітин

та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, і є корисними для профілактики та лікування ЦД1. Віт D здійснює безпосередній та опосередкований вплив на гомеостаз глюкози – секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД2 та ожирінні. Оскільки віт D регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про його важливість для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії. Віт D посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі при респіраторних вірусних інфекціях. Показано, що введення віт D пацієнтам за його дефіциту допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Використання віт D в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювань дихальних шляхів надає їм додатковий захист. Під час пандемії бажано приймати 1000-2000 МО на день у формі полівітамінів або добавок віт D. Віт D може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19, а також для людей з його дефіцитом [95].

Як зазначено вище, отримані дані, що свідчать про зв'язок ЦД з порушеннями когнітивних здібностей людини. Ключовими чинниками цього ускладнення ЦД є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Доведено, що α -ліпоєва кислота (α -LA) покращує функцію ендотелію та кровотік, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез глутатіону, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії кількох антиоксидантних і протизапальних генів, володіє протидіабетичними властивостями. Отримані нами дані є надійним свідченням, що α -LA характеризується потужними нейропротекторними ефектами та здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами, впливом нейротоксинів, металів, а також із нормальним старінням. α -LA покращує пам'ять, у різних парадигмах навчання та пам'яті, включаючи аверсивну, просторову та розпізнавальну пам'ять. В основі біохімічних механізмів дії α -LA лежать її позитивні ефекти щодо інсулінового рецептора, сигнального шляху PI3K/Akt та рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF- κ B, експресії та секреції запальних

цитокинів і медіаторів, таких як простагландин E2 (prostaglandin E2, PGE2), циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), синтаза оксиду азоту (nitric oxide synthase, iNOS), TNF- α , IL-1 β та IL-6 [96].

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Він може зменшувати ожиріння, знижувати артеріальний тиск, пригнічувати окислювальні процеси та нормалізувати ендотеліальну дисфункцію, сприяючи ремісії ЦД2. Також L-аргінін уповільнює старіння, пригнічує агрегацію тромбоцитів, регулює множинні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, глюкози, амінокислот і білків. Враховуючи терапевтичний потенціал L-аргініну продовжується вивчення можливостей його використання як перспективного препарату при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням, ЦД і ССЗ [97]. Вивчається діабетична добавка ресвератрол (РСВ), яка характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб. РСВ позитивно впливає на ЦД та діабетичні судинні ускладнення, що зумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацію. Продукти, багаті на РСВ, мають захисний ефект за таких захворювань, як ЦД2, ССЗ, атеросклероз, деякі типи раку, артрит, катаракта, артеріальна гіпертензія та когнітивні порушення. Ефект РСВ свідчить про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан хворих на тяжкі хронічні захворювання, а також для їхньої профілактики в здорових людей та уповільнити процеси старіння [98].

Перспективними напрямками для лікування пацієнтів із ЦД є використання стовбурових клітин. Сучасні стратегії створення інсулін-продукуючих клітин (insulin-producing cells, IPCs) в основному базуються на підходах, що імітують нормальний розвиток підшлункової залози. Використання iPSCs засноване на властивостях специфічних білків плюрипотентних стовбурових клітин (pluripotent stem cells, PSCs), які при експресії можуть перепрограмувати соматичні клітини. Наразі

Лекції

співробітники ВД вивчають цей новітній підхід до лікування ЦД [99].

Також вивчається використання мезенхімальних стовбурових клітин (mesenchymal stem cells, MSCs) як перспективної щодо неклітинної терапії різних захворювань, зокрема ЦД й COVID-19. Використання MSCs може стати новою перспективною стратегією для лікування ЦД2. Вивчення основних сигнальних шляхів та численних чинників, залучених до стовбурових клітин (stem cells, SCs), аналіз їхнього статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії є надзвичайно важливим для розуміння функціонування SCs, підтримки їхньої плюрипотентності, модифікації й диференціації в спеціалізовані клітини, зокрема в IPCs, у відповідь на зміни рівня глюкози в організмі [100].

Нині співробітники ВД продовжують роботу над вдосконаленням діагностики та лікування ЦД, судинних і неврологічних його ускладнень та впровадженням новітніх методів лікування в клінічну практику на основі вивчення вітчизняного та закордонного досвіду.

Список використаної літератури

1. Yefimov AS. Diabetic angiopathy. Moscow: Meditsina; 1973. 148 p. Russian.
2. Tkach SN. Electrophysiological diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy with sulfur-containing drugs: Thesis of candidate of medical sciences. Kyiv: 1982. 24 p. Russian.
3. Yefimov AS, Tkach SN. Unithiol in the treatment of diabetic polyneuropathy. Sov. meditsina. 1981;(9):59-63. Russian.
4. Yefimov AS, Tkach SN. Treatment of diabetic polyneuropathy. Sov meditsina. 1985;(2):83-9. Russian.
5. Yefimov AS, Melnik IM, Tkachuk YuV, Tkach SN, Yefimov DA. Isodibut is an inhibitor of the sorbitol pathway of glucose metabolism in the treatment of diabetic angiopathy, neuropathy, cataracts. Zhurnal praktichnogo likarya. 2002;(3):55-9. Russian.
6. Yefimov AS, Germanyuk YaL, Genes SG. Diabetes mellitus. Kyiv: Zdorov'ya; 1983. 224 p. Russian.
7. Єфімов АС, Скробонська НА. Клінічна діабетологія. Київ: Здоров'я; 1998. 320 с. (Efimov AS, Skrobonska NA. Clinical Diabetology. Kyiv: Zdorov'ya; 1998. 320 p. Ukrainian).
8. Yefimov AS, Tkach SN, Skrobonskaya NA, Yefimov DA, Zubkova ST, Lavrinenko EE, et al. Sanatorium-resort treatment of patients with diabetes mellitus. Kyiv: Alterpres; 2001. 224 p. Russian.
9. Yefimov AS, Bezdrobny YuV. Structure and function of insulin receptors. Kyiv: Naukova dumka; 1987. 171 p. Russian.
10. Yefimov AS, Bodnar PN, Zelinsky BA. Endocrinology. Efimov AS, ed. Kyiv: Vishcha shkola; 1983. 328 p. Russian.
11. Єфімов АС, Скробонська НА, Ткач СМ, Сакало ОА. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет. Київ: Здоров'я; 2000. 248 с. (Yefimov AS, Skrobonska NA, Tkach SM, Sakalo OA. Insulin therapy for patients with diabetes mellitus. Kiev: Zdorov'ya; 2000. 248 p. Ukrainian).
12. Yefimov AS, Tkach SN. Modern tactics of oral hypoglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 1999;4(2):177-84. Russian.
13. Andrew JM Boulton, Arthur I Vinik, Joseph C Arezzo, Vera Brill, Eva L Feldman, Roy Freeman, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):956-62.
14. Ткач СМ, Єфімов АС, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес виявлення стадій діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії. Патент України № 7348, червень 15, 2005 (Tkach SM, Yefimov AS, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of identifying the stages of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Patent of Ukraine 7348, June 15, 2005. Ukrainian).
15. Ткач СМ, Єфімов АС, Епштейн ОВ, Макаренко ГІ, Клименко ОП, Найда ЮМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес ранньої діагностики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії. Патент України № 14434, травень 15, 2006 (Tkach SM, Yefimov AS, Epstein OV, Makarenko HI, Klymenko OP, Naida YuM, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of early diagnosis of diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy. Patent of Ukraine 14434, May 15, 2006. Ukrainian).
16. Ткач СМ, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес ранньої діагностики діабетичної цистопатії. Патент України № 8770, серпень 15, 2005. (Tkach SM, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of early diagnosis of diabetic cystopathy. Patent of Ukraine 8770, August 15, 2005. Ukrainian).
17. Ткач СМ. Автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет 1 типу: фактори ризику, перебіг, діагностика і лікування: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Київ: 2008. 39 с. (Tkach SM. Autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: risk factors, course, diagnosis and treatment: thesis for doctor of Med Sci. Kyiv; 2008. 39 p. Ukrainian).
18. Ткач СМ, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення підвищеного ризику розвитку остеоартропатії Шарко у хворих на цукровий діабет. Патент України № 11362, грудень 15, 2005 (Tkach SM, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The method of determining the increased risk of developing Charcot osteoarthropathy in patients with diabetes. Patent of Ukraine 11362, December 15, 2005. Ukrainian).
19. Ткач СМ. Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін і психоемоційний стан пацієнтів. Проблеми ендокринології. 2019; Спеціальний випуск: 229-30 (Tkach SN. Depressive disorders in patients with diabetes and the effect of herbal preparation Sedariston on carbohydrate metabolism and the psychoemotional state of patients. Problemy endokrynnoyi patolohiyi. 2019; Special issue: 229-30. Ukrainian).
20. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2015;16(1):58-66. doi: 10.1111/ptdi.12130.
21. Ткач СМ. Вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан хворих на цукровий діабет з депресивним синдромом. Ендокринологія. 2019;24(2):139-45 (Tkach SM. The effect of the combined phytopreparation Sedariston on carbohydrate metabolism and the psychoemotional state of diabetes patients with depressive syndrome. Endokrynologia. 2019;24(2):139-45. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.139.
22. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:1213-23. doi: 10.1002/cpt.1307.
23. Tkach SM. Structured blood glucose monitoring leads to improvement in type 2 diabetic patients with sulfonylurea failure, refusing insulin therapy. World Diabetes Congress. Dubai, 4-8 December 2011. Abstract book. 2011:130-1.
24. Тронько МД, Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Азбука життя з цукровим діабетом. Київ: Тетрис-прінт; 2012. 68 с. (Tronko MD, Tkach SM, Milyutina TL. ABC of life with diabetes. Kyiv: Tetris-Print; 2012, 68 p. Ukrainian).
25. Yefimov A, Sokolova L, Sokolov M. Diabetes mellitus and coronary heart disease. Diabetologia Croatica. 2001;30(4):115-20.

26. Yefimov A, Tronko N, Sokolova L, Orlenko V, Yefimov D, Bolgarskaya S, et al. Pathogenesis and treatment of chronic complications of diabetes mellitus. *Visnyk farmakolohiyi ta farmatsiyi*. 2007;(11):27-34. Russian.
27. Єфімов АС, Ткач СМ, Єфімов ДА. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет 1 типу. *Ендокринологія*. 2000;5(1):47-53 (Yefimov AS, Tkach SM, Efimov DA. Influence of alpha-lipoic acid to course of diabetic neuropathy and the process of glycosylation of blood proteins in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2000;5(1):47-53. Ukrainian).
28. Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *Review J Diabetes Complications*. 1996 Jul-Aug;10(4):228-42. doi: 10.1016/s1056-8727(96)90006-9.
29. Sokolova LK. Evidence-based recommendations for the treatment of patients with carbohydrate metabolism disorders and diseases of the cardiovascular system. *Ukrain's'kiy medichnij chasopis*. 2007;2(58):14-9. Russian.
30. Dolzhenko MN, Perepelchenko NA, Sokolova LK. Effect of diabetes mellitus on the development of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease according to ECG Holter monitoring. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal*. 2008;(3):41-6. Russian.
31. Rybchenko Yu B, Sokolova L K, Yefimov AS, Tronko ND. Pathogenetic mechanisms of damage to the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. *Simeyna meditsina*. 2008;(2):74-7. Russian.
32. Sokolova LK. Metabolic syndrome: clinic, diagnostic criteria, principles of therapy. *Simeyna meditsina*. 2009;(3):63-5. Russian.
33. Sokolova LK. Diabetic autonomic cardiac neuropathy: clinical manifestations, diagnosis and choice of pathogenetic therapy. *Liki Ukraïni*. 2011;6(152):31-5. Russian.
34. Sokolova LK. Metabolic syndrome and associated diseases: diagnostic criteria, principles of therapy. Literature review and own data. *Liki Ukraïni*. 2012;10(166):14-9. Russian.
35. Belchina YuB, Sokolova LK, Tronko ND. Endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus as a possible cause of metabolic cardiomyopathy. *Ukrayins'kyi terapevtychny zhurnal*. 2013;(3):19-25. Russian.
36. Sokolova LK, Yefimov AS, Dolzhenko MN, Perepelchenko NA. Features of the course, incidence of myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in the cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy. *Vestnik endokrinologii*. 2013;2(30):3-6. Russian.
37. Sokolova LK. Indicators of insulin resistance and the level of cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with different clinical course of coronary heart disease. *Med panorama*. 2013;5(140):37-40. Russian.
38. Belchina YuB, Sokolova LK, Tronko ND, Yefimov AS. Endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. *Endokrynologia*. 2013;18(1):44-9. Russian.
39. Sokolova LK. Prevalence of major risk factors for cardiovascular disease in patients with diabetes. Data from the Ukrainian Endovascular Register. *Intern J Diabetology and Vascul Research (IJ DVR)*. 2013;1(2):1-4.
40. Соколова ЛК, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику у прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет. Патент України № 81445, лютий 14, 2013 (Sokolova LK, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method for predicting the development and progression of coronary heart disease in patients with diabetes. Patent of Ukraine 81445, Feb 14, 2013).
41. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(2):161-7 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM. The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Mіžnarodnij endokri-nologіchnij žurnal*. 2020;16(2):161-7. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303.
42. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Патогенетичні механізми онкогенезу на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом у Прикарпатському регіоні. *Ендокринологія*. 2018;23(2):128-37 (Vatseba TS, Sokolova LK. Pathogenetic mechanisms of oncogenesis against the background of diabetes and analysis of cancer incidence in patients with diabetes in the Carpathian region. *Endokrynologia*. 2018;23(2):128-37. Ukrainian).
43. Vatseba TS, Sokolova LK. Breast cancer in women with diabetes mellitus type 2. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2019;2(68):30-4. doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-30-34.
44. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Дослідження механізмів онкологічного ризику у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Арт-Медицина*. 2019;12(4):44-9 (Vatseba TS, Sokolova LK. Study of mechanisms of oncological risk in patients with type 2 diabetes. *Art-Medytsyna*. 2019;12(4):44-9. Ukrainian). doi: 10.21802/artm.2019.4.12.44.
45. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Кузенко РТ. Епідеміологія раку підшлункової залози у хворих з цукровим діабетом 2 типу в Івано-Франківській області. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;71(1):14-22 (Vatseba TS, Sokolova LK, Kuzenko RT. Epidemiology of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes in Ivano-Frankivsk region. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2020;71(1):14-22. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.02.
46. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Кошель НМ. Оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021;17(1):108-13 (Vatseba TS, Sokolova LK, Koshel NM. Assessment of predicted risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokri-nologіchnij žurnal*. 2021;17(1):108-13. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226437.
47. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Семенів ІП. Ризик раку передміхурової залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Одеський медичний журнал*. 2018;167(3):41-5 (Vatseba TS, Sokolova LK, Semeniv IP. Prostate cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Odes'kyi medych-nyy zhurnal*. 2018;167(3):41-5. Ukrainian).
48. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Вживаність пацієнтів з онкологічними захворюваннями тіла матки, діагностованими на фоні цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021;1(15):104 (Vatseba TS, Sokolova LK. Survival of patients with oncological diseases of the uterine body, diagnosed against the background of type 2 diabetes. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2021;1(15):104. Ukrainian).
49. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Бельчина ЮБ, Ковзун ОІ, Тронько МД, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів. Патент України № 159035, жовтень 25, 2018 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina YuB, Kovzun EI, Tronko MD, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method of determining the effectiveness of hypoglycemic drugs. Patent of Ukraine 159035, October 25, 2018. Ukrainian).
50. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Kyiv: Vydavnychyy dim Medknyha*; 2018. 264 p. Russian.
51. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Бельчина ЮБ, Тронько НД. Активність АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина. *Проблеми ендокринної патології*. 2016;(4):29-35 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina YuB, Tronko ND. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the action of hypoglycemic drugs. The effect of metformin. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2016;(4):29-35). doi: 10.21856/j-PEP.2016.4.04.
52. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Vatseba TS, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5' AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2019;(3):74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
53. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Гончар ІВ, Тронько МД. Активність АМРК у лимфоцитах хворих на цукровий діабет при дії цукрознижувальних препаратів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017;(2):82-90 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Gonchar IV, Tronko MD. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes under the influence of hypoglycemic drugs. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2017;(2):82-90. Ukrainian). doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
54. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Активність аденозинмонофосфатактивованої протеїнкінази в лимфоцитах при действии сахароснижающих

Лекції

- препаратів. Допов Нац акад України. 2017;(6):96-100 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchin YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. Activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of hypoglycemic drugs. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2017;(6):96-100. Russian). doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
55. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchin YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and metformin on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes of diabetic patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(5):100-4. doi: 10.15407/dopovidi2018.05.100.
 56. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Vatsseba TS, Tronko ND. Association of 5'AMP-activated protein kinase activity with duration of disease and glycated hemoglobin content in lymphocytes of patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2019;15(1):23-6. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158688.
 57. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Pushkarev VM, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in blood mononuclear cells of patients with diabetes and autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia.* 2020;25(1):49-52. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.49.
 58. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Furmanova, S.A. Cherviakov, et al. NT-proBNP blood levels in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and after the dapagliflozin treatment. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(11):91-5. doi: 10.15407/dopovidi2018.11.091.
 59. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(8):616-21. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
 60. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020;25(3):201-6. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.
 61. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, depending on the characteristics of the disease. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(3):204-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
 62. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Соколова ЛК, Бєльчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Червякова СА, та ін. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. *Ендокринологія.* 2020;25(4):336-41 (Luchytskyi EV, Luchytskyi VE, Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Levels of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with of type 1 and 2 diabetes. *Endokrynologia;* 2020;25(4):336-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291.
 63. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі діабету 1 типу (огляд літератури). *Ендокринологія.* 2016;21(3):225-48 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Involvement of the nuclear factor NF-κB in the pathogenesis of type 1 diabetes (Literature review). *Endokrynologia.* 2016;21(3):225-48. Ukrainian).
 64. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Role of AMPK and mtor in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. mechanism of action of metformin (literature review). *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2016;(3):77-90. Russian.
 65. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF-κB (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології.* 2017;(2):64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2017;(2):64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP. 2017.2.10.
 66. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis. Literature review. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2017;13(7):486-98. Russian.
 67. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. Literature review. *Endokrynologia.* 2017;22(2):127-38.
 68. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика, маркери, способи запобігання. *Ендокринологія.* 2021;26(2):179-87 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics, markers, methods of prevention. *Endokrynologia.* 2021;26(2):179-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.58.
 69. Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of action of insulin (part 1). *Endokrynologia.* 2018;23(3):269-80. Russian.
 70. Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of action of insulin (part 2). *Endokrynologia.* 2018;23(4):341-55. Russian.
 71. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Biochemical mechanisms linking diabetes and cancer. Action of metformin. *Endokrynologia.* 2018;23(2):167-79. Russian.
 72. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Експресія протеїнкінази p70S6K у лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет. *Ендокринологія* 2019;24(1):5-8 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. *Endokrynologia.* 2019;24(1):5-8. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.5.
 73. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Активція протеїнкінази p70S6K1 у мононуклеарних клітинах крові хворих на рак та діабет. *Допов Нац акад наук Укр.* 2019; 9: 99-104. (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of p70S6K1 protein kinase in blood mononuclear cells of patients with cancer and diabetes. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2019;(9):99-104. Ukrainian).
 74. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of the end protein kinases of insulin signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients with different types of cancer. *Endokrynologia.* 2019;24(4):302-10. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.302-10.
 75. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of the protein kinase Akt in peripheral blood mononuclear cells. Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. *Endokrynologia.* 2019;24(3):228-32). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.228.
 76. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Guda BB, et al. Phosphorylation of protein kinase Akt by mTORC2 in leukocytes of patients with cancer and diabetes. *J Endocrinol Res.* 2019;01(01):8-12. <https://ojs.bilpublishing.com/index.php/jer>.
 77. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VV, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of cancer patients and diabetes. *Tsytolohiya i henetyka.* 2019;53(6):64-70.
 78. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Гуда ББ, Пушкарєв ВВ, та ін. Активція сигнального каскаду PI3K/АКТ/МТОР/p70S6K1 в мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр біохім журнал.* 2020;92(6):113-8 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VV, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells in patients with type 2 diabetes. *Ukr Biokhim Zurnal.* 2020;92(6):113-8. Ukrainian). doi: 10.15407/ubj92.06.113.
 79. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Фосфорилування білка PRAS40 у лейкоцитах хворих на рак та діабет. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2019; 5:102-7 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Phosphorylation of PRAS40 protein in leukocytes of cancer and diabetes patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2019;(5):102-7. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2019.05.102.
 80. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Vatsseba TS, Tronko MD. Effect of combined treatment with insulin, metformin, and gliclazide on the expression and activity of Akt, mTOR, and p70S6K protein kinases in lymphocytes of diabetic patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(8):105-9. doi: 10.15407/dopovidi2018.08.105.
 81. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, Koshel N. Study of the association between antihyperglycemic therapy and cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. *Halyts'kyi medychny zhurnal.* 2020;27(3):E202033. doi: 10.21802/gmj.2020.3.3.
 82. Pushkarev VM, Sokolova L, Zhuravel O, Pushkarev VV, Belchina Yu,

- Tronko M. Comparison of serum miRNAs expression of diabetic patients with healthy volunteers after type 2 diabetes drugs treatment. 52nd EASD Annual meeting, Munich, 12-16 Sept. 2016. P. 738.
83. Пушкаръов ВВ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ, Ващеба ТС, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Вміст мікроРНК-126 у сироватці крові хворих на діабет 2 типу при лікуванні деякими цукрознижуючими препаратами. Проблеми ендокринної патології. 2020;(3):81-8 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Vatsheba TS, Pushkarev VM, Tronko MD. The content of microRNA-126 in the blood serum of patients with type 2 diabetes during treatment with some hypoglycemic drugs. *Problemy endokrynnoi patolohiyi*. 2020;(3):81-8. Ukrainian). doi: 10.131793/1680-1466.2020.25-2.143.
 84. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВВ, Тронько МД. Цукровий діабет і атеросклероз: епігенетичні механізми патогенезу. Огляд літератури. Український кардіологічний журнал. 2017;(6):104-17 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. Review of literature. *Ukrayins'kyu kardiologichnyy zhurnal*. 2017;(6):104-17. Ukrainian).
 85. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ. Механізми дії метформіну та діабету та пов'язаних із діабетом патологій. Ендокринологія. 2020;25(2):143-57 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI. Mechanisms of action of metformin and diabetes and diabetes-related pathologies. *Endokrynologia*. 2020;25(2):143-57. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.143.
 86. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Tsytolohiya i henetyka*. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
 87. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Пушкаръов ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Цукровий діабет і когнітивні порушення. Роль метформіну в патогенезі і лікування когнітивної дисфункції (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2018;(2):75-92 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes and cognitive disorders. The role of metformin in the pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). *Problemy endokrynnoi patolohiyi*. 2018;(2):75-92. Ukrainian).
 88. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on apolipoprotein A1 level in the blood plasma of patients. *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal*. 2021;17(5):411-7. doi: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241519
 89. Tronko M, Chervyakova S, Pushkarev V, Belchina Yu, Kovzun O, Pushkarev V, et al. Apolipoprotein A1 level in plasma of patients with diabetes and diabetic patients with COVID-19 as a possible marker of disease. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr*. 2021;(4):110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.
 90. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19, diabetes mellitus and cardiovascular diseases on insulin receptor substrate-1 amount in the blood plasma of patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr*. 2021;(5):114-7. doi: 10.15407/dopovidi2021.05.114.
 91. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, O.I. Kovzun, et al. Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on AMPK α 1 and IRS-1 amount in the blood plasma of patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr*. 2022;(3):87-91. doi: 10.15407/dopovidi2022.03.087.
 92. Tronko MD, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI. Apolipoprotein B and oxLDL levels in plasma of patients with diabetes, cardiovascular disease and COVID-19. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr*. 2021;(6):126-30. doi: 10.15407/dopovidi2021.06.126.
 93. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Plasma apolipoproteins A1/B and OxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Tsytolohiya i henetyka*. 2021; 55(6): 519-23. Ukrainian). doi: 10.3103/S0095452721060116.
 94. Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Червякова СА, Пушкаръов ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Вплив цукрознижуючих препаратів на рівень аполіпопротеїну А1 у пацієнтів з цукровим діабетом та коморбідними захворюваннями на тлі COVID-19. Ендокринологія. 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Chervyakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The effect of hypoglycemic drugs on the level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes and comorbid diseases against the background of COVID-19. *Endokrynologia*. 2021;26(3):263-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
 95. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при різних патологіях. Ендокринологія. 2021;26(2):160-78 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of vitamin D in various pathologies. *Endokrynologia*. 2021;26(2):160-78. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.67).
 96. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Нейропротекторні властивості α -ліпоевої кислоти у хворих на діабет. Проблеми ендокринної патології. 2021;78(4):146-58 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Neuroprotective properties of α -lipoic acid in patients with diabetes. *Problemy endokrynnoi patolohiyi*. 2021;78(4):146-58. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.19.
 97. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Аргінін в нормі та патології. Ендокринологія. 2019;24(4):373-85 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Arginine in normal and pathological conditions. *Endokrynologia*. 2019;24(4):373-85. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.
 98. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Ефекти ресвератролу у нормі та при різних патологіях. Ендокринологія. 2020;25(1):76-88 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of resveratrol in normal conditions and in various pathologies. *Endokrynologia*. 2020;25(1):76-88. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.76.
 99. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкаръов ВВ. Генерування інсулін-продуруючих клітин зі стовбурових клітин. Перепрограмування соматичних клітин. Ендокринологія. 2022;27(1):43-56 (Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Generation of insulin-producing cells from stem cells. Reprogramming of somatic cells. *Endokrynologia*. 2022;27(1):43-56. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.43.
 100. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкаръов ВВ. Мезенхімальні стовбурові клітини – головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету. Ендокринологія. 2022;27(3):214-35 (Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Mesenchymal stem cells are the main resource of cell therapy. Use for the treatment of diabetes. *Endokrynologia*. 2022;27(3):214-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Список скорочень:

ВД – відділ діабетології

Інститут – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (із моменту заснування по теперішній час)

ЦД – цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

L.K. Sokolova, S.M. Tkach

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The article presents the main directions of scientific researches which have been carried out in the Department of Diabetology (DD) since its establishment. Special attention is paid to the study of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of vascular and neurological complications of diabetes mellitus (DM).

Лекції

The close cooperation staff of the DD with other state medical institutions to study the peculiarities of the course of cardiovascular pathology in patients with DM continues. Numerous clinical studies have made it possible to scientifically substantiate and implement new methods of pathogenetic treatment of DM and its complications. After nearly 60 years of the department work, its specialists provided assistance to more than 40,000 inpatients and more than 100,000 outpatients. Every year, more than 1,000 patients with DM from Kyiv and all regions of Ukraine receive highly specialized medical care in the DD.

The staff of the DD are co-authors of the Ukrainian protocols for the provision of medical care to patients with type 1 and type 2 DM. Over the past 5 years, the scientific work of the DD in close cooperation with the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology has been focused on studying the molecular mechanisms for the formation of DM complications. Employees of the DD are co-authors of Ukrainian protocols for providing medical care to patients with type 1 and type 2 DM. For the past 5 years, the scientific work of the DD in close cooperation with the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology has been focused on studying the molecular mechanisms for the formation of DM complications. The mechanisms of insulin resistance as a key link in the pathogenesis of type 2 DM are being actively studied, with special emphasis on the involvement of AMRK and mTORC1 in the development of metabolic diseases accompanied by obesity. The impact of current hypoglycemic therapy on the molecular mechanisms of the development and progression of vascular complications in DM is studied. Considerable attention is paid to comorbid diseases. The materials on inflammatory processes which accompany cardiovascular complications in DM are summarized and analyzed. The role of endothelial dysfunction in the development of DM complications is shown. Since 2020, in connection with the COVID-19, the scientific researches of the DD has been supplemented by the study of pathogenetic links between COVID-19 and DM. There are studied prospective directions for the DM treatment using stem cells.

Keywords: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Department of Diabetology, history, achievements, prospects.

Для цитування: Соколова ЛК, Ткач СМ. Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і

досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут Ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2022;27(4):359-378. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.359.

Адреса для листування: Соколова Любов Костянтинівна, liubov_sokolova@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Ткач Сергій Миколайович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб. відділу діабетології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Соколова Л.К., Ткач С.М. — аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 09.12.2022 р.; перероблена 15.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Sokolova LK, Tkach SM. History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine». Endokrynologia. 2022;27(4):359-378. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.359..

Correspondence address: Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov_sokolova@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Tkach Serhiy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Sokolova L.K., Tkach S.M. — analysis of literary sources and text writing, and preparation for publishing.

Funding: the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received December 09, 2022; revised December 15, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.