

# Частота та структура анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет

Ю.В. Корзун,  
Л.К. Соколова,  
О.Я. Гирявенко

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

**Резюме.** У клінічній практиці анемія на тлі ЦД1 трапляється часто та негативно впливає на його прогноз і перебіг. **Мета роботи** — визначення розповсюженості та структури анемічного синдрому у хворих на ЦД. **Матеріали та методи.** Обстежено 100 хворих на ЦД. Для визначення характеру анемії проводили розширений загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації креатиніну, сироваткового заліза, феритину, трансферину, вітаміну  $B_{12}$  і фолієвої кислоти в крові. ШКФ визначали за формулою MDRD. **Результати.** Встановлено, що у хворих на ЦД1 у структурі анемічного синдрому переважають ЗДА й АХЗ: у хворих на ЦД зі збереженою функцією нирок — ЗДА, у хворих на ЦД із ХХН — АХЗ. Майже кожен третій випадок анемічного синдрому має поєднаний характер. **Висновки.** Анемія обумовлює зниження якості життя, прискорення прогресування мікро- та макросудинних ускладнень ЦД, підвищуючи ризик загибелі хворих від серцево-судинних катастроф, тому важливе значення мають їїчасна діагностика та лікування.

**Ключові слова:** цукровий діабет, анемічний синдром.

Цукровий діабет (ЦД) є одною з найактуальніших проблем охорони здоров'я у XXI столітті, що обумовлено зростанням захворюваності, високим рівнем смертності таких хворих, неможливістю збереження середньої тривалості та гідної якості життя. Розповсюженість ЦД зростає щороку. Підвищену смертність пацієнтів із ЦД обумовлено насамперед серцево-судинною патологією, яка включає як гострі кардіальні явища, так і хронічну патологію — порушення ритму серця та розвиток серцевої недостатності. Відомо, що найголовніше місце в патогенезі макро- та мікросудинних ускладнень ЦД посідає гіпоксія,

яка ініціює каскад патологічних змін, що реалізують оксидативний стрес.

Анемія є важливим чинником, який обумовлює гіпоксію, її пов'язано з підвищеним ризиком смерті [1-3]. Натомість попри наявність підтверджуючих фактів, й досі достеменно невідомо — саме анемія підвищує ризик смерті або на прогноз впливають хронічні захворювання, що її супроводжують.

Причинами анемії у хворих на ЦД можуть бути всі ті чинники, які є характерними і для загальної популяції. Проте якщо розглядати групу хворих із прогресуючими серцево-судинними захворюваннями, високим і дуже високим кардіальним ризиком, насамперед хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), то основними патогене-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Ю.В. Корзун, Л.К. Соколова, О.Я. Гирявенко

нетичними чинниками анемії можна вважати зазначені нижче.

**Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).** За ХСН знижено парціальний тиск кисню, уповільнено нирковий кровобіг, збільшено рівень ангіотензину II і посилено реабсорбцію натрію в проксимальних ниркових каналцях, які активують РААС і стимулюють продукцію еритропоетину (ЕПО). У відповідь на периферичну вазодилатацію та зниження артеріального тиску, які розвиваються внаслідок тканинної гіпоксії, відбувається компенсаторне збільшення симпатичного тону, що ще більшою мірою погіршує нирковий кровобіг.

**Активация системи цитокінів.** Відомо, що активация цитокінової системи є одним із механізмів розвитку судинних ускладнень ЦД. Зокрема, експресія прозапальних цитокінів (ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-6) підвищується на тлі ХСН і хронічної хвороби нирок (ХХН), що веде до зниження еритропоезу та резистентності до ЕПО. Рівні ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-6, деяких інших прозапальних цитокінів, С-реактивного білка підвищуються за ХСН і пригнічують продукцію ЕПО, рівень гемоглобіну (Hb) пропорційно зменшується. Цитокіни також інгібують проліферацію клітин-попередників еритроїдного ряду. Крім цього, ІЛ-6 стимулює продукцію гострофазного білка гепсидину в печінці, який блокує всмоктування заліза в тонкій кишці, а також транспорт заліза в макрофаги, еритроцити тощо. Buolger A.P. і співавт. продемонстрували [4] тісний зв'язок рівнів ЧНП- $\alpha$  та Hb у пацієнтів із ХСН, що підтверджує наявність тісних взаємин анемії у хворих із ХСН зі ступенем імунного запалення. Отже, змінений запальний статус є суттєвим компонентом розвитку анемії у хворих на ЦД.

**Анемія хронічних захворювань.** Анемія, яка виникає у пацієнтів з інфекцією, запаленням, неоплазіями, хронічною нирковою недостатністю та тримається понад 1-2 місяці, визначається терміном «анемія хронічних захворювань» (АХЗ) — «анемія запалення», «цитокіноопосередкована анемія». Характерною рисою цього типу анемії є поєднання зниженого рівня заліза у сироватці крові з достатніми запасами в ретикулоендотеліальній системі (РЕС). АХЗ за розповсюдженістю посідає друге після залізодефіцитної місце серед анемії. За наявності ХСН даний вид анемії є найрозповсюдженішим і відзначається у 58% хворих.

Наразі вважається, що підґрунтя АХЗ складає імунноопосередкований механізм: цитокіни та клітини РЕС викликають зміни в гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукції еритропоетину та тривалості життя еритроцитів. Відкриття гепсидину (hepcidin) — залізорегулюючого гострофазного білка дозволило прояснити зв'язок між імунним механізмом порушення гомеостазу заліза та розвитком АХЗ: через посилення синтезу в печінці гепсидину під впливом прозапальних стимулів (головним чином інтерлейкіну-6) відбувається зниження абсорбції заліза в кишечнику та блокування вивільнення заліза з макрофагів. Дизрегуляція гомеостазу заліза веде до наступної недостатності доступного для еритроїдних попередників заліза, послаблення проліферації цих клітин внаслідок негативного впливу на них порушення біосинтезу гема.

**Анемія внаслідок гемодилуції (псевдоанемія).** Причиною цього виду анемії є надмірне розбавлення крові, і характерна вона для пацієнтів із підвищеним об'ємом плазми (ХСН, ХХН, вагітність). Існує думка, що у багатьох хворих на ХСН анемія може викликатися гемодилуцією. Натомість попри збільшення загального об'єму плазми в усіх пацієнтів із систолічною і у 71% із діастолічною ХСН дійсний дефіцит еритроцитів мають 88% хворих на анемію з діастолічною ХСН і 59% — із систолічною.

**Анемія внаслідок браку заліза/вітамінів.** Ще 50 років тому було доведено безпосередній вплив залізодефіциту на ферментативні процеси, навіть за відсутності анемії. Експериментальні дослідження на тваринах показали можливість безпосереднього впливу залізодефіциту на діастолічну функцію, провокування серцевої недостатності, фіброзу міокарда, зменшення рівня циркулюючого ЕПО, впливу на молекулярні сигнальні шляхи та активацию запалення. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є найбільш розповсюдженою формою в популяції, але у пацієнтів кардіологічного профілю поступається АХЗ і складає до 21%.

Розповсюдженість залізодефіцитного стану на тлі ХСН залежить від критеріїв визначення. Якщо враховувати лише зниження насичення трансферину менше від 16%, то його можна виявити у 78% хворих на ХСН з анемією та у 61% хворих на ХСН без анемії. Якщо до критеріїв додати рівень феритину 30-100 мг/л, то розповсю-

дженість знизиться до 20% і 15% відповідно [5]. В іншому дослідженні, де критеріями залізодефіциту були показники феритину <100 мг/л із насиченням трансферином <16%, порушення виявили у 61% хворих на ХСН з анемією і у 43% – без неї [6]. Отже, можна говорити про високе розповсюдження у хворих на ХСН збільшення як абсолютного вмісту (понад 100 мг/л), так і сатурації трансферину.

Анемія, викликана дефіцитом вітаміну  $B_{12}$  або фолієвої кислоти, є відносно рідкісною в кардіологічній практиці та характеризується певними змінами периферичної крові та кісткового мозку – мегалобластична анемія, яка діагностується та піддається терапії стандартними методиками.

**Анемія внаслідок ниркової недостатності.** У хворих на ЦД із ХХН найбільший внесок у розвиток анемії роблять зниження продукції еритропоєтину через зменшення маси функціонуючих тканин нирок і антипроліферативна дія уремічних токсинів. Крім того, розвиток анемії може бути викликаний скороченням тривалості життя еритроцитів зі 120 до 70-80 діб, пригніченням еритропоєзу внаслідок хронічного запалення, браком вільного заліза в організмі, дефіцитом нутрієнтів, побічною дією ліків. Можна казати про єдиний патогенетичний механізм ХХН та АХЗ. У більшості хворих із ХСН та анемією є ХХН різного ступеня, наслідком і проявом якої є поступове зниження швидкості клубочкової фільтрації.

**Дія ліків.** У кардіологічній практиці можна виділити три основних ефекти ліків, які можуть провокувати виникнення та підтримку анемії: 1) безпосереднє пригнічення кісткового мозку (аж до апластичної анемії) можуть викликати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), цитостатики, мерказоліл, метамізол (анальгін); 2) неможливість відновлення в їжі трьохвалентного заліза до двовалентного (всмоктування якого відбувається набагато швидше, ніж трьохвалентного) через відносну гіпоацидність (обумовлену прийманням антисекреторних або антацидних препаратів); 3) інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту й антагоністи до рецепторів ангіотензину можуть зменшувати продукцію еритропоєтину та чутливість до нього кісткового мозку, оскільки ангіотензин є активним стимулятором синтезу еритропоєтину й еритропоєзу.

У хворих на ЦД патогенетичні чинники розвитку анемії трапляються частіше, у більшості хворих вони поєднуються, справляють адитивну дію, взаємно обтяжуючи один одного. Згідно з даними клінічних досліджень NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) і PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency), розповсюдженість анемії є вдвічі більшою серед пацієнтів із ХХН і ЦД, ніж серед хворих із тією ж стадією ниркової недостатності без діабету (53% проти 39%) [7, 8]. Австралійське дослідження NEFRON (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment Co-Existing with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus), в якому брали участь 4000 амбулаторних хворих із ЦД, показало, що навіть у пацієнтів із ШКФ понад 60 мл/хв, але з мікроальбурією (МАУ) може розвинути анемія [9]. Отже, МАУ, навіть за відсутності зниження ШКФ, є чинником ризику розвитку анемії, надто у пацієнтів із ЦД.

Вищеописане визначає актуальність роботи, **метою** якої було визначення розповсюдженості та структури анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет.

## Матеріали та методи

Критеріями діагнозу анемії у хворих на ЦД без ураження нирок були рекомендовані ВООЗ – зниження рівня гемоглобіну <120 г/л у жінок і <130 г/л у чоловіків [10]. У хворих з ураженням нирок анемію діагностували за Європейськими рекомендаціями з лікування анемії у хворих із ХХН: зниження рівня гемоглобіну <115 г/л у жінок і <135 г/л у чоловіків віком <70 років [11].

Для визначення характеру анемії проводили розширений загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації креатиніну, сироваткового заліза, феритину, трансферину, вітаміну  $B_{12}$  і фолієвої кислоти в крові. ШКФ визначали за формулою MDRD.

Через те, що серед усіх видів анемії найчастіше трапляються пов'язані з порушенням обміну заліза, для структурування анемічного синдрому насамперед вивчали показники обміну заліза. Знижений рівень феритину в крові (<15 нг/мл) вважали свідченням дефіциту заліза в організмі, причому якщо рівень сироваткового заліза був нижчим від референтних значень, причиною

анемії вважали явний дефіцит заліза в організмі, а якщо він не виходив за межі референтних значень, дефіцит заліза вважали прихованим. Рівень феритину понад 100 нг/мл на тлі зниженого вмісту сироваткового заліза є характерним для АХЗ, що має змішаний патогенез. У випадках, коли рівень феритину був у межах 15-100 нг/мл, для диференційної діагностики АХЗ і ЗДА оцінювали інші показники, такі як рівень трансферину, характер анемії, наявність інших захворювань (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хронічні запальні захворювання, ХХН 3-5-го ст., можливі джерела хронічної крововтрати). В окрему групу було об'єднано пацієнтів з ознаками як ЗДА, так і АХЗ одночасно, але жоден із діагнозів виключити не вдалося.

Дефіцит фолієвої кислоти визначали за вмістом її у крові, нормальним вважали рівень 5,38-28,9 нг/мл. Критерієм дефіциту в організмі вітаміну В<sub>12</sub> вважали зниження його рівня менше від 100 нг/мл. Стадію ХХН визначали за показником ШКФ (табл.).

**Таблиця.** Визначення стадій ХХН за рівнем ШКФ (за K/DOQI, 2006)

ШКФ, мл/хв	Є лабораторні ознаки ураження нирок	Немає лабораторних ознак ураження нирок
>90	1	норма
89-60	2	норма
59-30	3	3
29-15	4	4
<15 або діаліз	5	5

Усі пацієнти, включені в дослідження, перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та отримували стандартну терапію.

## Результати та обговорення

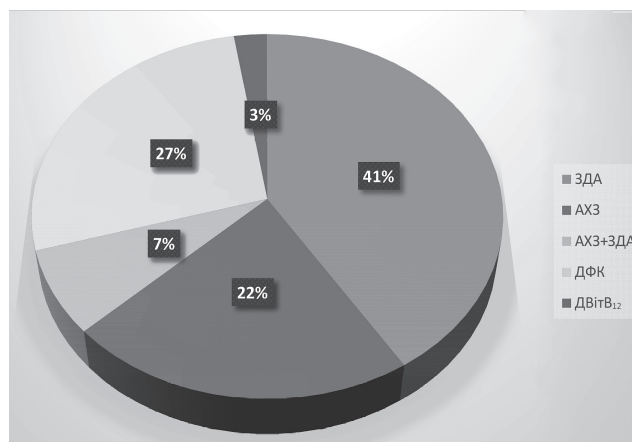
У дослідженні взяли участь 100 хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1). Вік пацієнтів складав від 19 до 72 років (у середньому 48,0±15,9 року), тривалість ЦД — від вперше виявленого до 45 років (у середньому 16,0±10,5 року). Рівень глікованого гемоглобіну складав 5,5-15,2% (у середньому 7,9±1,5%).

Серед 100 хворих на ЦД1 знижений рівень гемоглобіну, тобто анемію виявлено у 66, причому серед жінок частіше, ніж серед чоловіків (51,5% проти 48,5% випадків відповідно).

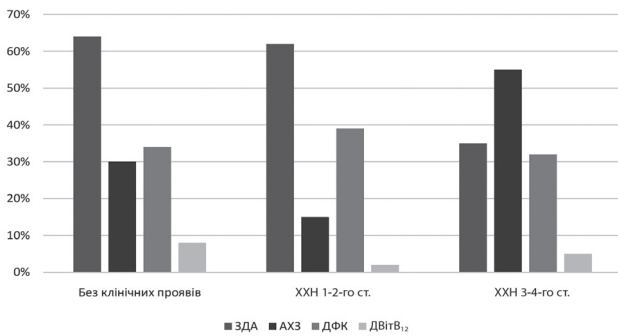
Аналіз структури анемічного синдрому показав, що ЗДА мала місце в 41,2% випадків, із них майже у третини (у 9 із 27) дефіцит заліза був латентним. АХЗ виявлено у 21,4% випадків, із них у половини хворих причиною АХЗ була ХХН 3-го ст. або 4-го ст. У 7,1% випадків серед пацієнтів із дефіцитом заліза в крові були ознаки як ЗДА, так і АХЗ. У 27,2% випадків виявлено дефіцит фолієвої кислоти — у 10,1% він був єдиною причиною анемічного синдрому, у 17,0% пацієнтів дефіцит фолієвої кислоти поєднувався з АХЗ і ЗДА. У 3,1% випадків діагностовано дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, в одного хворого він був поєднаний з АХЗ, в іншого — із ЗДА. У третини хворих на ЦД1 визначено поєднання різних причин анемічного синдрому (рис. 1).

Результати аналізу причин анемічного синдрому в групах, що різнилися за ступенем ураження нирок, показали, що в групі хворих на ЦД без клінічних проявів ХХН у 64,2% випадків мала місце ЗДА, а в 30,3% — АХЗ. У групі хворих зі збереженою функцією нирок (ХХН 1-2-го ст.) ЗДА спостерігалась у 61,4% випадків, АХЗ — у 16,2%. У групі хворих зі зниженою функцією нирок (ХХН 3-4-го ст.) АХЗ була причиною зниженого рівня гемоглобіну в 56,3% випадків, ЗДА виявлено в 36,1% спостережень (рис. 2).

У даному дослідженні анемію виявлено в 66,0% випадків, що значно вище за показники розповсюдженості анемії у хворих на ЦД1, описані в літературі [12-14]. За даними Thomas M.C., Richard J.M., які використовували ті ж критерії діагностики анемії, у хворих на ЦД1 частота анемії складала 14% [12]. В інших дослідженнях



**Рис. 1.** Структура анемічного синдрому у хворих на ЦД1: ЗДА — залізодефіцитна анемія, АХЗ — анемія хронічних захворювань, ДФК — дефіцит фолієвої кислоти, ДВітВ<sub>12</sub> — дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.



**Рис. 2.** Причини анемічного синдрому у хворих на ЦД1 з ураженням нирок різного ступеня: ЗДА — залізодефіцитна анемія, АХЗ — анемія хронічних захворювань, ДФК — дефіцит фолієвої кислоти, ДвітВ<sub>12</sub> — дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.

розповсюдженість анемії була дещо вищою — 20% [13] або 23% [14].

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий помірний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ШКФ і зворотний — між рівнем гемоглобіну та стадією ХХН, що збігається з літературними даними та є цілком закономірним, адже у міру прогресування ХХН частота та ступінь анемії зростають [15-17]. Також визначено зв'язок між рівнем гемоглобіну й тривалістю ЦД, що, ймовірно, пов'язано з наявністю великої кількості ускладнень ЦД і прогресуванням ДН.

У структурі причин анемічного синдрому у 26,1% хворих на ЦД1 виявлено латентний дефіцит, тобто стан, коли ще відсутнє зниження рівня гемоглобіну, але в крові наявні дефіцит або заліза, або фолієвої кислоти, або вітаміну В<sub>12</sub> [18]. За даними літератури, латентний дефіцит заліза, наприклад, трапляється у 10-60% осіб у загальній популяції, що залежить від віку групи, що обстежується [18]. Даних про розповсюдженість латентного дефіциту заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub> у пацієнтів із ЦД у доступній літературі ми не знайшли. Вважається, що в загальній популяції найбільш розповсюджений вид анемії — це ЗДА, від 60% [19] до 80% [18] усіх анемії. У даному дослідженні ЗДА виявлено у 41,2% випадків, АХЗ — у 22,4%. За даними різних авторів, частота АХЗ у загальній популяції хворих похилого віку складає 30-60% [18], причому розповсюдженість анемії серед хворих на ревматоїдний артрит досягає 33-70%, серед онкологічних хворих — 30-90% [20, 21].

У 26,9% хворих на ЦД1 з анемією виявлено дефіцит фолієвої кислоти. За даними літератури, основними причинами виникнення дефіциту фолієвої кислоти можуть бути аліментарна недостатність, ентерити, підвищена потреба

у фолієвій кислоті. У 2,5% випадків виявлено дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який в одному випадку поєднувався з АХЗ, в іншому — із ЗДА. За даними літератури, анемія внаслідок дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> трапляється в 0,1% усієї популяції, в осіб похилого віку її частота збільшується до 1% [18].

У групі хворих на ЦД без ознак діабетичної нефропатії та в групі хворих із ДН зі збереженою функцією нирок ЗДА траплялася частіше, а в групі хворих на ЦД1 зі зниженою функцією нирок частота АХЗ була порівнянною з частотою ЗДА. Також встановлено, що частота дефіциту фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> була однаковою в усіх групах хворих на ЦД1 із ХХН незалежно від функціонального стану нирок.

## Висновки

1. Серед хворих на ЦД1 анемічний синдром має місце у 66,0% випадків, його частота є більшою серед жінок.
2. Рівень гемоглобіну прямо залежить від показника ШКФ і зворотно — від стадії ХХН і тривалості ЦД.
3. У хворих на ЦД1 у структурі анемічного синдрому переважають ЗДА і АХЗ (70,5% усіх випадків анемії). У пацієнтів без клінічних проявів ХХН і у хворих із проявами ХХН зі збереженою функцією нирок у структурі анемічного синдрому переважає ЗДА. У пацієнтів із ХХН зі зниженою функцією нирок частіше має місце АХЗ. Майже кожен третій випадок анемічного синдрому має поєднаний характер.
4. Виявлений дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> у хворих на ЦД1 не залежить від ступеня зниження функції нирок.

## Список використаної літератури

1. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M., Killian J.M., Roger V.L. Anemia and heart failure: a community study // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121, № 8. — P. 726-732.
2. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, № 10. — P. 818-827.
3. Groop P. — H., Thomas M.C., Moran J.L., Wadén J., Thorn L.M., Mäkinen V. — P., Rosengård-Bärlund M., Saraheimo M., Hietala K., Heikkilä O., Forsblom C., on behalf of the FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes // *Diabetes.* — 2009. — Vol. 58, № 7. — P. 1651-1658.
4. Bolger A.P., Bartlett F.R., Pension H.S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C.M. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 6. — P. 1225-1227.

5. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T., Fonarow G.C., Greenberg B., Krum H., Massie B.M., Wasserman S.M., Trotman M.L., Sun Y., Knusel B., Armstrong P.; Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 526-535.
6. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M., Lepper K., Robbins S., Massie B.M., Shlipak M.G. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 23. — P. 2713-2723.
7. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162, № 12. — P. 1401-1408.
8. Lorber D., Reddan D. Clinical characteristics of chronic kidney disease patients with and without diabetes: a subanalysis of the PAERI study // *Clin. Nephrol.* — 2006. — Vol. 66, № 1. — P. 11-16.
9. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Power D., Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 4. — P. 1164-1169.
10. World Health Organization: Nutritional anaemias: report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization. — 1968.
11. Locatelli F., Aljama P., Bárány P., Canaud B., Carrera F., Eckardt K.U., Hörl W.H., Macdougall I.C., Macleod A., Wiecek A., Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 1-47.
12. Thomas M.C., Richard J.M. Anemia in patients with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 9. — P. 4359-4363.
13. Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2008. — № 2. — С. 16-22. (Martynov S.A. Clinical and pathophysiological characteristics of anemia in diabetic nephropathy // *Saxarnyj diabet*. — 2008. — № 2. — С. 16-22).
14. Thomas M., Tsalamandris C., MacIsaac R., Jerums G. Anemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease // *Current Diabetes Reviews*. — 2005. — Vol. 1. — P. 107-126.
15. Adetunji O.R., Mani H., Olujungbe A., Abraham K.A., Gill G.V. 'Microalbuminuric anaemia' — the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 85, № 2. — P. 179-182.
16. Al-Khoury S., Afzali B., Shah A. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney. Disease-prevalence and predictors // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1183-1189.
17. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // *Consilium medicum*. — 2006. — № 9. — С. 39-43. (Shestakova M.V., Martynov S.A. Anemia in diabetic nephropathy: prognostic significance, diagnosis and treatment // *Consilium medicum*. — 2006. — № 9. — С. 39-43).
18. Гематология: Новейший справочник / Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. — М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. — 928 с. (Hematology: The latest guide / Pod obshh. red. K.M. Abdulkadyrova. — M.: Izd-vo Eksmo; SPb.: Izd-vo Sova, 2004. — 928 p.).
19. Idris M. Iron deficiency anemia in moderate to severely anemic patients // *J. Ayub. Med. Coll Abbottabad*. — 2005. — Vol. 17, № 3. — P. 45-47.
20. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева и др. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 928 с. (Guide to Hematology / Pod red. A.I. Vorob'eva i dr. — M.: Nyudiamed, 2005. — 928 p.).
21. Корякова Н.В. Анемии различного генеза у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2010. — 23 с. (Koryakova N.V. Anemia of various origin in patients with rheumatoid arthritis: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — Yaroslavl', 2010. — 23 p.).

(Надійшло до редакції 27.07.2016)

## Частота и структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом

Ю.В. Корзун, Л.К. Соколова, О.Я. Гирявенко

ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В клинической практике анемия на фоне СД1 встречается часто и негативно влияет на его прогноз и течение. **Цель работы** — определение распространенности и структуры анемического синдрома у больных СД. **Материал и методы.** Обследованы 100 больных СД. Для определения характера анемии проводили расширенный общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, сывороточного железа, ферритина, трансферина, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в крови. СКФ определяли по формуле MDRD. **Результаты.** Установлено, что у больных СД1 в структуре анемического синдрома преобладают ЖДА и АХЗ: у больных СД с сохраненной функцией почек — ЖДА, у больных СД с ХБП — АХЗ. Почти каждый третий случай анемического синдрома имеет сочетанный характер. **Выводы.** Анемия обуславливает снижение качества жизни, ускорение прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, повышая риск гибели больных от сердечно-сосудистых катастроф, поэтому важное значение имеют ее своевременная диагностика и лечение.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, анемический синдром.

## The frequency and structure of anemia syndrome in patients with diabetes mellitus

Yu.V. Korzun, L.K. Sokolova, O.Ya. Giryavenko

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract.** In clinical practice anemia against a background of type 1 diabetes is common and certainly has a negative impact on the prognosis and course of diabetes. **Aim** of this work is to study the frequency and structure of anemia syndrome in patients with diabetes mellitus. **Materials and methods.** 100 patients with diabetes mellitus were examined. Complete blood count, blood chemistry analysis and tests of blood creatinine, serum iron, ferritin, transferrin, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid were carried out to determine the anemia nature. GFR was determined by the MDRD formula. **Results.** It was revealed that IDA and ACD are dominated in the structure of anemic syndrome in patients with type 1 diabetes: IDA is more common in diabetic patients with normal renal function. Nevertheless ACD is more common in diabetic patients with CKD. Combined pathogenetic character has almost every third case of anemia syndrome. **Conclusions.** Anemia reduces the quality of life, leads to rapid progression of micro- and macrovascular diabetic complications, increasing the risk of death in patients with cardiovascular disease, so the timely diagnosis and treatment of anemia is highly important.

**Keywords:** diabetes mellitus, anemia syndrome.

# Ефективність застосування комплексу альфа-ліпоєвої кислоти та сульфату цинку як додаткового засобу в корекції дисліпопротеїнемії в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2-го типу

Н.В. Алтуніна,  
В.Г. Лизогуб,  
О.М. Бондарчук

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Резюме. Мета роботи** — вивчити динаміку показників ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ), на тлі застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) і сульфату цинку (Zn). **Матеріали та методи.** Досліджено показники ліпідного обміну у 49 постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу та їх динаміку під впливом 4-місячного комбінованого приймання АЛК із сульфатом Zn. **Результати.** На тлі лікування виявлено зниження рівнів у крові ЗХС ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ) та Апо В ( $p < 0,05$ ), що зумовило зменшення КА ( $p < 0,05$ ) і співвідношення Апо В / Апо А-1 ( $p < 0,01$ ). Зафіксовано позитивну тенденцію до зниження рівня ЛП (а) —  $p < 0,2$  і тенденцію до підвищення концентрації Апо А-1 ( $p < 0,2$ ). **Висновок.** Чотиримісячне приймання комплексу альфа-ліпоєвої кислоти з сульфатом цинку у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, зумовлює зменшення рівнів атерогенного ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ і білка Апо В, сприяючи зниженню вмісту ЗХС і КА, та позитивно впливає на прогностично значуще співвідношення Апо В / Апо А-1.

**Ключові слова:** ліпідний обмін, цукровий діабет 2-го типу, не-Q-інфаркт міокарда, альфа-ліпоєва кислота, сульфат цинку.

Незважаючи на значний прогрес у розвитку діабетології та кардіології, захворюваність на цукровий діабет (ЦД) невпинно зростає, а основною при-

чиною інвалідизації та смерті хворих залишаються серцево-судинні захворювання. Одним із вагомих чинників розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології у цих хворих є атерогенна дисліпідемія. Зокрема, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) відіграють ключову роль у розвитку ате-

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.В. Алтуніна, В.Г. Лизогуб, О.М. Бондарчук

росклерозу, а зниження рівня холестерину ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ) у крові статинами є наріжним камнем у профілактиці серцево-судинних подій. Сьогодні керівним принципом підходу до лікування атеросклеротичної серцево-судинної патології є стратифікація пацієнта за ризиком. Так, терапію статинами показано хворим із ЦД 2-го типу з високим та дуже високим ризиком (Клас I-A). Отже, препаратами першого вибору в лікуванні діабетичної дисліпідемії є статини, тим більше, що застосування стандартної гіполіпідемічної терапії далеко не завжди дозволяє досягти цільових значень показників ліпідного обміну. Так, дослідження N.D. Wong [1], в якому аналізували дані 2018 пацієнтів із ЦД, показало, що лише 32,1% досягли цільових значень рівня ХС ЛПНЩ, що знижувало ризик кардіоваскулярних подій у цих хворих на 36%. Залишається незадоволеною потреба в зниженні резидуального ризику [2, 3], оскільки атерогенність визначається не лише рівнем ХС ЛПНЩ, мають значення і показники тригліцеридів (ТГ), ТГ-багатих ліпопротеїнів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), білкових складових, зміни яких є важливими компонентами діабетичної дисліпідемії.

Отже, недостатня ефективність стандартної терапії та розуміння патогенетичних шляхів реалізації негативного впливу ЦД на серцево-судинну патологію вимагають розробки нових терапевтичних стратегій для цих пацієнтів.

**Мета роботи** — вивчити динаміку показників ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ), на тлі застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) і сульфату цинку (Zn).

## Матеріали та методи

Обстежено 49 хворих із ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-ІМ. Загальну клінічну характеристику хворих наведено у **таблиці 1**. До контрольної групи (КГ), порівнянної за віковим і статевим складом, увійшли 30 практично здорових осіб.

Критеріями включення хворих у дослідження були: 1) наявність ЦД 2-го типу у стадії компенсації/субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) не-Q-ІМ в анамнезі; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність ЦД 1-го типу; 2) декомпенсований ЦД 2-го типу; 3) вроджені та набуті вади серця;

**Таблиця 1.** Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

<b>Вік, М±m років</b>		60,97±1,59
<b>Стать, n (%)</b>	<b>чоловіча</b>	31 (63,3)
	<b>жіноча</b>	18 (36,7)
<b>Давність ІМ, М±m років</b>		5,01±0,49
<b>Давність ЦД, М±m років</b>		8,96±0,61
<b>Супутня АГ 1-2-го ступеня, n (%)</b>		37 (75,5)
<b>Офісний САТ, М±m мм рт. ст.</b>		142,13±2,15
<b>Офісний ДАТ, М±m мм рт. ст.</b>		88,02±2,01

Примітка: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III-IV ФК; 7) захворювання печінки та/або нирок.

На момент обстеження хворі отримували базисну терапію: інгібітор АПФ, β-адреноблокатор, статин, антиагрегант, пероральну гіпоглікемічну терапію. До базисної терапії додавали АЛК 300 мг по 2 капс. 1 р./день і сульфат Zn 124 мг по 1 таб. 2 р./день (відповідає 90 мг іонів Zn). Тривалість лікування та спостереження хворих складала 4 місяці.

Впродовж періоду спостереження зафіксовано побічні ефекти у 5 пацієнтів: у 3 (5,6%) — у вигляді появи нудоти, в 1 (1,9%) — блювання, в 1 (1,9%) — болю в епігастральній ділянці, що вимагало відміни досліджуваних препаратів. Вказаних пацієнтів було виключено з дослідження, їх дані не аналізувались.

Усім включеним у дослідження хворим перед початком приймання АЛК із сульфатом Zn і по завершенні лікування визначали рівні загального холестерину (ЗХС), ТГ і ХС ЛПВЩ у сироватці венозної крові ферментативним колориметричним методом із використанням наборів реагентів Human (Німеччина) на біохімічному аналізаторі HUMALYZER2000 (Німеччина, 2000), результати виражали в ммоль/л. Рівень ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) обчислювали за формулою:  $ТГ \times 0,45$  (ммоль/л); ХС ЛПНЩ — за формулою Friedwald W.T.:  $ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ - ХС ЛПДНЩ$ . Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за загальноприйнятою формулою:  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ . Рівень ліпопротеїну (а) — ЛП (а), Апо А-1 та Апо В визначали методом імунотурбидиметрії з використанням тест-системи Roshe Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (Швейцарія). Одиниці для ЛП (а) — мг/дл, для Апо А-1 та Апо В — г/л. Забирання крові у пацієнтів здійснювали натще (щонайменше через 10 годин після останнього приймання їжі).

Результати оброблено за допомогою методів варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей середніх значень визначали за допомогою t-критерію Стюдента (р). Значення показників наведено у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  — середнє арифметичне,  $m$  — стандартна похибка. Різницю вважали значущою за  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз за вихідними даними по показниках ліпідного обміну обстежених з особами КГ показав вірогідно вищі рівні ЗХС ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,001$ ), КА ( $p < 0,001$ ), Апо В ( $p < 0,001$ ), співвідношення Апо В / Апо А-1 ( $p < 0,001$ ) і ЛП (а) у постінфарктних пацієнтів із ЦД 2-го типу. Нижчими були концентрація ХС ЛПВЩ ( $p < 0,001$ ) і білка Апо А-1 ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками практично здорових осіб (табл. 2).

Отже, дисліпопротеїнемія в обстежених характеризувалася зниженням вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ і його білка Апо А-1, помірною гіпертригліцеридемією, збільшенням рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та Апо В, що зумовило вищі значення ЗХС і збільшило КА та співвідношення Апо В / Апо А-1. Також характерною осо-

**Таблиця 2.** Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-ІМ, на тлі приймання АЛК із сульфатом Zn ( $M \pm m$ )

Показник	Час визначення	Обстежені хворі КГ (n=49)	КГ (n=30)
ЗХС, ммоль/л	1	5,76±0,25 <sup>#</sup>	4,44±0,12
	2	4,97±0,18**	
ТГ, ммоль/л	1	2,29±0,16 <sup>#</sup>	1,31±0,10
	2	1,87±0,13*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1	0,91±0,04 <sup>#</sup>	1,21±0,05
	2	0,93±0,03	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1	3,83±0,25 <sup>#</sup>	2,61±0,11
	2	3,15±0,17*	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1	1,03±0,07 <sup>#</sup>	0,59±0,04
	2	0,84±0,06*	
КА	1	5,55±0,42 <sup>#</sup>	2,70±0,17
	2	4,43±0,25*	
Апо А-1, г/л	1	1,24±0,03 <sup>#</sup>	1,60±0,07
	2	1,29±0,03	
Апо В, г/л	1	1,25±0,05 <sup>#</sup>	0,80±0,06
	2	1,09±0,04*	
Апо В / Апо А-1	1	1,03±0,05 <sup>#</sup>	0,51±0,06
	2	0,85±0,04**	
ЛП (а), мг/дл	1	31,12±5,04 <sup>#</sup>	14,50±2,31
	2	23,24±4,02	

Примітка: 1 — перед початком лікування; 2 — після 4 місяців лікування; \* —  $p < 0,05$  порівняно з вихідним показником; <sup>#</sup> —  $p < 0,001$  порівняно з показником КГ.

бливістю пацієнтів виявилась вдвічі вища концентрація ЛП (а).

Отримані дані збігаються із результатами багатьох досліджень, що вивчали різноманітні аспекти ліпідного обміну у пацієнтів із ЦД [4-8].

За результатами аналізу ліпидограм у хворих на ЦД 2-го типу з перенесеним не-Q-ІМ після 4-місячного застосування комплексу АЛК із сульфатом Zn виявлено зниження рівня ЗХС на 13,7% ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНЩ — на 17,8% ( $p < 0,05$ ), ТГ — на 18,3% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ — на 18,5% ( $p < 0,05$ ) та Апо В — на 12,8% ( $p < 0,05$ ), що зумовило зменшення КА на 20,2% ( $p < 0,05$ ) і співвідношення Апо В / Апо А-1 — на 17,5% ( $p < 0,01$ ). Крім цього, зафіксовано позитивну тенденцію до зниження рівня ЛП (а) —  $p < 0,2$  і тенденцію до підвищення концентрації Апо А-1 ( $p < 0,2$ ). У даному дослідженні не зафіксовано впливу комбінованого лікування на фракцію ХС ЛПВЩ.

Отже, приймання комплексу АЛК із сульфатом Zn у постінфарктних пацієнтів із ЦД 2-го типу зумовлює зменшення рівнів атерогенного ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ і білка Апо В, сприяючи зниженню вмісту ЗХС і КА та позитивно впливаючи на прогностично значуще співвідношення Апо В / Апо А-1.

Існуючу експериментальну та клінічну базу досліджень обмежено лише окремим застосуванням АЛК і препаратів Zn у лікуванні дисліпідемій, натомість ми провели аналіз цих праць. У низці досліджень впливу АЛК на показники ліпідного обміну виявлено подібну динаміку основних параметрів ліпидограми, а саме ЗХС, ХС ЛПНЩ [9-12] і ТГ [9, 11, 13, 14]. Деякі праці вказують на вірогідне зростання рівня ХС ЛПВЩ [11, 12] на тлі застосування АЛК.

Більшість із наведених досліджень були експериментальними з використанням АЛК на різних моделях тварин: з індукованою гіперхолестеринемією, атеросклерозом, ожирінням, ЦД. Обмеженими є дані щодо клінічного застосування АЛК у корекції дисліпідемії. У праці Zhang Y. [11] підвищення фракції ХС ЛПВЩ відбулося після 2-тижневого парентерального введення АЛК 13 пацієнтам із порушеною толерантністю до глюкози. Але ми досліджували дію АЛК у хворих із ЦД, аналізувалася більша вибірка пацієнтів, що могло позначитися на кінцевих результатах.

На противагу представленим даним, у дослідженні Koh E. [15] не було відзначено вірогідного впливу АЛК на дисліпідемію у хворих з ожирінням, які отримували препарат у дозі 1200-

1800 мг/добу протягом 20 тижнів, проте спостерігалось вірогідне зниження маси тіла у них. Лише в 27,9% випадків хворі у цьому дослідженні мали ЦД, а вихідна дисліпідемія реєструвалась лише у 21,3% випадків. Також не було зафіксовано позитивного впливу 8-тижневого застосування АЛК у дозі 600 мг/добу на показники ліпідного обміну у хворих на гемодіалізі [16], що може бути обумовлено дисметаболічними змінами на термінальній стадії ниркової патології з порушенням кліренсу АЛК.

Отже, існуюча база експериментального та клінічного досвіду застосування АЛК за різних патологій містить суперечливі дані, натомість у більшості випадків вказує на позитивний вплив препарату на параметри ліпідного обміну.

Клінічний досвід використання препаратів Zn є дещо більшим. Ми проаналізували лише дослідження, в яких використовували форму сульфату Zn. На жаль, низка праць не дають змоги оцінити ефект на ліпідний обмін саме Zn, оскільки в лікуванні використовувались вітамінно-мінеральні комплекси [17-19]. Цілком результати нашої роботи відповідають даним Afkhami-Ardecani M. [20], отриманим після застосування 660 мг сульфату Zn протягом 6 тижнів у 40 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які показали вірогідне зниження рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ і ТГ. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Al-Ashmony S.M.A. і співавт. [21], крім позитивної динаміки показників ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, спостерігалось значуще підвищення концентрації ХС ЛПВЩ у крові 30 хворих на ЦД 2-го типу з  $HbA_{1c} \geq 8\%$  після 8-тижневого застосування 40 мг сульфату Zn. Єдина праця щодо застосування сульфату Zn у пацієнтів з ІХС [22] показала вірогідне зниження рівнів ЗХС,  $\beta$ -ліпопротеїнів і підвищення  $\alpha$ -ліпопротеїнів без динаміки показника ТГ.

Деякі дослідження вказують на зміни окремих показників ліпідного обміну. Зокрема, у праці Partida-Hernandez G. [23] зафіксовано зменшення концентрації ЗХС, ТГ і зростання  $\alpha$ -ХС ЛПВЩ за відсутності змін ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД 2-го типу на тлі 12-тижневого приймання 100 мг сульфату Zn. Подібні результати отримано Khan M.I. [24] після застосування 50 мг Zn у хворих на ЦД із мікроальбумінурією, проте без динаміки рівня ЗХС.

Інші дані отримано в дослідженні Parham M. [25], в якому не зафіксовано вірогідних змін показників ліпідного обміну в 21 хворо-

го на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією після використання 30 мг сульфату Zn протягом 3 місяців. Аналіз когорти обстежених показав, що 50% мали тяжку форму ЦД та отримували інсулінотерапію, а вихідні показники ліпідограми майже не виходили за межі нормативних значень. Доза Zn, що використовувалась у дослідженні, була втричі нижчою, ніж у наших пацієнтів.

Незважаючи на деякі протиріччя у даних щодо клінічної ефективності сульфату Zn у лікуванні дисліпідемій, що може бути пов'язано з гетерогенністю досліджуваних груп, різними дозами та тривалістю терапії Zn, більшість наявних праць свідчать про його ефективність у корекції порушень ліпідного обміну.

Отже, дані світових досліджень здебільшого засвідчують позитивний вплив окремого застосування АЛК і сульфату Zn на показники ліпідного обміну у хворих на ЦД. У даній роботі показано, що додавання до базисної терапії хворих на ЦД 2-го типу з перенесеним не-Q-ІМ комбінації АЛК із сульфатом Zn дає можливість вплинути на ширший спектр ліпідних порушень, а саме на ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ та Апо В.

## Висновок

Комбіноване застосування АЛК і сульфату Zn протягом 4 місяців у постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу поліпшує показники ліпідного обміну, зменшуючи атерогенність крові.

## Список використаної літератури

1. Wong N.D., Zhao Y., Patel R., Patao Ch., Malik Sh., Bertoni A.G., Correa A., Folsom A.R., Kachroo S., Mukherjee J., Taylor H., Selvin E. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: A pooling project of the atherosclerosis risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study // *Diabetes Care*. – 2016. – 39, № 5. – P. 668-676.
2. Farnier M. Future lipid-altering therapeutic options targeting residual cardiovascular risk // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 65.
3. Warrach H.J., Wong N.D., Rana J.S. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 32.
4. Yanai H., Hirowatari Y., Ito K., Kurosawa H., Tada N., Yoshida H. Understanding of diabetic dyslipidemia by using the anion-exchange high performance liquid chromatography data // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 424-426.
5. Sprandel M.C., Hueb W.A., Seque A. et al. Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – 14:107. doi: 10.1186/s12933-015-0270-8.
6. Nadeem A., Mumtaz S., Naveed A.K. Pattern of dyslipidaemia and impact of increasing age and duration of type 2 diabetes mellitus on dyslipidaemia, insulin levels and insulin resistance // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 65, № 9. – P. 928-932.
7. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – P. 733-749.

8. Li D., Zhang Y., Liu Y., Sun R., Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients // *J. Nutr.* — 2015. — Vol. 145, № 4. — P. 742-748.
9. Morakinyo A.O., Awobajo F.O., Adegoke O.A. Effects of alpha lipoic acid on blood lipids, renal indices, antioxidant enzymes, insulin and glucose level in streptozotocin-diabetic rats // *Biology and Medicine.* — 2013. — Vol. 5. — P. 26-33.
10. Thirunavukkarasu V., Nandhini Anitha A.T., Anuradha C.V. Effect of alpha-lipoic acid on lipid profile in rats fed a high-fructose diet // *Exp. Diabetes Res.* — 2004. — Vol. 5. — P. 195-200.
11. Zhang Y., Han P., Wu N., He B., Lu Y., Li S., Liu Y., Zhao S., Liu L., Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring).* — 2011. — Vol. 19, № 8. — P. 1647-1653.
12. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M., Sharida F., Mohd T.H., Hasnah B., Nazmi H.M., Khairul O., Zanariyah A. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* — 2008. — Vol. 62, № 10. — P. 716-722.
13. Masharani U., Gjerde C., Evans J.L., Youngren J.F., Goldfine I.D. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2010. — Vol. 4, № 2. — P. 359-364.
14. Okanovic A., Prnjavorac B., Jusufovic E., Sejdinovic R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus // *Med. Glas (Zenica).* — 2015. — Vol. 12, № 2. — P. 122-127.
15. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A., Kim E.H., Cho E.H., Jeong E., Kim D.W., Kim M.S., Park J.Y., Park K.G., Lee H.J., Lee I.K., Lim S., Jang H.C., Lee K.H., Lee K.U. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // *Am. J. Med.* — 2011. — Vol. 124, № 1. — P. 1-8.
16. Khabbazi T., Mahdavi R., Safa J., Pour-Abdollahi P. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammation, oxidative stress, and serum lipid profile levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis // *J. Ren. Nutr.* — 2012. — Vol. 22, № 2. — P. 244-250.
17. Farvid M.S., Jalali M., Siassi F., Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28, № 10. — P. 2458-2464.
18. Gunasekara P., Hettiarachchi M., Liyanage C., Lekamwasam S. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* — 2011. — Vol. 4. — P. 53-60.
19. Kadhim H.M., Ismail S.H., Hussein K.I., Bakir I.H., Sahib A.S., Khalaf B.H., Hussain S.A. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin // *J. Pineal Res.* — 2006. — Vol. 41, № 2. — P. 189-193.
20. Afkhami-Ardeciani M., Karimi M., Mohammadi S.M., Nourani F. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients // *Pak. J. Nutr.* — 2008. — Vol. 7, № 4. — P. 550-553.
21. El-Ashmony S.M.A., Morsi H.K., Abdelhafez A.M. Effect of zinc supplementation on glycemic control, lipid profile, and renal functions in patients with type II diabetes: A single blinded, randomized, placebo-controlled, trial // *J. Biol., Agricult. Healthcare.* — 2012. — Vol. 2, № 6. — P. 33-41.
22. Shah D.R., Singh P.P., Gupta R.C., Bhandari T.K. Effect of oral zinc sulphate on serum lipids and lipoproteins in human subjects // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 32, № 1. — P. 47-50.
23. Partida-Hernandez G., Arreola F., Fenton B., Cabeza M., Román-Ramos R., Revilla-Monsalve M.C. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients // *Biomed. Pharmacother.* — 2006. — Vol. 60, № 4. — P. 161-168.
24. Khan M.I., Siddique K.U., Ashfaq F., Ali W., Reddy H.D., Mishra A. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 4. — P. 336-340.
25. Parham M., Amini M., Aminorroaya A., Heidarian E. Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: a double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial // *Rev. Diabet. Stud.* — 2008. — Vol. 5, № 2. — P. 102-109.

(Надійшла до редакції 28.07.2016)

## Эффективность применения комплекса альфа-липоевой кислоты и сульфата цинка как дополнительного средства в коррекции дислипотеинемии у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2-го типа

Н.В. Алтунина, В.Г. Лизогуб, А.Н. Бондарчук

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

**Резюме. Цель работы** — изучить динамику показателей липидного обмена у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, которые перенесли не-Q-инфаркт миокарда (не-Q-ИМ), на фоне применения препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) и сульфата цинка (Zn). **Материалы и методы.** Исследованы показатели липидного обмена у 49 постинфарктных больных СД 2-го типа и их динамика под влиянием 4-месячного комбинированного приема АЛК с сульфатом Zn. **Результаты.** На фоне лечения выявлено снижение уровней ОХС ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПОНП ( $p < 0,05$ ) и Апо В ( $p < 0,05$ ), что обусловило уменьшение КА ( $p < 0,05$ ) и соотношения Апо В / Апо А-1 ( $p < 0,01$ ). Зафиксирована позитивная тенденция к снижению уровня ЛП (а) —  $p < 0,2$  и тенденция к повышению концентрации Апо А-1 ( $p < 0,2$ ). **Вывод.** Четырехмесячный прием комплекса АЛК с сульфатом Zn у пациентов с СД 2-го типа, которые перенесли не-Q-инфаркт миокарда, обуславливает уменьшение уровней атерогенного ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПОНП и белка Апо В, способствуя снижению уровня ОХС и КА, и позитивно влияет на прогностически значимое соотношение Апо В / Апо А-1.

**Ключевые слова:** липидный обмен, сахарный диабет 2-го типа, не-Q-инфаркт миокарда, альфа-липоевая кислота, сульфат цинка.

## The efficacy of using the complex of alpha-lipoic acid and zinc sulfate in the correction of dyslipoproteinemia in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus

N.V. Altunina, V.G. Lizogub, A.N. Bondarchuk

O.O. Bogomolets National Medical University

**Abstract. Aim** of the work is to study the dynamics of the lipid metabolism indices in patients with type 2 diabetes mellitus who had non Q myocardial infarction against a background of using the drugs of alpha-lipoic acid and zinc sulfate. **Materials and methods.** The indices of lipid metabolism and their dynamics of 49 postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus under the effect of 4-month combined treatment with alfa-lipoic acid and zinc sulfate were studied. **Results.** A decreased levels of T-Chol ( $p < 0,01$ ), LDL-Chol ( $p < 0,05$ ), TG ( $p < 0,05$ ), VLDL-Chol ( $p < 0,05$ ) and Apo B ( $p < 0,05$ ), which caused a decrease in CA ( $p < 0,05$ ) and the ratio of Apo B / Apo A-1 ( $p < 0,01$ ) were revealed against a background of the treatment. A positive tendencies to decrease in the LP (a) level —  $p < 0,2$  and to increased Apo A-1 concentration ( $p < 0,2$ ) were fixed. **Conclusion.** The 4-month use of alpha-lipoic acid and zinc sulfate in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, who had non Q myocardial infarction, causes a decrease in the levels of atherogenic LDL-Chol, TG, VLDL-Chol and Apo B protein, contributing to the reduction of T-Chol and CA, and positively influencing on the prognostic significant ratio of Apo B / Apo A-1.

**Keywords:** lipid metabolism, type 2 diabetes mellitus, non Q myocardial infarction, alpha-lipoic acid, zinc sulfate.

# Значение гипергликемии в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов

Л.В. Журавлёва,  
Н.А. Лопина

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме. Цель исследования** — оценить взаимосвязь показателей углеводного обмена (гликемии и гликированного гемоглобина) с наличием и выраженностью поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и без него, а также их значение в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов. **Материалы и методы.** Обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил  $59,6 \pm 9,11$  года. С учетом наличия СД2 больных ИБС разделили на 2 группы: 1-я ( $n=70$ ) — с СД2, 2-я ( $n=61$ ) — без него. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводили коронарографию, а также оценивали гликемию глюкозооксидазным методом и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) хроматографическим методом. **Результаты.** Установлены средние положительные корреляционные связи между длительностью СД и количеством атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах ( $r=0,5$ ;  $p<0,00001$ ), количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,5$ ;  $p<0,000001$ ), слабые — между длительностью СД и количеством пораженных сегментов коронарных артерий ( $r=0,45$ ;  $p=0,00001$ ), количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов ( $r=0,32$ ;  $p=0,0073$ ). Также установлены слабые положительные корреляционные связи между гликемией и количеством атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ), количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ). Между уровнем HbA1c выявлена средней силы положительная корреляционная связь с количеством атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах ( $r=0,68$ ;  $p<0,000001$ ) и сильная — с количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ). **Выводы.** Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза нарушений углеводного обмена. Определение показателя долгосрочной компенсации СД2 — HbA1c имеет важное значение как в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и в диагностике гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

**Ключевые слова:** гликемия, гликированный гемоглобин, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

По данным Европейского общества кардиологов, сердечно-сосудистая смертность максимальна в странах Восточной Европы, к ко-

торым принадлежит и Украина [1]. В 2013 г. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составили более 64% причин смерти в Украине, причем в подавляющем большинстве основной их патогенеза являлось атеросклеротическое поражение сосудов, что приводило к возник-

\* Адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна.  
E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

© Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

новению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения среди взрослых на ИБС приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных — 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [1]. Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн и к 2035 году составит 592 млн [8, 14, 15]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается у более половины больных СД2, а по данным некоторых авторов, ее распространенность достигает 90-100% [5, 14, 15]. Такие больные составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска, ведь причиной смерти в 75% случаев в данной группе являются ССЗ. Распространенность ИБС среди больных СД2 достигает 50-60%, а атеросклеротические изменения сосудов у них возникают на 8-10 лет раньше, чем в общей популяции. Ранняя инвалидизация и высокая смертность вследствие развития кардиоваскулярных осложнений позволяют рассматривать СД2 как ССЗ [5, 14]. СД2 характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие наличия у этих больных диабетической дислипидемии, гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса [3, 5, 13-15]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Гипергликемия при СД является пусковым механизмом активации различных механизмов, которые приводят к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклеротических изменений. Это, с одной стороны, образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Гликирование белков — это процесс взаимодействия глюкозы с аминокетонами с образованием веществ, которые, вступая в химические реакции, образуют необратимые соединения. Количество КПГ прямо пропорционально уровню глюкозы в крови, и даже умеренное повышение гликемии (7-8 ммоль/л) приводит к достоверному

их увеличению. КПГ соединяются со специфическими рецепторами и участвуют в формировании ряда патологических процессов. Данные соединения взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к ее утолщению и нарушению функции (снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению ответа на действие оксида азота — NO). Накапливаясь в тканях, КПГ приводят к образованию свободных радикалов кислорода и увеличивают окислительный стресс. КПГ в плазме способствуют формированию окисленных ЛПНП, которые проходят в субэндотелий и участвуют в атерогенезе. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению количества тромбомодулина, а также активирует рецепторы интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [10, 13]. С другой стороны, на фоне гипергликемии происходит активация полиолового пути окисления глюкозы под воздействием фермента альдозоредуктазы. В норме этот фермент инактивирует токсические альдегиды алкоголя. У пациентов без диабета метаболизм глюкозы по этому пути минимален, но при повышении содержания глюкозы в крови происходит активация этого пути. В результате глюкоза под воздействием альдозоредуктазы превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH. NADPH — коэнзим, который играет важную роль в регенерации антиоксидантных молекул (глутатиона, токоферола) и, кроме того, является необходимым компонентом NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза NO. Следовательно, в условиях истощения NADPH происходят ослабление антиоксидантной защиты, усиленное образование свободных радикалов и уменьшение образования одного из главных компонентов эндотелия — NO. Сорбитол, в свою очередь, медленно метаболизируется, накапливается в клетке, что приводит к дисбалансу в клеточном гомеостазе. Также при гипергликемии происходит повышенное включение глюкозы в гексозаминный путь, в результате чего увеличивается транскрипция генов воспалительных цитокинов, что также вносит свой вклад в формирование сосудистого воспаления и проатерогенного состояния [9, 10, 13].

Актуальним остается изучение взаимосвязи показателей углеводного обмена с показателями сосудистого ремоделирования, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД2, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [12, 14, 15]. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [11].

Однако в настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость показателей углеводного обмена в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД2, так и без него. Отсутствуют целенаправленные исследования, которые изучали бы взаимосвязь показателей углеводного обмена с поражением коронарных артерий (КА).

**Цель работы** — оценить взаимосвязь показателей углеводного обмена — гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) — с наличием и степенью поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с СД2 и без него, а также их значение в прогнозировании и диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

## Материалы и методы

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследованы 131 пациент (89 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил  $59,6 \pm 9,11$  года.

В контрольную группу, сравнимую по половому и возрастному составу, вошли 20 практически здоровых добровольцев.

Верификацию диагноза «ИБС, стабильная стенокардия напряжения» проводили на основании результатов клинико-anamnestического и инструментального обследований путем проведения коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторинга ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины, Рабочей группой по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС (2008) [6, 7].

Диагноз СД — согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [5, 8, 14, 15]. Верификация диагноза СД2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (гликемического профиля и уровня гликированного гемоглобина). Проводили определение глюкозы натощак и гликемического профиля автоматическим анализатором Chem Well. Глюкозу в крови определяли глюкозооксидазным методом. Как информативный метод характеристики долгосрочного гликемического контроля использовали определение HbA1c хроматографическим методом.

Всем пациентам проводили коронарографию правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

С учетом наличия СД2 больных ИБС разделили на 2 группы: 1-я (n=70) — с СД2, 2-я (n=61) — без него.

Для оценки гемодинамической значимости поражения коронарного русла ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70% — гемодинамически значимыми [6]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует; описываются как гемодинамически значимые поражения КА как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация в целом достаточно условна, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании характеристики фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve, FFR — отношение давления дистальнее стеноза к давлению проксимальнее стеноза) в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике большинства кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в данном исследовании за единственно возможную и выполнимую [6, 7].

Пациентов 1-й и 2-й групп, в свою очередь, разделили на подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов КА: подгруппы 1а и 2а — стенозы КА менее 70%, 1б и 2б — стенозы КА более 70%. Кроме того, в зависимости от наличия диф-

фузного поражения коронарных сосудов пациентов обеих групп разделили на подгруппы: 1в и 2в — пациенты с диффузным поражением КА, 1г и 2г — без диффузного поражения КА. Диффузный характер поражения КА подразумевал многососудистое поражение с много-сегментным поражением артерий (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов

В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения КА	
1-я группа (n=70)			
стенозы КА <70%	стенозы КА ≥70%	есть	нет
1а (n=19) 27%	1б (n=51) 73%	1в (n=42) 60%	1г (n=28) 40%
2-я группа (n=61)			
стенозы КА <70%	стенозы КА ≥70%	есть	нет
2а (n=15) 24,6%	2б (n=46) 75,4%	2в (n=8) 13,1%	2г (n=53) 86,9%

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Excel 2010. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критериев Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения использовали методы параметрической статистики, при ненормальном распределении — непараметрической. Оценку достоверности различий при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, ненормальном — U-критерия Манна-Уитни. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу. Оценку корреляций проводили по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r).

Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применяли ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC — Area Under Curve). Модель считалась адекватной для площади под кривой более 0,5

при значении  $p < 0,05$ . Значения AUC 0,5-0,6 свидетельствовали о низкой прогностической значимости метода, 0,6-0,7 — о средней, 0,7-0,8 — о хорошей, более 0,8 — о высокой прогностической значимости метода диагностики [4].

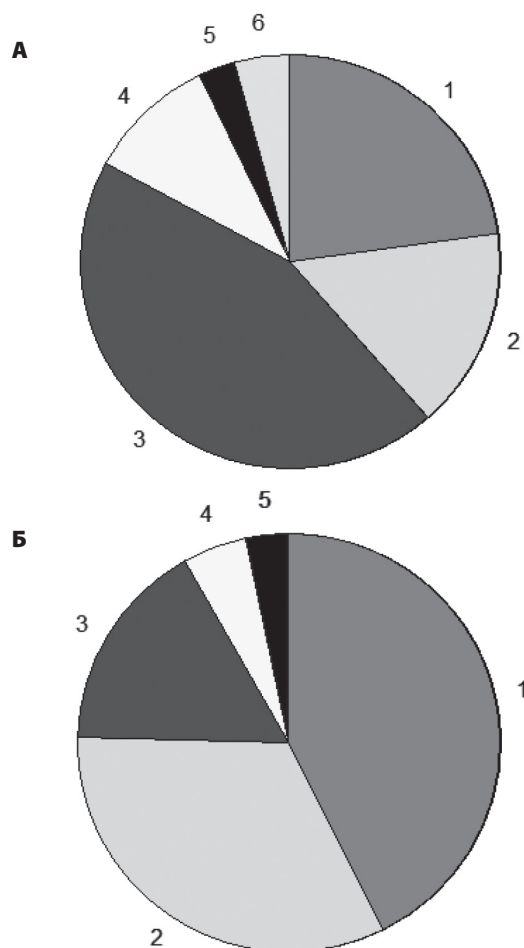
## Результаты и обсуждение

Оценку длительности ИБС, СД2 проводили от первого задокументированного обращения за медицинской помощью по поводу ИБС или СД2, даты впервые установленного диагноза по той или иной патологии. Однако необходимо понимать, что у пациентов 1-й группы говорить о длительности ИБС и СД2 не вполне корректно, так как ИБС часто имеет бессимптомное течение или атипичную симптоматику, а диагноз СД2 впервые выявляется тогда, когда уже имеется поражение КА многососудистого диффузного характера. В данном исследовании средняя длительность СД2 составила  $4,85 \pm 6,00$  года, мода — 0 лет (то есть впервые выявленный СД), медиана — 2,5 года. Среди пациентов 1-й группы диагноз впервые выявленного СД2 был выставлен в 31,4% случаев (n=22). У 8 из них был выявлен многососудистый диффузный характер поражения КА. Большинство пациентов 1-й группы (n=36) принимали пероральные сахароснижающие препараты, 17,1% (n=12) находились на инсулинотерапии. СД2 легкой формы был диагностирован в 4,3% случаев (n=3), средней тяжести — в 51,4% (n=36) и тяжелый — в 12,9% (n=9).

При оценке поражения коронарных сосудов у больных ИБС было выявлено, что среди пациентов 2-й группы преобладали лица с однососудистым поражением (n<sub>2</sub>=26; 42,62%), а среди пациентов 1-й группы однососудистое поражение регистрировалось достоверно реже (n<sub>1</sub>=16; 22,86%;  $p=0,016$ ). Также среди пациентов 2-й группы достоверно чаще выявлялось двухсосудистое поражение коронарного русла (n<sub>2</sub>=20; 32,79%), а среди пациентов 1-й группы двухсосудистое поражение регистрировалось достоверно реже (n<sub>1</sub>=11; 15,71%;  $p=0,025$ ). У пациентов 1-й группы выявлено достоверно более частое многососудистое поражение коронарного русла. Среди пациентов 1-й группы достоверно чаще встречалось трехсосудистое поражение КА (n<sub>1</sub>=31; 44,28%) в сравнении

с пациентами 2-й группы ( $n_2=10$ ; 16,39%), что подтверждает более неблагоприятное течение атеросклеротического процесса у данной группы лиц ( $p=0,0008$ ). Кроме того, у пациентов 1-й группы чаще встречалось четырех- ( $n_1=7$ ; 10% vs  $n_2=3$ ; 4,92%), пяти- ( $n_1=2$ ; 2,86% vs  $n_2=2$ ; 3,28%), шестисосудистое ( $n_1=3$ ; 4,29% vs  $n_2=0$ ; 0%) поражения КА, однако с учетом небольшого количества наблюдений недостоверно в сравнении со 2-й группой (рис. 1). Однако при оценке данных показателей у лиц с ИБС в зависимости от наличия СД2 на большей выборке в общей популяции ожидаемая достоверность данных может быть более высокой [2].

У пациентов 1-й группы среднее количество пораженных сосудов, среднее количество бляшек и среднее количество пораженных сегментов на 1 пациента были достоверно выше, чем во второй группе ( $2,67 \pm 1,25$  vs  $1,93 \pm 1,05$ ;  $p=0,0004$ ;  $4,06 \pm 2,77$  vs  $2,16 \pm 1,42$ ;  $p=0,00001$



**Рис. 1.** Распределение больных ИБС в зависимости от количества пораженных сосудов: А — 1-я группа, Б — 2-я группа; 1-6 — количество пораженных сосудов.

и  $3,48 \pm 2,08$  vs  $2,20 \pm 1,34$ ;  $p=0,0001$  соответственно).

Проанализированы взаимосвязи длительности СД с характером атеросклеротического поражения сосудов. Установлены средней силы положительные корреляционные связи между длительностью СД и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ( $r=0,5$ ;  $p<0,00001$ ), количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,5$ ;  $p<0,000001$ ), слабые — с количеством пораженных сегментов коронарных артерий ( $r=0,45$ ;  $p=0,00001$ ), количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов ( $r=0,32$ ;  $p=0,0073$ ). Также установлена слабая положительная корреляционная связь между гликемией и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ), количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ). Уровень HbA1c был связан положительной корреляционной связью средней силы с количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ( $r=0,68$ ;  $p<0,000001$ ), сильной — с количеством пораженных коронарных сосудов ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ) и количеством пораженных сегментов КА ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ) (табл. 2).

Результаты оценки чувствительности и специфичности определения гликемии в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа продемонстрировали, что информативность

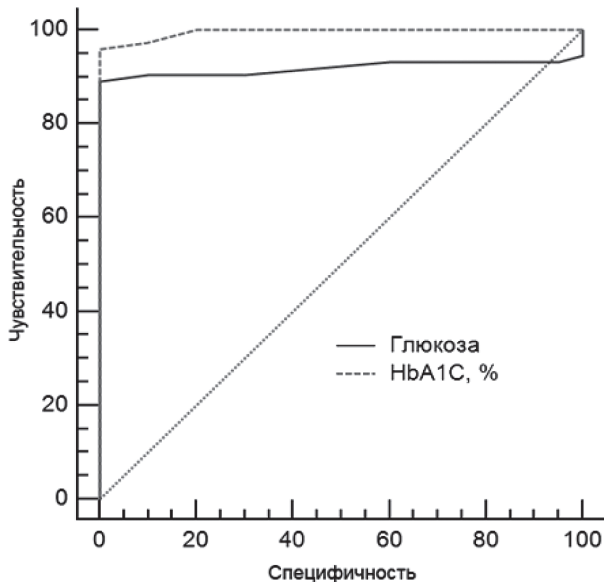
**Таблица 2.** Корреляционные взаимосвязи между выраженностью поражения коронарных артерий и показателями углеводного обмена у обследованных (r, p)

Критерий	Длительность СД	Гликемия	HbA1c
Количество атеросклеротических бляшек коронарных сосудов	0,5 <0,00001	0,28 0,001	0,68 <0,000001
Количество пораженных сосудов	0,51 <0,000001	0,27 =0,002	0,70 <0,000001
Количество пораженных сегментов КА	0,45 =0,00001	0,27 =0,002	0,70 <0,000001
Количество гемодинамически незначимых стенозов КА	0,18 >0,05	0,02 >0,05	0,02 >0,05
Количество гемодинамически значимых стенозов КА	0,32 $p=0,0073$	0,06 >0,05	0,009 >0,05

в отношении коронарного атеросклероза имеет показатель  $>5,4$  ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 70,8% и 100% соответственно, AUC –  $0,920 \pm 0,0302$  (95% доверительный интервал: 0,7845 до 0,966;  $p < 0,0001$ ); для HbA1c: информативный показатель  $>4,9\%$ , чувствительность и специфичность метода высоки и составляют 96% и 100% соответственно, AUC –  $0,995 \pm 0,00378$  (95% доверительный интервал: 0,952 до 1,000;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2, табл. 3).

При сравнении AUC ROC-кривых гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов выявлена достоверная разница –  $0,0753 \pm 0,0305$  (95% доверительный интервал: 0,0156-0,135;  $p = 0,0134$ ).

Также оценивали диагностическое значение определения гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования выраженности поражения КА: наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения коронарных артерий.



**Рис. 2.** Чувствительность и специфичность определения гликемии и уровня HbA1c для выявления пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

**Таблица 3.** Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов

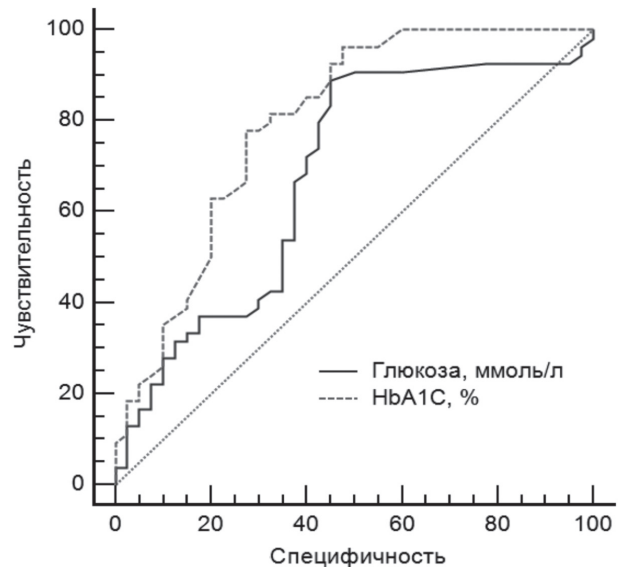
Показатель	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,920	0,0302	0,7845-0,966
HbA1c	0,995*	0,00378	0,953-1,000

Примечание: \*  $p = 0,0134$ .

Информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для показателя гликемии  $>5,63$  ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 59,8% и 66,0% соответственно, AUC –  $0,679 \pm 0,0585$  (95% доверительный интервал: 0,575-0,772;  $p = 0,0812$ ) для HbA1c: информативный показатель  $>6,4\%$ , чувствительность и специфичность метода – 78,2% и 72,5% соответственно, AUC –  $0,797 \pm 0,0487$  (95% доверительный интервал: 0,701-0,873;  $p < 0,0001$ ) (рис. 3, табл. 4).

При сравнении AUC ROC-кривых гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА выявлена достоверная разница –  $0,117 \pm 0,0533$  (95% доверительный интервал: 0,0129-0,222;  $p = 0,0277$ ).

Прогностическая ценность определения гликемии для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для показателя  $>6,2$  ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 59,2%



**Рис. 3.** Чувствительность и специфичность определения гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА.

**Таблица 4.** Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий

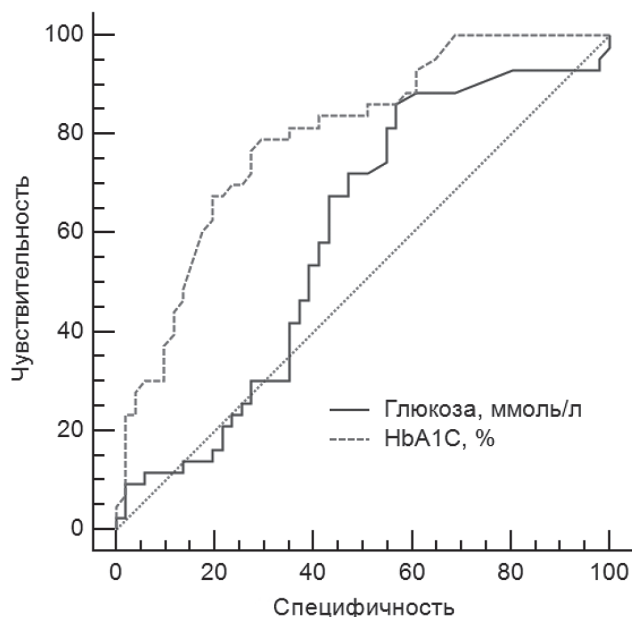
Показатель	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,679	0,0585	0,575-0,772
HbA1c	0,797*	0,0487	0,701-0,873

Примечание: \*  $p = 0,0277$ .

и 75,2% соответственно, AUC —  $0,594 \pm 0,0599$  (95% доверительный интервал: 0,488-0,694;  $p=0,0005$ ); для HbA1c — информативный показатель  $>6,7\%$ , чувствительность и специфичность метода — 79,5% и 70,6% соответственно, AUC —  $0,793 \pm 0,0460$  (95% доверительный интервал: 0,697-0,870;  $p<0,0001$ ) (рис. 4, табл. 5).

При сравнении AUC ROC-кривых глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов выявлена достоверная разница —  $0,199 \pm 0,0562$  (95% доверительный интервал: 0,0892-0,309;  $p=0,0004$ ).

По данным проведенного исследования, состояние компенсации СД2, его длительность неблагоприятно влияют на развитие и прогрессирование атеросклероза КА. Результаты сравнения AUC ROC-кривых гликемии и уровня HbA1c продемонстрировали преимущество оценки долгосрочной компенсации СД в сравнении с показателем краткосрочной



**Рис. 4.** Чувствительность и специфичность определения гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия диффузного поражения КА.

**Таблица 5.** Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) гликемии и уровня HbA1c для прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных артерий

Показатель	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,594	0,0599	0,488-0,694
HbA1c	0,793*	0,0460	0,697-0,870

Примечание: \*  $p=0,0004$ .

компенсации СД в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

Однако необходимо учитывать, что в исследовании не принимали участие пациенты с СД2 и интактными КА, что, возможно, повлияло на результаты. В данном исследовании часто СД2 диагностировался впервые при обращении пациента в кардиологический стационар по поводу симптомных гемодинамически значимых стенозов КА. Проведение же коронарографий целенаправленно асимптомным, малосимптомным пациентам старше определенного возраста, как с метаболическими нарушениями, так и без них, очень высокочастотное и не всегда экономически целесообразно. Поэтому проведение инвазивных методик у малосимптомных пациентов не оправдано, и лица с интактными КА, но уже имеющимися предпосылками для развития или с дисфункцией эндотелия остаются вне поля зрения кардиолога в условиях реальной клинической практики. Безусловно, для уточнения диагностической значимости показателей углеводного обмена в прогнозировании наличия и выраженности поражения КА необходимо дальнейшее проведение целенаправленных исследований, в том числе и у лиц с СД2 с интактными КА.

Выявленные тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с СД2 необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий у данной группы лиц. Определение показателя долгосрочной компенсации СД 2-го типа имеет важное значение в прогнозировании наличия как атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

## Выводы

1. Среди больных ИБС с СД2 достоверно чаще встречалось поражение трех и более КА, у пациентов с ИБС без СД2 достоверно чаще регистрировалось атеросклеротическое поражение одной или двух КА.

2. У пациентов с ИБС и СД2 регистрировались более выраженные поражения коронарных сосудов — средние показатели количества бляшек на одного пациента, пораженных сегментов на пациента, гемодинамически значимых стенозов были достоверно выше, чем у лиц без СД.
3. Установлены средней силы положительные корреляционные связи между длительностью СД2 и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, пораженных коронарных сосудов, пораженных сегментов КА, гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов. Также установлены взаимосвязи между гликемией и уровнем HbA1c и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, пораженных коронарных сосудов, пораженных сегментов КА.
4. Наибольшую диагностическую значимость для прогнозирования наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов имеет определение уровня HbA1c.

### Список использованной литературы

1. Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леоніць С.І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17, № 3 (67). — Ч. 2. — С. 100-103. (Biduchak A.S., Shkrobanets' I.D., Leonets' S.I. Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine and in Chernivtsi region // Bukovyns'kyu medychny visnyk. — 2013. — Vol. 17, № 3 (67). — Part 2. — P. 100-103).
2. Журавльова Л.В., Лопіна Н.А. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа // Ліки України. — 2016. — № 4 (200). — С. 32-37. (Zhuravleva L.V., Lopina N.A. Analysis of data for atherosclerotic lesions of the coronary arteries in patients with ischemic heart disease depending on the presence of type 2 diabetes // Liky Ukrainy. — 2016. — № 4 (200). — P. 32-37).
3. Лопіна Н.А. Влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на выраженность поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа // Український терапевтичний журнал. — 2016. — № 2 — С. 86-96. (Lopina N.A. The impact of modifiable and nonmodifiable risk factors on the severity of coronary lesions in patients with ischemic heart disease based on the presence of type 2 diabetes // Ukrainys'kyu terapevtychny zhurnal. — 2016. — № 2. — P. 86-96).
4. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук Б.О., Лехан В.М., Огнев В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. / За ред. В.Ф. Москаленка. Біостатистика. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с. (Moskalenko V.F., Hul'chiiy O.P., Holubchikov M.V., Lyedoshchuk B.O., Lyekhan V.M., Ohnyev V.A., Lytvynova L.O., Maksymenko O.P., Tonkovyd O.B. / V.F. Moskalenko (ed.). Biostatystyka. — K.: Knyha plus, 2009. — 184 p.).
5. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 3 (107). — С. 6-70. (Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. EASD / ESC // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. — 2014. — № 3 (107). — P. 6-70).
6. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — 2016. — К., 177 с. (Stable ischemic heart disease: adapted clinical guidelines based on evidences. — 2016. — K., 177 p.).
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016. — 61 с. (Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: Stable ischemic heart disease / Nakaz MOZ Ukrainy № 152 vid 02.03.2016. — 61 p.).
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу / Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. — 115 с. (Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: type 2 diabetes / Hakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012. — 115 p.).
9. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis // Cell metabolism. — 2011. — Vol. 14, № 5. — P. 575-585.
10. Chait A., Bornfeldt K.E. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? // J. Lipid Research. — 2009. — Vol. 50. — P. 335-339.
11. Huang Y., Cai X., Chen P., Mai W., Tang H., Huang Y., Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis // Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. — 2014. — Vol. 46, № 8. — P. 684-692.
12. McAlpine C.S., Bowes A.J., Werstuck G.H. Diabetes, hyperglycemia and accelerated atherosclerosis: evidence supporting a role for endoplasmic reticulum (ER) stress signaling // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. — 2010. — Vol. 10, Suppl. 2. — P. 151-157.
13. Milicevic Z., Milicevic Z., Raz I., Beattie S.D., Campaigne B.N., Sarwat S., Gromniak E., Kowalska I., Galic E., Tan M., Hanefeld M. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2 — P. 155-160.
14. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal. — 2013. — Vol. 34, № 39. — P. 30-35.
15. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — P. 1-109.

(Надійшла до редакції 26.07.2016)

### Значення гіперглікемії в розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин

Л.В. Журавльова, Л.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

**Резюме. Мета дослідження** — оцінити взаємозв'язок показників вуглеводного обміну (глікемії та глікованого гемоглобіну) з наявністю та ступенем ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і без нього, а також їх значення в діагностиці атеросклеротичного ураження коронарних судин. **Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінки), середній вік яких склав 59,6±9,11 року. Залежно від наявності ЦД2 хворих на ІХС розподілили на 2 групи: 1-а (n=70) — із ЦД2, 2-а (n=61) — без нього. Усім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводили коронарографію, а також оцінювали глікемію глюкозоок-

## Оригінальні дослідження

сидазним методом і рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) хроматографічним методом. **Результати.** Встановлено середні позитивні кореляційні зв'язки між тривалістю ЦД2 і кількістю атеросклеротичних бляшок у коронарних судинах ( $r=0,5$ ;  $p<0,00001$ ), кількістю уражених коронарних судин ( $r=0,5$ ;  $p<0,000001$ ), слабкі — між тривалістю ЦД і кількістю уражених сегментів коронарних артерій ( $r=0,45$ ;  $p=0,00001$ ), кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин ( $r=0,32$ ;  $p=0,0073$ ). Також встановлено слабкі позитивні зв'язки між глікемією та кількістю атеросклеротичних бляшок у коронарних судинах ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ), кількістю уражених коронарних судин ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ), кількістю уражених сегментів коронарних артерій ( $r=0,27$ ;  $p=0,002$ ). Між рівнем HbA1c встановлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок із кількістю атеросклеротичних бляшок у коронарних судинах ( $r=0,68$ ;  $p<0,000001$ ), сильний — із кількістю уражених коронарних судин ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ), кількістю уражених сегментів коронарних артерій ( $r=0,70$ ;  $p<0,000001$ ). **Висновки.** Отримані під час дослідження результати демонструють несприятливий вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу порушень вуглеводного обміну. Визначення показника тривалої компенсації ЦД2 — HbA1c має важливе значення як у прогнозуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і в діагностиці гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій, дифузного ураження коронарного русла.

**Ключові слова:** глікемія, глікований гемоглобін, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу.

## Significance hyperglycemia in the development and progression of coronary atherosclerotic lesions

L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Kharkiv National Medical University

**Abstract. The purpose of research** — to evaluate the relationship of carbohydrate metabolism (glucose serum and glycosylated hemoglobin) with the presence and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease

(CHD) and diabetes mellitus (DM) type 2 and without it, and their importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels. **Materials and methods.** 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of  $59.6 \pm 9.11$  years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group ( $n=70$ ) — patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group ( $n=61$ ) — patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of blood glucose by oxidase method and glycosylated hemoglobin (HbA1c) by chromatographic method. **Results.** The study demonstrated the positive correlation between the experience of diabetes and the number of atherosclerotic plaques of coronary vessels ( $r=0.5$ ;  $p<0.00001$ ), the number of diseased coronary vessels ( $r=0.5$ ;  $p<0.000001$ ), weak between diabetes experience and the number of diseased coronary artery segments ( $r=0.45$ ;  $p=0.00001$ ), number of hemodynamically significant coronary stenoses ( $r=0.32$ ;  $p=0.0073$ ). It was also established the presence of a weak positive correlation between serum levels of glucose and the amount of coronary atherosclerotic plaques ( $r=0.28$ ;  $p=0.001$ ), the amount of diseased coronary vessels ( $r=0.27$ ;  $p=0.002$ ), the number of affected segments coronary artery ( $r=0.27$ ;  $p=0.002$ ). The glycosylated hemoglobin was associated average positive correlation with the number of atherosclerotic lesions of the coronary vessels ( $r=0.68$ ;  $p<0.000001$ ), strong — with the number of diseased coronary vessels ( $r=0.70$ ;  $p<0.000001$ ), the number of affected segments of the coronary arteries ( $r=0.70$ ;  $p<0.000001$ ). **Conclusions.** The findings of the study results demonstrate an adverse effect disorders of carbohydrate metabolism on the development and progression of atherosclerosis. Determination of long-term compensation marker of diabetes type 2 — HbA1c is important both in predicting of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the diagnostic of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

**Keywords:** serum glucose, glycated hemoglobin, coronary heart disease, diabetes mellitus type 2.

# Стан органів статеві системи самців щурів після застосування монодисперсного колоїдного розчину наночастинок золота

О.А. Фалюш,  
О.В. Сачинська,  
Л.І. Полякова,  
І.Г. Перчик,  
О.Г. Резніков

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

**Резюме. Мета.** Дослідити вплив монодисперсного колоїдного розчину наночастинок золота розміром 20 нм на органи статеві системи статевозрілих і кастрованих стимульованих тестостерону пропіонатом кастрованих статево незрілих самців щурів. **Матеріали та методи.** Розчин НЧЗ вводили внутрішньоочеревинно або підшкірно у дозах 0,3 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла (за металом) протягом 6 або 14 днів. Досліджували масу органів, їхню гістологічну будову та вміст нуклеїнових кислот. **Результати.** Досліджуваний препарат не справляв впливу на масу та гістологічну будову гонад, масу епідидимісів, коагулюючої залози та сім'яних пухирців. Виявлено виражений запальний процес у вентральній частці передміхурової залози статевозрілих тварин. Маса вентральної частки передміхурової залози, коагулюючої залози та сім'яних пухирців і вміст нуклеїнових кислот у вентральній простаті кастрованих статево незрілих щурів на тлі замісної гормональної терапії не змінювалися після застосування наночастинок золота. У вентральній простаті виявлено повнокров'я судин і помірну інфільтрацію лейкоцитами.

**Висновки.** Колоїдний розчин наночастинок золота розміром 20 нм викликає запальну реакцію у вентральній частці простати щурів із відсутністю змін в інших додаткових статевих залозах і гонадах.

**Ключові слова:** наночастинки золота, сім'яники, передміхурова залоза, щури.

Нині значна увага приділяється перспективам розвитку нанотехнологій — науці, яка включає в себе візуалізацію, вимірювання, моделювання та маніпулювання матерією на нанорівні, тобто технологій, спрямованих на отримання та використання наноматеріалів [1-3].

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.А. Фалюш, О.В. Сачинська, Л.І. Полякова, І.Г. Перчик, О.Г. Резніков

Наноматеріали знайшли застосування й у медицині (наномедицина). Вони широко використовуються як складові біосенсорів, біомаркери, системи доставки лікарських засобів тощо [4-6]. Через свій невеликий розмір, структуру та велику площу поверхні нанорозмірні матеріали мають відмінні від звичайних макророзмірних матеріалів фізико-хімічні властивості [7].

Велику увагу дослідників привертають наночастинки золота (НЧЗ). Спектр використання НЧЗ у сучасних медико-біологічних дослідженнях надзвичайно великий. НЧЗ запропоновано застосовувати у більшості медичних сфер: діагностиці, терапії, профілактиці, гігієні [8-10]. У зв'язку з цим увагу багатьох науковців зосереджено на оцінці системних, органних, клітинних і субклітинних ефектів дії НЧЗ. Такі дослідження проводяться в багатьох країнах світу, у тому числі в Україні.

Наразі є актуальними дослідження розподілу та накопичення НЧЗ у різних органах і тканинах людини та тварин. Є дані про морфологічні зміни в органах лабораторних тварин після тривалого перорального введення НЧЗ різного розміру [11], пошкоджуючу ДНК дію НЧЗ після одноразового їх введення [12]. Також з'являються дані про можливість лікування онкологічних захворювань, зокрема раку передміхурової залози, за допомогою НЧЗ як транспортера лікарських засобів [13]. Проте відомості про вплив НЧЗ на органи чоловічої статеві системи є вкрай обмеженими [14-16].

**Метою** даної роботи було дослідження впливу монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ розміром 20 нм на органи статеві системи статевозрілих і кастрованих статевонезрілих самців щурів на тлі замісного введення тестостерону пропіонату.

## Матеріали та методи

Досліди проведено на 12 статевозрілих (200-260 г) і 42 статевонезрілих (70-100 г) самцях щурів лінії Вістар. Тварин, розподілених на групи методом рандомізації, утримували в однакових умовах віварію на стандартному раціоні з вільним доступом до води. Утримання та дослідження тварин проводили згідно з біоетичними вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Вага тварин у дослідних груп була порівнянною з такою контрольних тварин.

У дослідах використовували наночастинки колоїдного золота, синтезовані співробітниками ДУ «Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України» за допомогою цитратного методу відновлення із золотохлористоводневої кислоти. Застосовували водний монодисперсний колоїдний розчин вкритих цитратом сферичних НЧЗ розміром 20 нм. Розміри ха-

рактеристики вихідного розчину підтверджено електронною мікроскопією та кореляційною лазерною спектроскопією. Сухий залишок НЧЗ, отриманий після ліофілізації вихідного розчину, ресуспендували в плазмозаміннику «Реополіглікан» (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) до потрібної концентрації.

Статевозрілим тваринам вводили внутрішньоочеревинно розчин НЧЗ у добовій дозі 0,3 мг/кг м.т. протягом 14 діб. Контрольні тварини отримували розчинник.

Статевонезрілих тварин за 24 год перед початком введення препаратів піддавали гонад-ектомії під ефірним наркозом. Наступного дня починали введення розчину НЧЗ внутрішньоочеревинно в дозі 0,3 мг/кг м.т. або підшкірно в дозі 10 мг/кг м.т. на тлі замісної терапії тестостероном пропіонатом (ТП) (ПАТ «Фармак», Україна) в дозі 0,2 мг/кг м.т. протягом 6 діб. Контрольні тварини отримували розчинники або ТП у відповідній дозі.

Тварин умертвляли шляхом декапітації під легким ефірним наркозом через 24 год після останнього введення препаратів. У статевозрілих тварин вилучали та зважували сім'яники, їх придатки (епідидиміси) та додаткові статеві залози – сім'яні пухирці (СП) після витискання секрету, вентральну простату (ВП), коагулюючу залозу (КЗ). У статевонезрілих тварин вилучали та зважували ВП, КЗ і СП. Наважки ВП заморожували та зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  до аналізу. Виділення й обробку тканин проводили на холоді. У тканині ВП визначали вміст нуклеїнових кислот [17].

Сім'яники та ВП фіксували в рідині Буена, заливали в парафін, виготовляли зрізи 5 мкм завтовшки та забарвлювали їх гематоксиліном та еозином за загальноприйнятими методами.

Результати статистично обробляли з використанням критерію t Стьюдента. Різницю між показниками вважали вірогідною за рівня значущості  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У статевозрілих самців щурів контрольної та дослідної груп показники маси сім'яників, їх придатків, а також КЗ і СП не різнилися. Лише маса ВП у щурів, які отримували НЧЗ, була помітно меншою, ніж у тварин контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

ВП контрольних статевозрілих тварин складалася з великих ацинусів, наповнених значною

**Таблиця 1.** Маса органів статеві системи статевозрілих самців щурів після внутрішньоочеревинного введення монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ (20 нм) у дозі 0,3 мг/кг ( $M \pm m$ )

Умови досліджу	n	ВП	КЗ	СП	Епідидиміси	Сім'яники
<b>Абсолютна маса (мг)</b>						
Контроль	5	344,8±31,4	157,6±10,8	206,1±11,7	905,0±69,1	2830,0±204,9
НЧЗ	7	246,9±25,7*	140,4±5,1	218,00±8,2	976,4±35,0	3233,5±102,0
<b>Відносна маса (мг/100 г маси тіла)</b>						
Контроль	5	131,9±12,6	60,3±4,5	78,5±3,9	345,0±25,1	1080,3±80,7
НЧЗ	7	93,9±9,4*	53,5±2,1	83,0±0,03	371,5±11,7	1231,6±39,6

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ).

кількістю секрету (рис. 1.а) та вистелених високим циліндричним епітелієм із чіткою зональністю: базофільна зернистість в апікальній і перинуклеарній частині клітини, між якими виділялася світла зона Гольджі (рис. 1.б). Строму було представлено невеликою кількістю клітинних елементів — переважно фібробластами та компактними тканинними базофілами, розташованими поблизу дрібних судин.

У гонадах сім'яні каналці було вистелено сперматогенним епітелієм, де проходили всі стадії сперматогенезу. В інтерстиціальному просторі знаходились переважно клітини Лейдига середніх і великих розмірів, із великими світлими ядрами, одним або двома ядерцями, що відповідає стану активного гормонуутворення.

У ВП щурів, які отримували колоїдний розчин НЧЗ, з'являлися ацинуси з підвищеною звивистістю стінок, що може свідчити про зниження тургору в ацинусах за рахунок зменшення секреторної активності епітелію (рис. 2.а). Деякі ацинуси було вистелено атрофованим плоским епітелієм, а в деяких ацинусах із високим циліндричним епітелієм спостерігали руйнування апікальної частини епітеліальних клітин і втрату зв'язків між клітинами та базальною мембраною (рис. 2.б). Відзначено набряк строми ВП, її інфільтрацію лейкоцитами та активованими тканинними базофілами, що свідчить про запальні зміни в органі (рис. 2.в).

Застосування НЧЗ не впливало на будову сперматогенного шару. У сім'яних каналцях без видимих порушень проходили всі стадії сперматогенезу. В інтерстиціальному просторі розташовувались острівці з клітин Лейдига, розміри та морфологія яких не відрізнялись від таких у контрольних тварин.

Кастрація статевонезрілих щурів призводила до значного зменшення як абсолютної, так і відносної (мг/100 г м.т.) маси додаткових статевих залоз порівняно з показниками інтактних тварин.

Замісна терапія ТП у дозі 0,2 мг/кг спричиняла відновлення маси досліджуваних органів, а введення НЧЗ цьому не перешкоджало (табл. 2, 3).

**Таблиця 2.** Маса додаткових статевих залоз статевонезрілих самців щурів після внутрішньоочеревинного введення монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ у дозі 0,3 мг/кг ( $M \pm m$ )

Умови досліджу	n	ВП	КЗ	СП
<b>Абсолютна маса (мг)</b>				
Контроль (розчинники)	5	27,2±3,2	4,0±0,3	17,0±2,3
Кастрація	4	8,8±0,8*		
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг	5	21,6±2,3**	4,4±0,2	15,6±1,4
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг + НЧЗ	6	22,0±1,3**	4,7±0,3	14,7±0,8
<b>Відносна маса (мг/100 г маси тіла)</b>				
Контроль (розчинники)	5	27,0±3,3	3,9±0,3	16,82±2,2
Кастрація	4	10,8±1,4*		
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг	5	24,8±3,0**	5,0±0,3	17,93±1,9
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг + НЧЗ	6	26,3±1,9**	5,5±0,4	17,43±0,9

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна різниця з показником гонадектомованих тварин ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Маса додаткових статевих залоз статевонезрілих самців щурів за підшкірного введення монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ у дозі 10 мг/кг ( $M \pm m$ )

Умови досліджу	n	ВП	КЗ	СП
<b>Абсолютна маса (мг)</b>				
Контроль (розчинники)	4	30,2±3,9	6,2±1,4	18,0±2,5
Кастрація	5	7,4±1,5*	3,0±0,4*	4,4±0,5*
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг	6	26,9±3,02**	6,2±1,01**	19,7±2,3**
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг + НЧЗ	7	22,36±3,5**	4,2±0,7	15,1±3,1**
<b>Відносна маса (мг/100 г маси тіла)</b>				
Контроль (розчинники)	4	33,1±3,7	6,9±1,4	19,5±1,5
Кастрація	5	8,0±1,4*	3,3±0,4*	4,8±0,5*
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг	6	29,1±2,6**	6,8±1,0**	21,4±2,4**
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг + НЧЗ	7	26,6±4,0**	4,9±0,8	17,5±3,5**

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна різниця з показником гонадектомованих тварин ( $p < 0,05$ ).

Визначення вмісту нуклеїнових кислот у ВП щурів показало, що як концентрація, так і загальний вміст ДНК і РНК в органі не змінювалися після застосування НЧЗ (табл. 4).

Гістологічні дослідження показали, що у кастрованих щурів трубкаподібні ацинуси було вистелено пласким епітелієм. У ВП орхідектованих тварин, що отримували ТП, спостерігали стимуляцію проліферації та диференціації епітелію. Епітеліальні клітини змінювалися з пласких до кубічних і циліндричних. Розміри ацинусів збільшувалися. Строму було розвинено слабо, представлено невеликою кількістю фіброblastів в обох групах (рис. 3.а, б).

Внутрішньоочеревинне введення НЧЗ кастрованим статевонезрілим щурам у дозі 0,3 мг/кг на тлі замісної терапії ТП не перешкоджало відновленню структури ВП. Як і в щурів, яким вводили лише ТП, ВП складалася з ацинусів, вистелених кубічним і циліндричним епітелієм. В епітеліальних клітинах ядра розташовувались у базальній частині, були нормохромними, чітко оконтурованими, містили невелику кількість гетерохроматину та велике ядрце. Строму залози було слабо розвинено, вона містила мало основної речовини та волокон. Проте привертає увагу, що кількість лейкоцитів у стромі значно зросла порівняно з показником контрольної групи тварин, які отримували лише ТП (рис. 3.в, д).

Підшкірне введення НЧЗ кастрованим статевонезрілим щурам у дозі 10 мг/кг на тлі замісної терапії ТП також не перешкоджало відновленню будови ВП. Структуру ВП було представлено великими розгалуженими ацинусами, вистеленими кубічними та циліндричними епітеліальними клітинами. В епітеліальному шарі знаходили клітини на різних стадіях мітотичного поділу. Строму було слабо розвинено та інфільтровано лейкоцитами (рис. 3.г, е).

**Таблиця 4.** Вміст нуклеїнових кислот у вентральній частці передміхурової залози статевонезрілих самців щурів після застосування монодисперсного колоїдного розчину НЧЗ у дозі 10 мг/кг ( $M \pm m$ )

Умови дослідження	n	РНК		ДНК		РНК/ДНК
		мкг у мг тканини	мкг в органі	мкг у мг тканини	мкг в органі	
Контроль	4	2,7±0,2	83,0±11,7	2,3±0,2	68,0±7,7	1,2±0,1
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг	5	2,7±0,1	74,2±9,1	2,3±0,1	63,7±9,7	1,2±0,1
Кастрація + ТП 0,2 мг/кг + НЧЗ	5	3,1±0,2	83,4±7,2	2,5±0,2	67,6±6,1	1,3±0,1

Дані літератури про вплив НЧЗ на статеві залози лабораторних тварин є досить суперечливими. НЧЗ розміром 2,5 нм індукували хромосомні мутації в ранніх сперматоцитах I порядку, проте автори не відзначали порушень структурної організації сперматогенного епітелію та циклу сперматогенезу [14]. В іншому дослідженні спостерігали негативний вплив сферичних НЧЗ діаметром 5 нм на репродуктивну функцію самців щурів, який проявлявся в тератозооспермії, аглютинації сперматозоїдів і зниженні здатності до запліднення [15]. Є дані про накопичення НЧЗ розмірами 5 нм і 20 нм в оболонці сім'яників щурів після введення їх протягом одного тижня [16]. Але водночас автори виявили зменшення експресії PCNA — чинника проліферації та диференціації клітин на рівні переходу статевих клітин від сперматогоніїв до сперматоцитів I порядку та, як наслідок, можливий незавершений цикл сперматогенезу. Але це припущення не підтверджено результатами експерименту, ймовірно, через обмежений відносно тривалості циклу сперматогенезу у щурів (48 діб) термін введення НЧЗ. Так само і в даному дослідженні шкідливого впливу НЧЗ на сім'яники після введення їх протягом двох тижнів не виявлено. Це може бути зумовлено як нездатністю НЧЗ використаного розміру (20 нм) проникати через гемато-тестикулярний бар'єр, так і терміном їх застосування. Як зазначено вище, шкідливий вплив на гонади виявлено для НЧЗ дуже малих розмірів — 2,5 нм і 5 нм. Тому потрібно взяти до уваги, що такі наночастинки майже без перешкод проникають через клітинну та ядерну мембрани й справляють генотоксичну дію [12].

У попередніх наших дослідженнях із використанням полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ (із середнім розміром 26,4 нм) у дозі 5 мг/кг м.т. протягом 7 днів підшкірно спостерігали тенденцію до зменшення маси ВП і помірну запальну реакцію в її тканинах [18]. У даному дослідженні з подовженим терміном введення навіть у значно меншій дозі мало місце вірогідне зменшення маси ВП і виражена запальна реакція в її тканинах.

Описані вище деякі дистрофічні та атрофічні зміни ацинарного епітелію ВП могли спричинитися зменшенням секреції тестостерону. Проте це припущення є мало ймовірним, адже розміри та гістологічна будова клітин Лейдіга, а також їх візуально оцінена кількість залишалися нормальними.

Відомо, що передміхурова залоза є класичним органом-мішенню для андрогенів, і замісна гормональна терапія кастрованих самців тестостеро-

- ру // Биотехнол. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 66-71. (Dybko S.M., Reznichenko L.S., Hruzina T.H., Ul'berh Z.R. Otsinka in vivo DNK-ushkodzhival'noyi diyi nanochastynok zolota riznoho rozmiru // Biotekhnol. — 2010. — Vol. 3, № 3. — P. 66-71).
13. Guo J., O'Driscoll C.M., Holmes J.D., Rahme K. Bioconjugated Gold Nanoparticles Enhance Cellular Uptake: A Proof of Concept Study for siRNA Delivery in Prostate Cancer Cells // Int. J. Pharm. — 2016. — Vol. 16. — P. 30407-30410.
  14. Дементьева О.В., Евдокимов Ю.М., Захидов С.Т., Зелена И.А., Макаров А.А., Маршак Т.Л., Павлюченкова С.М., Рудовой В.М., Скуридин С.Г., Хохлов А.Н. Влияние наночастиц золота на сперматогенез мышей // Известия РАН. Серия биол. — 2012. — № 3. — С. 279-287. (Dementeva O.V., Evdokimov Yu.M., Zahidov S.T., Zelena I.A., Makarov A.A., Marshak T.L., Pavlyuchenkova S.M., Rudovoy V.M., Skuridin S.G., Hohlov A.N. Vliyanie nanochasits zolota na spermatogenez myishey // Izvestiya RAN. Seriya biol. — 2012. — № 3. — P. 279-287).
  15. Филатов Б.Н., Бочарова Л.И., Клаучек В.В., Масленников А.А., Почепцов А.Я., Точилкина Л.П. Производство и применения наноматериалов (токсиколого-гигиенические проблемы) // Биомедицинский журнал. — 2015. — Vol. 16. — P. 259-266. (Filatov B.N., Bocharova L.I., Klauček V.V., Maslennikov A.A., Pocheptsov A.Ya., Tochilkina L.P. Proizvodstvo i primeneniya nanomaterialov (toksikologo-gigienicheskie problemy) // Biomeditsinskiy zhurnal. — 2015. — Vol. 16. — P. 259-266).
  16. Почепцов А.Я., Великородная Ю.И., Филатов Б.Н. Влияние наночастиц золота на пролиферативную активность половых клеток крыс // Вест. Волг. ГМУ. — 2012. — Т. 42, № 2. — С. 47-50. (Pocheptsov A.Ya., Velikorodnaya Yu.I., Filatov B.N. Vliyanie nanochastits zolota na proliferativnyuyu aktivnost polovyih kletok kryis // Vest. Volg. GMU. — 2012. — Vol. 42, № 2. — P. 47-50).
  17. Шаткин А.А. Колориметрические методы определения ДНК, РНК и белка // Методы вирусологии и молекулярной биологии. — М.: Мир, 1972. — С. 184-189. (Shatkin A.A. Kolorimetricheskie metodyi opredeleniya DNK, RNK i belka // Metodyi virusologii i molekulyarnoy biologii. — М.: Mir, 1972. — P. 184-189).
  18. Саливоник О.А., Сачинська О.В., Полякова Л.И., Чайковська Л.В. Вплив наночастинок золота на органи репродуктивної системи самців щурів // Клінічн. та експеримент. патол. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 176-189. (Salivonyk O.A., Sachyn'ska O.V., Polyakova L.I., Chaykov'ska L.V. Vplyv nanochastynok zolota na orhany reproduktyvnoyi systemy samtsiv shchuriv // Klinichn. ta eksperyment. patol. — 2015. — Vol. 14, № 2. — P. 176-189).
  19. Chen H., Dorrigan A., Saad S., Hare D.J., Cortie M.B., Valenzuela S.M. In vivo study of spherical gold nanoparticles: inflammatory effects and distribution in mice // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. 58-68.
  20. Цыгалова Н.А., Хайруллин Р.М., Терентюк Г.С., Дрожжина Е.П., Баско М.В., Хлебцов Н.Г., Гальчин А.В. Морфологические реакции внутренних органов беременных крыс на парантеральное введение золотых наночастиц // Биол. Науки. — 2013. — № 4. — С. 394-397. (Tsygalova N.A., Hayrullin R.M., Terentyuk G.S., Drozhzhina E.P., Basko M.V., Hlebtsov N.G., Galchin A.V. Morfologicheskie reaktsii vnutrennih organov beremennyih kryis na paranternalnoe vvedenie zolotyih nanochastits // Biol. Nauki. — 2013. — № 4. — P. 394-397).

(Надійшла до редакції 29.07.2016)

## Состояние органов половой системы самцов крыс после применения монодисперсного коллоидного раствора наночастиц золота

О.А. Фалюш, О.В. Сачинская, Л.И. Полякова, И.Г. Перчык, А.Г. Резников

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель.** Исследовать влияние монодисперсного коллоидного раствора наночастиц золота размером 20 нм на органы половой системы половозрелых и стимулированных тестостеро-

на пропионатом кастрированных неполовозрелых самцов крыс.

**Материалы и методы.** Раствор НЧЗ вводили внутривентриально или подкожно в дозах 0,3 мг/кг или 10 мг/кг массы тела (по металлу) в течение 6 или 14 дней. Исследовали массу органов, их гистологическое строение и содержание нуклеиновых кислот. **Результаты.** Исследуемый препарат не оказывал влияния на массу и гистологическое строение гонад, массу эпидидимисов, коагулирующей железы и семенных пузырьков. В вентральной доле предстательной железы половозрелых животных наблюдался выраженный воспалительный процесс. Масса вентральной доли предстательной железы, коагулирующей железы и семенных пузырьков, а также содержание нуклеиновых кислот в вентральной простате кастрированных неполовозрелых крыс на фоне заместительной гормональной терапии не изменялись после введения наночастиц золота. В вентральной доле простаты отмечено полнокровие сосудов и умеренная лейкоцитарная инфильтрация. **Выводы.** Коллоидный раствор наночастиц золота размером 20 нм вызывает воспалительную реакцию в вентральной простате крыс при отсутствии изменений в других добавочных половых железах и гонадах.

**Ключевые слова:** наночастицы золота, семенники, предстательная железа, крысы.

## Description of the reproductive organs of male rats after application of a monodispersed solution of gold nanoparticles

O.A. Falyush, O.V. Sachynska, L.I. Polyakova, I.G. Perchyk, O.G. Reznikov

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract. Object.** To study the effect of monodispersed colloidal solution of 20 nm gold nanoparticles on reproductive organs of mature and stimulated by testosterone propionate immature castrated male rats. **Materials and methods.** The solution of gold nanoparticles had been administered intraperitoneally or subcutaneously at a dose of 0.3 mg/kg or 10 mg/kg body weight (for the metal content) during 6 or 14 days. There were determined the mass of organs, their morphology structure and contents of nucleic acids. **Results.** The gold nanoparticles preparation did not affect the mass and histology structure of the testicles, mass of the epididimises, coagulating the glands and the seminal vesicles. An inflammatory process had been observed in the ventral prostate of mature animals. The mass of the ventral prostate, coagulating the glands and the seminal vesicles, as well the content of nucleic acids in the ventral prostate of immature castrated rats against a background of hormone replacement therapy did not change after the gold nanoparticles administration. There were revealed enhanced blood supply and moderate leukocyte infiltration in ventral lobe of the prostate. **Conclusion.** Colloidal solution of 20 nm gold nanoparticles caused the inflammatory response in the rat ventral prostate while there were no changes in accessory sexual glands and gonads. **Keywords:** gold nanoparticles, testis, prostate, rats.

# N-ацильовані похідні етаноламіну збільшують експресію мРНК проапоптотичного білка Вах у корі надниркових залоз людини

О.С. Лукашеня,  
Н.І. Левчук,  
О.С. Микоша,  
О.І. Ковзун

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

**Резюме.** N-ацилетаноламіни (NAE) — клас мінорних ліпідів, які за хімічною природою є ацильними похідними етаноламіну. Показано, що NAE справляють широкий спектр біологічних ефектів в організмі: мембранопротекторний, антиоксидантний, антиалергічний, протизапальний, антивірусний, антибактеріальний. Крім того, останніми роками широко досліджується їх участь у регуляції апоптозу та пригніченні проліферації пухлинних клітин різного походження. Продемонстровано також проапоптотичний вплив NAE на позапухлинну тканину кори надниркових залоз людини. Проте механізми, за якими реалізуються проапоптотичні та антипроліферативні ефекти, залишаються майже не вивченими. **Мета.** Дослідити вплив різних концентрацій NAE *in vitro* на рівень експресії мРНК проапоптотичного білка Вах у позапухлинній тканині кори надниркових залоз.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на зрізах позапухлинної тканини кори надниркових залоз хворих із гормонально неактивними пухлинами. Рівень експресії мРНК Вах оцінювали методом диференційної полімеразної ланцюгової реакції після зворотної транскрипції (ПЛР). **Результати.** Інкубація зрізів позапухлинної тканини кори надниркових залоз у присутності різних концентрацій NAE призводила до збільшення рівня мРНК проапоптотичного білка Вах. Найбільш суттєвий ефект спостерігали для концентрації  $10^{-6}$  моль/л. **Висновок.** N-ацилетаноламіни *in vitro* викликали підвищення рівня експресії Вах у позапухлинній тканині кори надниркових залоз, що дозволяє віднести NAE до проапоптотичних чинників. Проапоптотичні ефекти NAE реалізуються завдяки підвищенню експресії білка Вах.

**Ключові слова:** NAE, проапоптотичний білок Вах, позапухлинна тканина кори надниркових залоз.

Ендоканабіноїдна система бере участь у регуляції багатьох фізіологічних функцій, у тому

числі ендокринних. Основними ендоканабіноїдами сьогодні вважаються арахідоноїлетаноламін (анандамід) і 2-арахідоноїлгліцерол, проте багато N-ацилпохідних етаноламіну мають канабоміметичні властивості.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: kovzun@pewmail.ru

© О.С. Лукашеня, Н.І. Левчук, О.С. Микоша, О.І. Ковзун

Особливу зацікавленість викликало повідомлення групи дослідників на чолі з Di Marzo V. щодо пригнічення анандамідом проліферації клітин раку молочної залози людини [1]. У подальшому неодноразово з'являлися повідомлення про активацію ендоканабіноїдами апоптозу в різних пухлинних клітинах [2, 3].

Ефекти ендоканабіноїдів реалізуються головним чином шляхом лігандування з рецепторами двох типів: CB1 і CB2. Проте деякі похідні етаноламіну, що містять насичені ацили, не зв'язуються з рецепторами, а справляють свій вплив шляхом вбудовування в мембрани.

Досліджено вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE) *in vitro* на апоптотичну фрагментацію ДНК у пухлинній і позапухлинній тканинах кори надниркових залоз людини [4]. Виявилось, що NSE посилював інтенсивність фрагментації ДНК лише в тканині гормонально неактивних пухлин. Водночас тканина гормонально активних пухлин, гіперплазована тканина (хвороба Іценка-Кушинга) та злоякісні пухлини кори надниркових залоз людини виявились нечутливими до дії NSE. Суміш NAE, яка містила здебільшого ненасичені ацили, посилювала інтенсивність фрагментації ДНК як у позапухлинній тканині, так і в тканині гормонально неактивних і гормонально активних пухлин кори надниркових залоз людини [5].

Важливим шляхом розвитку апоптотичного сигналу NAE може бути експресія проапоптотичного білка Вах, який, у свою чергу, здатен впливати на експресію білків-інгібіторів апоптозу IAP.

**Метою роботи** було вивчення дії NAE *in vitro* на рівень експресії мРНК проапоптотичного білка Вах у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини.

## Матеріали та методи

Проведення експериментів узгоджено з комісією з питань біоетики Інституту. У роботі використовували тканину кори надниркових залоз, видалену у хворих із гормонально неактивними пухлинами. Зрізи тканини вагою 50-100 мг інкубували впродовж 3 годин за 37 °С в 1 мл буфера: 10 ммоль/л  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1 ммоль/л

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 130 ммоль/л  $\text{NaCl}$ , 1,27 ммоль/л  $\text{MgSO}_4$ , 2 ммоль/л  $\text{CaCl}_2$ , 20 ммоль/л HEPES (рН 7,4). Використовували солі кваліфікації о.с.ч. (Merk, Німеччина). До середовища інкубації додавали розчин в етанолі суміші N-ацилетаноламінів (кінцева концентрація  $10^{-6}$  і  $10^{-5}$  ммоль/л), отриману з рослинної сировини, яка на 85% складається з похідних ненасичених жирних кислот 18:1  $\omega$ 9, 18:2  $\omega$ 6, 18:3  $\omega$ 3, 20:1  $\omega$ 9, 22:1  $\omega$ 9. У контрольні проби додавали відповідну кількість етанолу. Після інкубації з тканини виділяли РНК: зрізи тканини кори надниркових залоз після попередньої інкубації гомогенізували в 1 мл TRIzol LS (Invitrogen, США), гомогенат струшували з хлороформом, фази розділяли центрифугуванням (12000 g, 4 °С, 15 хв). РНК осаджували з водної фази ізопропанолом шляхом центрифугування (12000 g, 4 °С, 15 хв). Осад двічі промивали 75% етанолом (7500 g, 4 °С, 5 хв), підсушували та розчиняли у воді, вільній від рибонуклеаз. Розчин РНК прогрівали за 60 °С протягом 10 хв. Концентрацію РНК визначали на спектрофотометрі Nanodrop (США) із довжинами хвиль 260 нм і 280 нм. Цілісність виділеної РНК перевіряли методом електрофорезу на біочіпах у біоаналізаторі Agilent 2100 (Німеччина) за методикою фірми-виробника.

Реакцію зворотної транскрипції проводили (ампліфікатор GeneTech, Велика Британія) в реакційній суміші, що містила: стандартний буфер для ПЛР, 5 ммоль/л хлористого магнію, по 1 ммоль/л всіх dNTPs, інгібітор РНКаз (1 од/мкл), зворотну транскриптазу (2,5 од/мкл) (Sigma, США), суміш випадкових гексамерів (2,5 мкмоль/л) і 1 мкг екстрагованої РНК. Інкубацію проводили за таких умов: 22 °С – 10 хв, 42 °С – 15 хв, 99 °С – 5 хв, 4 °С – 5 хв.

Реакцію ПЛР проводили (ампліфікатор Techgene, Велика Британія) в суміші, що містила: стандартний буфер для ПЛР, 2 ммоль/л хлористого магнію, по 1 ммоль/л всіх dNTPs, 5 од/мкл Taq ДНК полімерази (Sigma, США), прямий і зворотний праймери до Вах (Sigma, США), по 0,2 мкмоль/л, 5 мкл кДНК, одержаної в результаті реакції зворотної транскрипції. Умови інкубації: 94 °С – 45 с, 53 °С – 45 с,

72 °С — 1,5 хв, потім температуру знижували до 4 °С. Кількість циклів — 30.

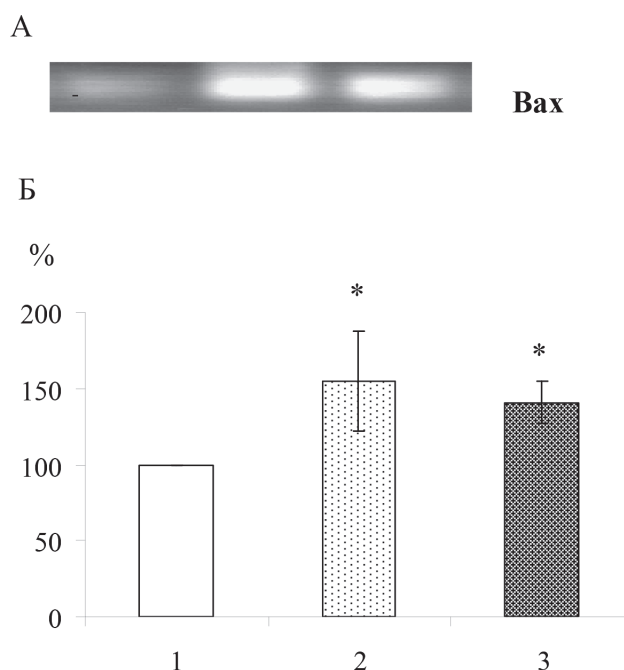
Продукти ПЛР аналізували в агарозному гелі (1,7%), який готували на ТАЕ-буфері, що містив: 40 ммоль/л трис-ацетат (рН 8,5), 2 ммоль/л ЕДТА. До гелю додавали етидій бромистий до концентрації 1 мкг/мл. Проби готували, змішуючи розчин проби з розчином бромфенолового синього та сахарози (0,025% і 45% відповідно) на ТАЕ-буфері. Загальний об'єм проби не перевищував 20 мкл. У роботі використовували маркери ДНК — 100-1000 пар основ. Тривалість електрофорезу складала 1 год, напруга — 100 мВ. Гелі візуалізували в транслюмінаторі, отримані зображення обробляли за допомогою програми Gel Pro Analyzer v. 4.0. Ефект НАЕ виражали у відсотках відносно контрольної проби.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за непараметричним U-тестом Вілкоксона-Манна-Уїтні. Вірогідними вважали результати за  $p \leq 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Перебіг апоптотичних процесів, що індуються НАЕ в тканині кори надниркових залоз, оцінювали за допомогою визначення експресії мРНК проапоптотичного білка Вах методом диференційної ПЛР після зворотної транскрипції. Як видно з **рисунка**, внесення до середовища інкубації НАЕ викликає вірогідні зміни в рівні експресії мРНК Вах в адренокортикоцитах людини. Рівень експресії мРНК Вах у присутності НАЕ ( $10^{-5}$  моль/л) збільшується відносно контролю на 41%. У концентрації  $10^{-6}$  моль/л НАЕ істотніше впливає на експресію мРНК Вах, цей показник відносно контролю складає 155%.

Попереднім етапом нашої роботи з вивчення апоптотичних процесів у видаленій тканині надниркових залоз людини було визначення залежності ступеня фрагментації ДНК від дії NSE у різних типах тканин [4]. Починаючи з 3 год інкубації спостерігалась чітка фрагментація ДНК з утворенням низькомолекулярних фрагментів. Апоптотичні зміни в клітинах надниркових залоз, оцінювані за ступенем



**Рис.** Вплив НАЕ на рівень експресії мРНК Вах у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини:

А — електрофоретичний аналіз продуктів ПЛР із використанням праймерів до Вах (типіві результати одного дослідження з 4); Б — кількісна характеристика експресії мРНК; 1 — контроль; 2 — НАЕ  $10^{-6}$  моль/л; 3 — НАЕ  $10^{-5}$  моль/л; \* — вірогідна різниця з контролем,  $p \leq 0,05$ , ( $M \pm m$ ,  $n=4$ ).

фрагментації ДНК, значною мірою залежали від типу тканини. N-стеароїлетаноламін здатен вибірково активувати апоптоз у тканині гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини [4].

Отже, внесення НАЕ до середовища інкубації викликає збільшення рівня експресії мРНК проапоптотичного чинника Вах в адренокортикоцитах людини. Поясненням цього може бути здатність НАЕ впливати не лише на специфічні метаболічні процеси, що ведуть до активації синтезу стероїдів, а й на інші ланки метаболізму в адренокортикоцитах.

За результатами вивчення апоптозу в корі надниркових залоз *in vivo* встановлено посилення апоптозу у гіпофізектомованих щурів, відзначене не раніше 12-24 годин після операції [6]. *In vitro*, за умов інкубації цілих надниркових залоз або їх часток апоптоз починався значно швидше, ніж після гіпофізектомії та був набагато інтенсивнішим. Додавання в інкубаційне середовище 100 нмоль/л кортикотропіну знижувало фрагментацію ДНК [6].

Ангіотензин II в подібних умовах активував процес апоптозу. Автори роблять акцент на антагонізмі АКТГ та ангіотензину II щодо регуляції швидкості апоптозу в надниркових залозах [7].

Окремі ланки сигнальних мереж, залучених до контролю апоптозу, представлено в більшості, якщо не в усіх, клітинах, хоча й у неактивних формах. Регулювання опосередкованого рецепторами апоптозу здійснюється на багатьох рівнях: за рахунок зміни кількості рецепторів смерті, синтезу інгібіторів активації каспаз, а також інгібіторів посткаспазного каскаду. Негативними регуляторами програмованої загибелі клітин є антиапоптотичні білки Bcl-2, Bcl-xl, позитивними — проапоптотичні протеїни Вах, Ваd, Від. Їх взаємодія визначає стабільність мембран мітохондрій і відіграє провідну роль у регулюванні апоптозу. Вихід у цитоплазму білків (насамперед цитохрому c), які в нормі присутні лише в мітохондріях, зумовлює незворотну втрату життєво важливих функцій клітини й активацію протеаз та ендонуклеаз.

Доведено дію синтетичних і природних каннабіноїдів на системи протеїнкіназ PI3K/Akt і MEK/ERK [3, 8], які репрезентують сигнальні ланцюги проліферативного спрямування. Ймовірно, через активацію в адренкортикальній тканині транскрипційних чинників, зокрема AP-1, що було показано в попередніх дослідженнях [9], ERK1/2 здатна додатково активувати клітинні процеси, спрямовані на виживання.

У клітинах раку простати ендоканнабіноїди активують апоптоз із залученням каспазного каскаду, зокрема каспази-3, знижують рівень антиапоптотичного білка Bcl-2 [10]. У клітинах PC12 анандамід здатний активувати також протеїнкіназу JNK і p38MAPK, з активацією яких зазвичай пов'язують індукцію апоптозу в клітині, з наступною активацією транскрипційних чинників c-fos і c-jun, що входять до складу транскрипційного чинника AP-1 [11].

Отже, ґрунтуючись на даних літератури та результатах власних досліджень, можна стверджувати, що вплив НАЕ на кору надниркових залоз є вельми складним і різнобічним. НАЕ

беруть участь у регуляції фізіологічної активності надниркових залоз. Отримані нами дані щодо впливу НАЕ на експресію проапоптотичного білка Вах та інтенсивність фрагментації ДНК [4] дозволяють віднести його до чинників, що регулюють також апоптотичні процеси в адренкортикоцитах.

## Список використаної літератури

1. De Petrocellis L., Melck D., Palmisano A., Bisogno T., Laezza C., Bifulco M., Di Marzo V. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation // PNAS. — 1998. — Vol. 95, N14. — P. 8375-8380.
2. Biswas K.K., Sarker K.P., Abeyama K., Kawahara K., Iino S., Otsubo Y., Saigo K., Izumi H., Hashiguchi T., Yamakuchi M., Yamaji K., Endo R., Suzuki K., Imaizumi H., Maruyama I. Membrane cholesterol but not putative receptors mediates anandamide-induced hepatocyte apoptosis // Hepatology. — 2003. — Vol. 38, N5. — P. 1167-1177.
3. Giuliano M., Calvaruso G., Pellerito O., Portanova P., Carlisi D., Vento R., Tesoriere G. Anandamide-induced apoptosis in Chang liver cells involves ceramide and JNK/AP-1 pathway // Int. J. Mol. Med. — 2006. — Vol. 17, N5. — P. 811-819.
4. Левчук Н.І., Пушкар'юв В.М., Ковзун О.І., Микоша О.С., Гула Н.М., Тронько М.Д. Вплив N-стеароїлетаноламіну на інтенсивність фрагментації ДНК у пухлинній та позапухлинній тканинах кори надниркових залоз людини // Укр. біохім. журн. — 2012. — Т. 84, № 4. — С. 49-53. (Levchuk N.I., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Mikosha A.S., Gula N.M., Tron'ko M.D. Effect of N-stearoyl ethanolamine on the DNA fragmentation intensity in tumour and extratumoral tissues of the human adrenal cortex // Ukr. Biochem. J. — 2012. — Vol. 84, N4. — P. 49-52).
5. Kostyuchenko N., Pushkarev V., Kashevarov G., Tron'ko M., Komissarenko I., Mikosha O. Effects of N-acyl ethanolamines and various antimetabolic agents on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals // Exp. Oncol. — 2005. — Vol. 27, N3. — P. 215-219.
6. Carsia R.V., Macdonald G.J., Gibney J.A., Tilly K.I., Tilly J.L. Apoptotic cell death in the rat adrenal gland: an in vivo and in vitro investigation // Cell Tissue Res. — 1996. — Vol. 283, N2. — P. 247-254.
7. Carsia R.V., Nagele R.G., Morita Y., Tilly K.I., Tilly J.L. Models to elucidate the regulation of adrenal cell death // In: Proceedings of the VIII Adrenal Cortex Conference. Endocr. Res. — 1998. — Vol. 24, N3-4. — P. 899-908.
8. Kokona D., Thermos K. Synthetic and endogenous cannabinoids protect retinal neurons from AMPA excitotoxicity in vivo, via activation of CB1 receptors: Involvement of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways // Exp. Eye Res. — 2015. — Vol. 136. — P. 45-58.
9. Ковзун О.І., Лукашеня О.С., Горносталя О.А., Микоша О.С. Участь фактора транскрипції AP-1 у перенесенні регуляторного сигналу N-ацильованих похідних етаноламіну в адренкортикоцитах людини // Ендокринологія. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 396-400. (Kovzun O.I., Lukashenia O.S., Gornostal O.A., Mikosha A.S. The involvement of transcriptional factor AP-1 of the N-acyl ethanolamines signal transduction in the human adrenocortical cells // Endokrynologia. — 2015. — Vol. 20, N1. — P. 396-400).
10. Orellana-Serradell O., Poblete C.E., Sanchez C., Castellón E.A., Gallegos I., Huidobro C., Llanos M.N., Contreras H.R. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells // Oncol. Rep. — 2015. — Vol. 33, N4. — P. 1599-1608.
11. Sarker K.P., Biswas K.K., Yamakuchi M., Lee K.Y., Hashiguchi T., Kracht M., Kitajima I., Maruyama I. ASK1-p38 MAPK/JNK signaling cascade mediates anandamide-induced PC12 cell death // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 85, N1. — P. 50-61.

(Надійшло до редакції 25.07.2016)

## N-ацилированные производные этаноламина увеличивают экспрессию мРНК проапоптотического белка Bax в коре надпочечников человека

О.С. Лукашеня, Н.И. Левчук, А.С. Микоша,  
Е.И. Ковзун

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** N-ацилэтанолamines (NAE) — класс минорных липидов, которые по химической природе являются ацильными производными этаноламина. Показано, что NAE осуществляют широкий спектр биологических эффектов в организме: мембранопротекторный, антиоксидантный, антиаллергический, противовоспалительный, антивирусный, антибактериальный. Кроме того, в последние годы широко исследуется их участие в регуляции апоптоза и угнетении пролиферации опухолевых клеток различного генеза. Продемонстрировано также проапоптотическое влияние NAE на внеопухолевую ткань коры надпочечников человека. Однако механизмы реализации проапоптотических и антипролиферативных эффектов остаются практически не изученными. **Цель.** Исследовать влияние различных концентраций NAE *in vitro* на уровень экспрессии мРНК проапоптотического белка Bax во внеопухолевой ткани коры надпочечников. **Материалы и методы.** Исследования проводили на срезах внеопухолевой ткани коры надпочечников больных с гормонально неактивными опухолями. Уровень экспрессии мРНК Bax оценивали методом дифференциальной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции (ПЦР). **Результаты.** Инкубация срезов внеопухолевой ткани коры надпочечников в присутствии различных концентраций NAE приводила к увеличению уровня мРНК проапоптотического белка Bax. Наиболее существенный эффект наблюдали при концентрации  $10^{-6}$  моль/л. **Вывод.** N-ацилэтанолamines *in vitro* вызывали повышение уровня экспрессии Bax во внеопухолевой ткани коры надпочечников, что позволяет отнести NAE к факторам проапоптотического направления. Проапоптотические эффекты NAE реализуются посредством повышения экспрессии белка Bax.

**Ключевые слова:** NAE, проапоптотический белок Bax, внеопухолевая ткань коры надпочечников.

## N-acylated derivatives of ethanolamine increase mRNA expression of Bax proapoptotic protein in the human adrenal cortex

O.S. Lukashenia, N.I. Levchuk, O.S. Mikosha,  
O.I. Kovzun

State Institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. of Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract.** N-acyletanolamines (NAE) is a class of minor lipids that, as to their chemical character, represent acyl derivatives of ethanolamine. It is well known that NAE have a variety of biological effects in the body such as: membrane protective, antioxidant, anti-allergic, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial ones. In addition, their involvement in the regulation of apoptosis and inhibition of tumor cell proliferation of different genesis is being studied intensively in recent years. NAE proapoptotic effect on human extratumoral adrenal tissue was also demonstrated. However, the mechanisms through which the proapoptotic and antiproliferative effects are realized, remain almost unknown. **Aim.** The aim of this work is to investigate the effect of different NAE concentrations on the level of Bax proapoptotic protein mRNA expression in extratumoral tissue of the human adrenal cortex *in vitro*. **Materials and methods.** The study was carried out on sections of extratumor tissue of the adrenal glands with hormonally inactive tumors. The level of Bax mRNA expression was evaluated by differential polymerase chain reaction after reverse transcription (RT-PCR). **Results.** The incubation of extratumoral tissue slices of the adrenal cortex resulted in an increased level of mRNA proapoptotic protein in the presence of NAE. The most significant effect was observed when the NAE concentration was  $10^{-6}$  mol/l. **Conclusion.** The increased level of Bax expression in extratumoral tissue of the adrenal cortex, which allows NAE to be attributed to the factors of proapoptotic direction, was induced by N-acyletanolamines *in vitro*. The findings of experiments show that **proapoptotic** effects of NAE can be realized through an increase in Bax expression.

**Keywords:** NAE, Bax proapoptotic protein, extratumoral tissue of the adrenal cortex.

# Участь ядерного чинника NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу

**В.М. Пушкарьов,  
Л.К. Соколова,  
О.І. Ковзун,  
В.В. Пушкарьов,  
М.Д. Тронько**

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

**Резюме.** В огляді аналізуються клітинні та молекулярні зв'язки між запаленням і таким метаболічним захворюванням, як діабет 1-го типу. Наведено дані про участь ядерного чинника NF-κB в активації Т-реактивних лімфоцитів та в запальних процесах у β-клітинах підшлункової залози, які призводять до їх дисфункції й апоптозу.

**Ключові слова:** ядерний чинник NF-κB, цукровий діабет 1-го типу, цитокіни, запалення, β-клітини, патогенез.

15d-PGJ2 – 15-дезокси-Δ-12,14-простагландин-J2  
МНПК – мононуклеарні клітини периферичної крові  
ЦД1, ЦД2 – цукровий діабет 1-го, 2-го типу  
A1AT – α1-антитрипсин  
ATF3 – activating transcription factor 3  
ATM – ataxia telangiectasia mutated  
АТР – аденозинтрифосфат  
βTrCP – β-transducin repeat-containing protein  
BAFF – активуючий чинник В-клітин  
CBV5 – Коксакі вірус В5  
CCL – C-C motif Chemokine Ligand  
CCR4 – C-C chemokine receptor type 4  
CD – cluster of differentiation  
C/EBP – CCAAT/enhancer-binding protein  
cIAP1, cIAP2 – cellular inhibitor of apoptosis proteins 1, 2  
CK2 – казеїнкіназа-2  
с-Мус – клітинний онкоген мієлоцитоматозу  
COX-2 – циклооксигеназа-2  
с-Src – proto-oncogene tyrosine-protein kinase  
CXCL – chemokine (C-X-C motif) ligand  
CXCR – CXC chemokine receptor  
DC – дендритні клітини  
ER – endoplasmic reticulum  
ERK – extracellular-signal-regulated kinase  
15d-PGJ2 – 15-дезокси-Δ-12,14-простагландин-J2  
FOXO – forkhead box protein O

GWAS – повногеномний пошук асоціацій  
H3K4m – метилювання лізину-4 гістону H3  
HbA1c – глікований гемоглобін  
HEV – вірус гепатиту E  
HGF – чинник росту гепатоцитів  
HRK – активатор апоптозу-5 харакірі  
IFN – інтерферон  
IFIH – interferon induced, with helicase C domain 1  
IGF-1 – insulin-like growth factor 1  
IKZF1 – ikaros family zinc finger protein 1  
ІκB – інгібітор NF-κB  
IKK – ІκB-кіназа  
IL – інтерлейкін  
IL-1R – interleukin-1 receptor  
iNOS (NOS2) – індубельна синтаза оксиду азоту  
IP-10 – IFNγ-induced protein 10  
IPAF – IL-converting enzyme protease-activating factor  
IRF – регуляторний чинник інтерферону  
JNK – c-Jun N-terminal kinase  
LDL – low density lipoprotein  
LPS – ліпополісахариди  
LSD1 – лізин-специфічна деметилаза  
LTβ – β-лімфотоксин  
LTB4 – лейкотрієн B4  
MAPK – mitogen-activated protein kinase  
MCP-1/CCL2 – monocyte chemotactic protein 1 / chemokine (C-C motif) ligand 2  
MDA5 – melanoma differentiation-associated protein 5  
MEKK3 – кіназа, що активується мітогенами

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: zdovado@ukr.net

© В.М. Пушкарьов, Л.К. Соколова, О.І. Ковзун, В.В. Пушкарьов, М.Д. Тронько

## Огляди

MIP-1 $\alpha$ /CCL3 – macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$  / chemokine (C-C motif) ligand 3  
 міРНК – мікроРНК  
 MMP – матричні металопротеїнази  
 NEMO – модулятор NF- $\kappa$ B (IKK $\gamma$ )  
 NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells  
 NIK – кінза, що індукуює NF- $\kappa$ B  
 NLRP3, NLRP1 – NLR family pyrin domain containing 3, 1  
 NLS – послідовність ядерної локалізації  
 NOD – nucleotide-binding oligomerization domain receptors  
 NOD (миші) – non-obese diabetic  
 Nox-1 – NADPH oxidase 1  
 PDK1 – 3-фосфоінозитид-залежна протеїнкіназа 1  
 PDX-1/Ipf1 – pancreatic and duodenal homeobox 1 (insulin promoter factor 1)  
 PGE2, PGD2 – простагландини E2, D2  
 PI3K/Akt – phosphatidylinositol-3-kinase/oncogene in the transforming retrovirus, AKT8  
 PIDD – p53-індукований домен смерті  
 PPAR $\gamma$  – peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$   
 PRR – pattern recognition receptors  
 PUMA – p53-upregulated modulator of apoptosis  
 RANTES/CCL5 – regulated on activation normal T cell expressed and secreted/chemokine (C-C motif) ligand 5  
 RHD – N-кінцевий Rel-гомологічний домен  
 RIG-1-подібні рецептори – retinoic acid-inducible gene 1 receptors  
 RIP1 – receptor-interacting protein 1  
 ROS – reactive oxygen species  
 SCRF – Skp1-Culin-Roc1/Rbx1/Hrt-1-F-box  
 SOD2 – superoxide dismutase 2, мітохондріальна  
 STAT1, 3 – signal transducer and activator of transcription 1 та 3  
 STZ – стрептозотозин  
 Syk – spleen tyrosine kinase  
 TAB2, TAB3 – TAK1-binding protein 2, 3  
 TAD – C-кінцевий трансактиваційний домен  
 TAK1 – TGF $\beta$ -активована кінза  
 TBK1 – TANK-зв'язуюча кінза 1  
 TGF $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$   
 TLR – toll-like receptor  
 TNF $\alpha$ , TNFR – tumor necrosis factor і його рецептор  
 TNFAIP3 (A20) – tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3  
 TRADD – tumor necrosis factor receptor type 1 associated death domain protein  
 TRAF2, TRAF5 – TNF receptor-associated factor 2, 5  
 TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand  
 UbcH5 – ubiquitin-conjugating enzyme E2 D1  
 Ub-ліаза – ubiquitin ліаза (E3 ubiquitin ліаза)  
 VEGF – vascular endothelial growth factor

**Вступ**

Серцево-судинні, онкологічні захворювання та цукровий діабет, підґрунтя патогенезу яких складають запальні процеси, є одними з основних причин смерті в усьому світі. Ключовою ланкою, що пов'язує запальний процес із цими тяжкими захворюваннями, є ядерний чинник NF- $\kappa$ B.

Евкаріотичний чинник транскрипції NF- $\kappa$ B було вперше виявлено як білок, зв'язаний зі специфічною послідовністю ДНК гена легкого  $\kappa$ -ланцюга імуноглобуліну у зрілих В-клітинах [1]. Згодом було показано, що NF- $\kappa$ B міститься у більшості типів клітин, також було визначено специфічні локуси зв'язування NF- $\kappa$ B, так звані  $\kappa$ B-сайти, у промоторах/енхансерах великої кількості індукбельних генів [2]. NF- $\kappa$ B функціонує як один із найважливіших швидкодіючих внутрішньоклітинних месенджерів, що поєднує найрізноманітніші сигнали довкілля з експресією численних клітинних генів. NF- $\kappa$ B оперативно регулює різні біологічні процеси – від росту клітин, їх виживання, розвитку тканин та органів до імунної реакції та запальних процесів. Порушення регулювання сигнальних механізмів, основою яких є NF- $\kappa$ B, пов'язано з багатьма тяжкими хворобами людини, такими як рак, автоімунні захворювання, хронічні запалення, порушення обміну речовин, діабет обох типів та нейродегенеративні перетворення [2]. Отже, розуміння молекулярних механізмів, які регулюють передачу сигналів і функціонування NF- $\kappa$ B, є важливим для пошуку нових терапевтичних підходів у лікуванні різноманітних хвороб людини.

**Структура сигнального комплексу NF- $\kappa$ B**

Досімейства NF- $\kappa$ B входять: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF- $\kappa$ B1) і p52/p100 (NF- $\kappa$ B2). Ці білки мають унікальний N-кінцевий Rel-гомологічний домен (RHD) для формування гетеро- або гомодимерів і зв'язування з ДНК. З C-кінцевим трансактиваційним доменом (TAD) p65, RelB і c-Rel функціонують як активатори таргетних генів при зв'язуванні з p50 або p52. Для самих p50 і p52 характерною є відсутність TAD, а їх гомодимери виступають репресорами транскрипції, які визначають поріг активації NF- $\kappa$ B [3]. У більшості нормальних клітин у стані спокою димери NF- $\kappa$ B утримуються в цитоплазмі інгібітором  $\kappa$ B (I $\kappa$ B), який маскує так звану послідовність ядерної локалізації (NLS) у білках NF- $\kappa$ B. Наразі визначено п'ять членів сімейства білків I $\kappa$ B: I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , I $\kappa$ B $\epsilon$  і BCL-3. Висока афінність репресорних білків I $\kappa$ B до NF- $\kappa$ B забезпечує контроль активації цього сигнального шляху. Білки-попередники p105 і p100 діють подібно до білків I $\kappa$ B, пригнічуючи та затримуючи NF- $\kappa$ B у цитоплазмі [3].

### Активация NF-κB

Широкий спектр позаклітинних лігандів і мембранозв'язаних рецепторів активує каскад NF-κB. Насамперед це члени суперсімейств TNFR, TLR, IL-1R і рецепторів антигенів (рис.). Крім того, знаходять дедалі більше сигнальних шляхів, що регулюють активність NF-κB у відповідь на внутрішньоклітинні стреси. Останні включають відповідь на пошкодження ДНК, утворення ROS, ендоретикулярний стрес (ER), розпізнавання внутрішньоклітинних патогенів та опосередковуються сімействами білків NOD-і RIG-1-подібних рецепторів [2, 4]. Активация

NF-κB у відповідь на позаклітинну стимуляцію і внутрішньоклітинні стресорні події відбувається за канонічним і неканонічним сигнальними шляхами. Зокрема, це комплекс кінази ІκB (IKK), що складається з двох каталітичних субодиниць IKK1, IKK2 і регуляторного компонента NEMO (модулятор NF-κB; IKKγ), який контролює канонічний шлях [2, 3, 5].

Канонічний шлях характеризується залученням димерів p50 із p65 або c-Rel і часто активується у відповідь на інфекцію, прозапальні ростові чинники та цитокіни, такі як TNF-α (рис.). Останній індукує тримери-

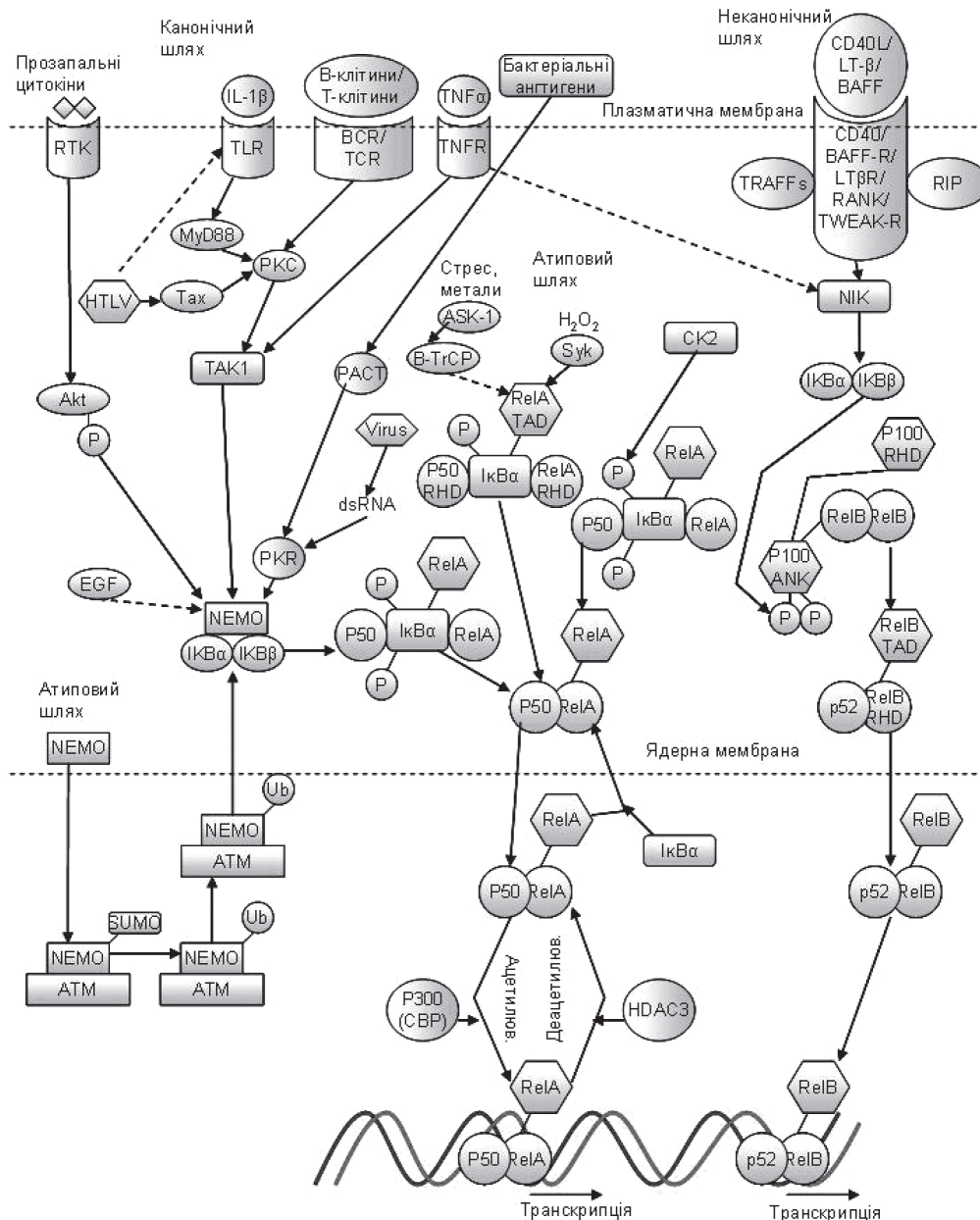


Рис. Схема структури й активації сигнального комплексу NF-κB (пояснення – в тексті).

зацію TNFR1 і мобілізацію адаптерних білків TRADD, Ub-лігаз TRAF2, TRAF5, cIAP1, cIAP2 і протеїнкінази RIPK1, що завершується фосфорилуванням й активацією IKK2. Активується IKK2 протеїнкіназами MEKK3 (кіназа, що активується мітогенами) та TGFβ-активованою кіназою (комплекс TAK1-TAB2-TAB3) [3, 6, 7]. Активована IKK2 перемикається з TNFR1 до комплексу NF-κB/IκB, де фосфорилує білки IκB по залишках серину 32 і 36, що призводить до розпізнавання його білками βTrCP. Це індукує K48-пов'язане поліубіквітинилування лігазами сімейства E3 (SCRF) з узгодженою дією з E2-ферментом UbcH5. Внаслідок цього IκBα деградує у протеасомах, що веде до вивільнення димерів NF-κB. Комплекси IκBα: p65: p50 здатні до постійного «човникового» переміщення між ядром і цитоплазмою, а маскування NLS білка p65 у поєднанні з експортом його з ядер визначає цитоплазматичну локалізацію NF-κB, запобігаючи зв'язуванню з ДНК. Звільнений від IκBα чинник NF-κB експонує NLS на p65 і p50, що спричиняє переміщення NF-κB (p65: p50) в ядро та зв'язування з κB-сайтами ДНК у промоторах й енхансерах генів-мішеней [3, 8]. Вироджений характер послідовності κB-сайту, здатність окремих NF-κB субодиниць формувати гомодимери та гетеродимери, гетеротипова взаємодія з іншими чинниками транскрипції та регулювання транскрипційної активності шляхом посттрансляційних модифікацій субодиниць NF-κB визначають як позитивну, так і негативну регуляцію транскрипції широкого спектра генів. Пригнічення транскрипції залежить не лише від синтезу білків IκB, але й від видалення активних NF-κB-димерів зі зв'язку з ДНК [9, 10].

Варіантом канонічного шляху також вважається активація NF-κB-каскаду за умов пошкодження ДНК генотоксичними агентами. Порушення структури ДНК швидко активує трансдуксер — протеїнкіназу ATM, яка фосфорилує NEMO, що утворює в ядрі комплекс, до складу якого входять RIP1, p53-індукований домен смерті (PIDD) і NEMO. Після модифікацій, що включають фосфорилування та сумоїлювання, NEMO мігрує з ядра в цитоплазму, де зв'язує й активує IKK2, яка, у свою чергу, фосфорилує IκB за звичайним канонічним шляхом (див. рис.). До модифікації p65 в ядрі залучено

IKKε [5, 8]. Канонічні сигнальні шляхи NF-κB є тимчасовими й обмежуються авторегуляторними механізмами, що залучають NF-κB-залежну індукцію негативних регуляторів, таких як IκBα або убіквітин-редагуючий фермент A20 (TNFAIP3), який інактивує IKK [11].

Неканонічний шлях залучає рецептори сімейства TNFR, які не належать до рецепторів смерті, такі як CD40, β-лімфотоксин (LTβ) та активуючий чинник В-клітин — BAFF [12]. На відміну від канонічного шляху, неканонічний залежить від IKK1 і не залежить від NEMO. Активація IKK1 цитокінами приводить до фосфорилування p100 й утворення комплексів p52/RelB. На додаток до фосфорилування IκB-білків важливо відзначити, що ключові ферменти NF-κB шляху, IKK1 і IKK2 можуть опосередковувати перехресні взаємодії з іншими сигнальними шляхами, у тому числі з p53, MAPK, IRF, і безпосередньо регулювати процеси транскрипції [7]. Після активації рецепторів відповідним лігандом кіназа, що індукує NF-κB (NIK), стабілізується через автофосфорилування та фосфорилує IKK1, яка спричиняє конформаційні зміни білка p100 і розщеплення його до p52. Формується гетеродимер NF-κB із p52 і RelB, який транслокується в ядро. Білок-інгібітор апоптозу c-IAP, необхідний для активації канонічного шляху, пригнічує неканонічний через убіквітинилування та деградацію NIK [6].

Отже, канонічний і неканонічний шляхи за певних обставин координуються, що може забезпечувати «тонке» налаштування загальної активності NF-κB у клітині.

Атипові шляхи ведуть до активації NF-κB за різними механізмами (див. рис.). Так, для індукованої UVC-активації NF-κB потрібно є ксаєїнкіназа-2 (CK2), а не IKK. У деградації IκB беруть участь калпаїн-залежні механізми, а не протеасоми. Крім того, є дані, що фосфорилування IκB кіназами c-Src або Syk становить підґрунтя механізму індукованої перекисом водню активації NF-κB [8].

#### **Процес запалення та його завершення**

Гостре запалення є реакцією організму на інфекцію або пошкодження тканин, що приводить до відновлення гомеостазу, загоювання на клітинному та тканинному рівнях і вимагає як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді. Воно складається з прозапальної фази, фази

адаптації та фази вирішення (завершення) запалення [11, 13, 14]. Незавершене, хронічне запалення є основною ланкою патогенезу різних захворювань, таких як артрит, астма, запальні захворювання кишечника, діабет і рак. У запальному процесі беруть участь численні види клітин: гладенькі клітини, моноцити/макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли, дендритні клітини (DC), В- і Т-лімфоцити, які відіграють важливу роль у прогресі та завершальних фазах запалення [2, 14]. Ключовою подією під час запалення є мобілізація нейтрофілів, які діють на першій лінії імунного захисту проти інфекції. Міграція й активація нейтрофілів скеровується хемоатрактантами, що виробляються клітинами резидентних тканин. Макрофаги, гладенькі клітини та лейкоцити контролюють активацію нейтрофілів у процесі запалення за допомогою секреції цитокінів, хемокінів і похідного арахідонової кислоти — лейкотрієну В<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) [2]. Однією з ознак тяжкого запального процесу є інфільтрація макрофагів. Функцію останніх пов'язано із секрецією запальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-12, TNF), хемокінів та оксиду азоту (NO), яка контролюється NF-κB [3, 15]. Макрофаги експресують індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) та інші маркери прозапального фенотипу. СС-хемокіни та їх рецептори відіграють важливу роль в активації лейкоцитів, сприяючи їх міграції з циркулюючої крові до місць запалення. Ключовим чинником у процесі запалення є хемокін MCP-1/CCL2, який продукують фібробласти, клітини ендотелію, моноцити та макрофаги. Цей білок бере участь у мобілізації та активації Т-лімфоцитів, гладеньких клітин і базофілів. MCP-1 та інші хемокіни, такі як RANTES/CCL5 і запальний білок макрофагів MIP-1α/CCL3, відіграють центральну роль у процесах запалення [16]. Із запаленням пов'язано і локальне посилення експресії COX-2 [17, 18]. COX-1, яка експресується конститутивно, та індукцибельна COX-2 забезпечують біосинтез простагландинів з арахідонової кислоти. Продукти COX, насамперед PGE<sub>2</sub>, модулюють класичний перебіг запалення [17, 19, 20]. Іншими медіаторами запалення є лейкотрієни, які виробляються 5-ліпоксигеназним каскадом [21].

У нормі запальний процес із часом завершується за спеціальними механізмами, до яких часто залучено ті ж чинники, що формують за-

палення. Так, COX-2, яка виконує прозапальні функції, пов'язані з утворенням простагландину PGE<sub>2</sub>, водночас є і протизапальним чинником. Експресія COX-2 стартує через 2 години після дії прозапальних стимулів, що збігається з підвищенням вмісту PGE<sub>2</sub> та інтенсифікацією запальних процесів [17, 19]. Повторна експресія COX-2 спостерігається через 48 годин, що збігається з мінімальним рівнем PGE<sub>2</sub>, але підвищеним рівнем циклопентенону простагландину 15-дезоксид-Δ-12,14-простагландин-J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>). Останній є ендogenous лигандом для ядерних рецепторів PPARγ [22] і вважається одним із найважливіших протизапальних чинників.

Хоча макрофаги є медіаторами прозапального фенотипу, є дані, що ці клітини сприяють також згортанню запалення, оскільки наприкінці запального процесу продукують інгібітор рецептора IL-1, ростові чинники TGFβ, VEGF, IGF-1, секретують високі рівні протизапальних цитокінів IL-10 та IL-4 [18]. Апоптоз клітин, що беруть участь у запаленні, відіграє важливу роль у завершенні запалення з подальшою утилізацією лейкоцитів у стані апоптозу макрофагами [13, 23]. Відомими протизапальними медіаторами є ендogenous глюкокортикоїди, які пригнічують NF-κB та індують експресію генів, що кодують білки протизапального спрямування. Такими є гени анексину-1 і ліпокортину-1, які гальмують утворення прозапальних простагландинів, і гени ліпоксинів, які пригнічують хемотаксис нейтрофілів, еозинофілів і сприяють активності макрофагів щодо утилізації апоптотичних клітин [13, 14]. Є дані, що у гальмуванні запалення бере участь NO, завдяки своїй здатності пригнічувати продукцію цитокінів [2].

Порушення механізмів завершення запальних процесів призводить до переходу запалення у хронічну форму та спричиняє виникнення численних хвороб людини, таких як артрит, атеросклероз, цукровий діабет, рак, гастрит тощо.

#### **Участь NF-κB у процесах запалення**

Вивчення активації NF-κB на різноманітних моделях запалення вказує на важливу роль цього чинника транскрипції у сприянні запаленню через посилення активності COX-2 та iNOS із подальшою продукцією PGE<sub>2</sub> і NO. Раннє застосування інгібіторів NF-κB на моделі плевриту щурів пригнічувало запальний

процес [2], водночас більш пізні застосування інгібіторів призводило до формування стійкого запалення. Участь NF-κB у транскрипції генів ключових прозапальних агентів, таких як IL-1, IL-6, IL-8, COX-2, iNOS, кількох хемокинів, у тому числі і найпотужнішого хемоатрактанта моноцитів MCP-1, відповідає важливій ролі цього чинника у регулюванні запальної реакції. Руйнування сполучної тканини та продукція матричних металопротеїназ (ММР) в активованих моноцитах, які сприяють міграції запальних клітин, також регулюється через активацію NF-κB [24], яка, у свою чергу, контролюється сигнальним каскадом PI3K/Akt/IKK/NF-κB. Простагландини, такі як PGE<sub>2</sub>, і лейкотрієни стимулюють транскрипційну активність NF-κB, проте, очевидно, не через регуляцію IKK, а за альтернативними шляхами [2]. Істотна роль NF-κB у промоції запалення може проявлятися через сприяння виживанню інвазійних запальних клітин. Так, показано, що NF-κB активується в прозапальних нейтрофілах, і ця активація зворотно корелює з активацією каспази-3. Було також показано, що згортання опосередкованого нейтрофілами запалення відбувається через апоптоз, і пригнічення NF-κB у цих клітинах стимулює загибель клітин. Інгібітори NF-κB посилюють TNF-індукований апоптоз у нейтрофілах та еозинофілах. У цих клітинах на пізніх стадіях запалення утворення простагландину PGD<sub>2</sub> пригнічує активацію NF-κB [25]. Отже, NF-κB на початкових стадіях сприяє запаленню завдяки своїй здатності пригнічувати апоптоз, а пізніше, у фазі завершення запалення, NF-κB викликає власне гальмування за рахунок синтезу різних простагландинів.

#### **Роль NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу**

За діабету 1-го типу (ЦД1) β-клітини підшлункової залози є мішенню автоімунної атаки, яка частково опосередковується цитокинами, такими як інтерлейкін-1 (IL-1) та інтерферони I типу (IFN) [26]. Процеси запалення спричиняють індукцію та посилення імунного пошкодження β-клітин і на пізніших етапах — стабілізацію та підтримку інсуліту, сприяючи розвитку хвороби. Реакція β-клітин на стрес і запалення, як вважають, є критичним чинником, що визначає результат захворювання.

У β-клітинах у стані спокою не виявлено активності NF-κB, проте під дією IL-1 NF-κB активується і транслюкується в ядро. Досліджен-

ня показали, що понад 60 генів модифікуються в β-клітинах під дією цитокінів, що призводить до дисфункції β-клітин й апоптозу, значна кількість цих генів є мішенями NF-κB [27]. Серед них гени, що кодують iNOS, проапоптотичний рецептор Fas, хемокін MCP-1 і супероксиддисмутаза (MnSOD), які можуть визначати життєздатність β-клітин. Активація NF-κB може вмикати про- або антиапоптотичні каскади, але більшість даних свідчать на користь апоптотичної дії NF-κB у β-клітинах [27]. Пригнічення індукованої цитокинами активації NF-κB запобігає загибелі клітин в острівцевих клітинах людини [26], β-клітинах щурів *in vitro* [28], а також у клітинах миші MIN6, що продукують інсулін [29]. Крім того, внутрішньовенне введення олігодезоксинуклеотидів, які нейтралізують NF-κB, гальмує індукований алоксаном апоптоз β-клітин і розвиток ЦД1 у мишей. Миші з дефіцитом NF-κB1 виявляли стійкість до індукції стрептозотоцином (STZ) діабету [30]. Пригнічення сигнального шляху NF-κB захищає β-клітини підшлункової залози від ініційованого цитокинами апоптозу *in vitro* та індукованого низькими дозами STZ-діабету *in vivo*. Отже, активація NF-κB визначає в основному проапоптотичні процеси в β-клітинах підшлункової залози. Важливо також відзначити, що гіперглікемія викликає стійку активацію NF-κB в ізольованих *ex vivo* мононуклеарних клітинах периферичної крові (МНПК) у хворих на ЦД1 [27].

Традиційно ЦД1 вважається хворобою клітинного імунітету, але з'являється дедалі більше доказів, що й інші компоненти імунної системи відіграють важливу роль у його розвитку. Вроджена імунна система контролюється в основному через систему рецепторів TLR, які розпізнають специфічні патогени або ендогенні сигнали небезпеки, активуючи захисну запальну реакцію [31]. TLR, що наявні на поверхні клітин, розпізнають бактеріальні та грибові компоненти, тоді як внутрішньоклітинні TLR розпізнають вірусні та мікробні нуклеїнові кислоти. Крім того, TLR також взаємодіють з ендогенними лігандами, такими як oxLDL (окислені LDL), HSP (білки теплового шоку) 60 і 70, фібриноген і фібрoneктин, вміст яких також підвищується за діабету [32]. Є повідомлення про посилення експресії TLR2 і TLR4 у макрофагах, отриманих із кісткового мозку

діабетичних NOD-мишей (ЦД1), що корелює з активацією NF-κB у відповідь на ендотоксини та збільшення концентрації прозапальних цитокінів. Крім того, у макрофагах, отриманих із кісткового мозку діабетичних NOD-мишей, виявлено підвищені рівні LPS-індукованих iNOS, IL-12p40 і TNF-α, на відміну від макрофагів мишей Balb/C або NOD-мишей у стані предіабету. Нещодавно було продемонстровано підвищену експресію TLR2 і TLR4, внутрішньоклітинну трансдукцію сигналу та TLR-опосередковане запалення в моноцитах із вірогідною кореляцією з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на ЦД [33].

Відповідь на патогени включає в себе продукцію цитокінів, таких як IL-1β, які керують мобілізацією прозапальних клітин до острівців й опосередковують прямий цитотоксичний вплив на β-клітини. Сигнальний шлях від активації TLR до секреції зрілого IL-1β є досить складним. Активація внутрішньоклітинного сигнального шляху NFκB посилює транскрипцію гена *IL1B*, що кодує про-IL-1β, і, отже, підвищує внутрішньоклітинні рівні процитокіну. Подальший процесинг білка в NLRP3-інфламасомі здійснюється пов'язаним з апоптозом спек-подібним білком і каспазою-1, які розщеплюють про-IL-1β до зрілого білка [34]. Хоча поряд із TLR-залежними існують також інші шляхи, які ведуть до продукції IL-1β, такі як АТР-рецептор P2X7, та існують інші інфламасоми, такі як IPAF (IL-converting enzyme protease-activating factor) і NLRP1, які активують каспазу-1, основним є TLR-NLRP3-інфламасомний шлях.

Участь IL-1β у розвитку ЦД1 була відомою, але з'явилися докази, що цитокін діє як ранній прозапальний сигнал у цьому процесі. IL-1β також бере участь у патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), і значну кількість досліджень гіперглікемії та дії IL-1β було пов'язано саме з ЦД2 [31].

Механізми, за допомогою яких IL-1β сприяє патогенезу ЦД1, є неоднозначними. Острівцеві клітини демонструють автокринне зростання IL-1β у відповідь на глюкозу. Очевидно, IL-1β викликає загибель β-клітин, діючи спільно з іншими цитокінами, оскільки в нормальних острівцевих клітинах людини в умовах інкубації їх з IL-1β або IFN-γ апоптозу не спостерігалось. Одночасний вплив обох цитокінів при-

зводив до загибелі клітин внаслідок індукції активатора апоптозу-5 харакірі (HRK) [35, 36], що пов'язано з посиленням експресії PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis), яка контролюється NFκB. Ці цитокіни також активують p38 MAPK, яка безпосередньо індукує апоптоз у β-клітинах. Інші дослідження виявили, що IL-1β активує p38, ERK і JNK, але лише JNK стимулює апоптоз у культивованих клітинах [31, 37]. Крім того, IL-1β разом з IFN-γ спричиняють ER-стрес в острівцевих клітинах щурів, проте це не пов'язано з апоптозом β-клітин [37].

У β-клітинах збільшення вмісту IL-1β внаслідок гіперглікемії було пов'язано з активацією NFκB і, в кінцевому підсумку, з дисфункцією β-клітин. Також показано, що β-клітини, попередньо проінкубовані з антагоністом рецептора інтерлейкіну-1 – IL1-RA, були захищеними від апоптозу. Застосування IL1-RA зменшує кількість iNOS та утворення NO в острівцевих клітинах людей і щурів. [31]

Канонічний сигнальний шлях IKK2/NF-κB є головним регулятором запальної відповіді та вродженого імунітету [38], який активується вірусними та бактеріальними патогенами, різними цитокінами та чинниками стресу. Використання моделі мишей із конститутивною експресією активної алелі IKK2 у β-клітинах показало, що тривала активація IKK2/NF-κB є достатньою, аби викликати інсуліт із гіперглікемією, гіперінсулінемією, а також зниження маси β-клітин у трансгенних тварин. Цікаво, що нокаут трансгена зупиняє розвиток цукрового діабету. Роль NF-κB як медіатора індукованого цитокінами апоптозу β-клітин [39] і його активації в острівцях предіабетичних NOD-мишей можна вважати доведеною. Відповідно, стійкість до STZ-індукованого діабету досягається за рахунок специфічного пригнічення NF-κB [26, 40]. Також різні натуральні продукти (куркумін), які пригнічують NF-κB, гальмують розвиток індукованого STZ-діабету, захищаючи β-клітини від пошкодження [41]. Натомість пригнічення NF-κB у β-клітинах нормальних мишей викликає гіперглікемію та порушення стимульованої глюкозою секреції інсуліну й прискорює розвиток діабету в NOD-мишей [39, 41]. Отже, рівень, контекст і час активації NF-κB можуть визначати загальний результат дії чинника у патогенезі ЦД1.

Дані щодо експресії генів свідчать, що активації IKK2/NF-κB у β-клітинах досить, аби ініціювати різні клітинні механізми, які впливають на функції β-клітин та їх виживання, й індукувати діабет у людей і тварини [42]. Ці різноманітні чинники (TNF-α, ATF3, C/EBP-гомологічний білок, NOS2, c-Myc, Stat1, Noh-1), як відомо, викликають запалення, оксидативний стрес, стрес ER, продукцію NO, що разом спричиняє дисфункцію β-клітин та апоптоз. Не виключено й інші невідомі ефекти IKK2/NF-κB-сигналіну, які можуть перешкодити функціонуванню β-клітин і сприяти розвитку хвороби.

Профіль експресії генів у мишей із конститутивною експресією IKK2 додатково вказує на причетність вродженого імунітету й IFN I типу, що є характерним для вірусної інфекції та для острівців підшлункової залози за діабету, надто за тривалого перебігу хвороби [43]. Крім того, програма експресії генів, яка індукується ентеровірусною інфекцією острівців людини [44], також імітується у моделі IKK2-CA<sup>Pdx-1</sup>. Вважається, що вірусні інфекції є ініціюючим чинником ЦД1 у людини та тварин [45], і, що важливо, вони активують TLR і NOD-подібні рецептори — індуктори NF-κB. Дійсно, сигнальний каскад NF-κB активується у β-клітинах за ентеровірусної інфекції та після обробки дволанцюговою РНК і опосередковує, принаймні частково, шкідливі ефекти цих чинників [44, 46]. Кількість Irf7, головного регулятора залежних від IFN I типу імунних реакцій, який залучений до патогенезу ЦД1, збільшується в моделі IKK2-CA<sup>Pdx-1</sup>. Також підвищується кількість продукту *IFIH* (interferon induced, with helicase C domain 1) — іншого гена, пов'язаного з ЦД1, який експресується в острівцях та індукується запальними цитокінами й дволанцюговою РНК у β-клітинах щурів [47]. Отже, можна припустити, що сама по собі активація NF-κB у β-клітинах може ініціювати вроджену імунну реакцію, аналогічну противірусній, яка врешті призводить до розвитку автоімунного діабету. Автори, проте, не виключають можливу роль PDX-1-гаплонедостатності у схильності β-клітин до IKK2/NF-κB-індукованого запалення.

Визначення нових генів, пов'язаних із діабетом, показало, що найбільше активується CCL17 — хемокін, який бере участь в імунних

та алергічних запальних реакціях [42]. Його рання активація в умовах нормоглікемії дозволяє припустити, що це є важливий ефектор сигнального шляху IKK2/NF-κB, який сприяє розвитку діабету. Вірусна інфекція β-клітин людини індукує NF-κB-залежну експресію CCL17 і CCL22, а пригнічення IKK/NF-κB запобігає цитокін-індукованій продукції CCL17 у кератиноцитах. CCL17 в основному виробляється дендритними клітинами та відіграє важливу роль у розвитку Т-клітин, їх переміщенні й активації. CCL17 і CCL22 залучаються CD4<sup>+</sup> Т-клітинами через рецептор CCR4. Клітини, що експресують CCL17, було виявлено в інфільтрованих острівцях від предіабетичних NOD-мишей, також відомо, що CCR4-позитивні Т-клітини беруть участь у розвитку автоімунного діабету. Крім того, нейтралізуючі антитіла до CCL22 інгібують інсуліт і діабет, тоді як трансгенна надекспресія CCL22 прискорює розвиток хвороби [48]. Проте, за іншими даними, CCL22-опосередковане залучення регуляторних Т-клітин запобігає розвитку автоімунного діабету. Не виявлено жодних істотних відмінностей у кількості CCL17 у плазмі крові хворих на ЦД1 порівняно зі здоровими особами [42, 49].

Для моделі IKK2-CA<sup>Pdx-1</sup> також характерною є індукція гена *Ear*, який кодує підгрупу сімейства РНКаз А і секретується еозинофілами гризунів, а також експресується у макрофагах. *Ear* бере участь у захисті від бактеріальних та вірусних загроз і у хемотаксисі DC [50]. Активується також сімейство генів *Serpina1*, які кодують інгібітори серинових протеаз. У людини її представлено одним геном — α1-антитрипсину (A1AT), експресія якого посилюється прозапальними цитокінами в клітинах острівців. A1AT є білком гострої фази з проти-запальними, захисними й антиапоптотичними властивостями, який пролонгує виживання острівцевих аллотрансплантатів і пригнічує індукований STZ і цитокінами апоптоз у β-клітинах [51], а також розвиток діабету у NOD-мишей.

На відміну від даних про участь NF-κB в апоптотичних процесах, є повідомлення, які свідчать про захисну дію чинника. Було створено модель на трансгенних мишах, де NF-κB інгібується в острівцевих клітинах шляхом надекспресії IκB під контролем промотора

PDX-1/Irf1 [52]. Дорослі миші характеризувались гіперглікемією та порушеннями стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Тобто блокада NF-κB у процесі розвитку підшлункової залози знижувала як експресію ключових генів інсулін-секреторного шляху, так і кількість ендокринних клітин у підшлунковій залозі дорослих мишей. Такі ж результати отримано на острівцевих клітинах без активатора NF-κB – ІКК. Цікаво, що неактивність NF-κB прискорює розвиток діабету. Отже, NF-κB може відігравати антиапоптотичну, захисну роль у β-клітинах NOD-мишей і потенційно запобігати розвитку діабету. Тому перш ніж розглядати способи пригнічення NF-κB як стратегії для запобігання діабету 1-го типу, необхідно зрозуміти точні механізми регулювання генів, контрольованих NF-κB у β-клітинах [27].

Виникнення автоімунності раніше пов'язували з гіперактивністю NF-κB [53, 54]. Утім варто зазначити, що у цих дослідженнях, як правило, розглядалася активність NF-κB у цілому, часто після дії зовнішніх лігандів, таких як LPS. Хоча гетеродимеризація p50 субодиниці NF-κB1 із p65 після стимуляції TLR є прозапальним чинником, p50 може знаходитися в транскрипційно-репресивних гомодимерах у багатьох нестимульованих клітинах, у тому числі в DC. Відсутність NF-κB1 може мати різні функціональні наслідки у стимульованих і нестимульованих клітинах. Відповідно, на додаток до підвищеної реакції NF-κB після стимуляції, NOD-миші демонструють помітно меншу кількість p50 гомодимерів в ядрах у нестимульованих DC порівняно зі стійким до діабету штамом NOR/Lt. Vcl-3-дефіцитні миші, з порушенням балансу p50-гомодимерів, також показали підвищену сприйнятливність до діабету в NOD-моделі [55, 56]. Ці результати узгоджуються з регулюючою функцією субодиниці p50 NF-κB1 щодо обмеження автоімунного діабету. Так, було продемонстровано участь NF-κB1 у негативній регуляції продукції TNF-α в DC у стані спокою та запобіганні подальшої індукції активності ефекторних CD8+ Т-клітин. Виявлено також поліморфізм у промоторній ділянці TNF-α, що призводить до зниження зв'язування з p50 гомодимерами. Цей поліморфізм пов'язано з різними автоімунними захворюваннями, в тому числі із ЦД1 [57].

### **Вірусні інфекції та NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу**

Віруси (краснухи, епідемічного паротиту, ротавірус, ентеровіруси (HEV), вірус Епштейна-Барра, цитомегаловірус) є одними з найбільш імовірних чинників довкілля, що беруть участь у розвитку ЦД1. HEV вважаються найбільш перспективними кандидатами у тригери розвитку ЦД1. Проте деталі механізмів і сигнальних шляхів у процесі індукції вірусами автоімунних хвороб і деструкції β-клітин ще доведеться визначити [58]. Одним із таких механізмів може бути секреція інфікованих вірусом β-клітин хемокіну CXCL10, або IP-10 (IFNγ-induced protein 10) – потужного хемоатрактанту автореактивних Т-клітин, що експресують CXCR3. У CXCR3-дефіцитних мишей спостерігається помітна затримка розвитку діабету. Згодом було показано на тій самій моделі, що серед CXCR3-лігандів, які включають CXCL9, -10, -11, лише CXCL10 справляє домінуючий вплив на рекрутування Т-клітин [59].

Дані досліджень свідчать, що HEV-індукований некроз у панкреатичних острівцях людини корелює з особливим профілем експресії генів. Останній включає підвищені рівні експресії генів прозапальних, контрольованих NF-κB цитокінів – IL-1α, IL-1β, TNF-α і TRAIL, які вважаються ключовими медіаторами індукованої цитокінами дисфункції β-клітин. Такий профіль експресії генів може бути пов'язаним із генерацією та підтримкою автоімунних реакцій, оскільки він поєднує в собі утворення прозапальних цитокінів і хемокінів із деструкцією β-клітин. Експресія генів прозапальних цитокінів та індукована ними дисфункція β-клітин корелює з літичним потенціалом вірусу. Підвищені рівні експресії генів рецепторів розпізнавання дволанцюгової РНК, противірусних молекул, цитокінів і хемокінів було виявлено для всіх досліджених штамів вірусу. На тлі інфекції вірусом Коксаки В5 (CBV5)-DS також пригнічуються гени, що беруть участь у гліколізі та секреції інсуліну [44, 46].

Роль ентеровірусів як ключових тригерів ЦД1 зараз широко обговорюється у зв'язку з відсутністю однозначних доказів, що HEV є причиною захворювання, незважаючи на вірогідну асоціацію між HEV-інфекцією та автоімунними процесами у β-клітинах підшлункової залози й ЦД1 [60].

Серед штамів HEV, причетних до цих захворювань, групу вірусів Коксаки В (CVB) вивчено більш детально. Запропоновано декілька механізмів, за допомогою яких CVB може ініціювати або прискорити автоімунні процеси, в тому числі пряма індукція апоптозу  $\beta$ -клітин, сприяння продукції прозапальних цитокінів, активація TLR, молекулярна мімікрія (активація автореактивних T- і B-клітин перехресно реагуючими епітопами інфекційного збудника), а також порушення регуляції міРНК господаря [61]. CVB5-інфекція може викликати в острівцях людини активацію багатьох генів імунної відповіді, в тому числі PRR (pattern recognition receptors). Так, рівні мРНК *IFIH1* і *TLR7* були значно підвищеними в CVB5-інфікованих клітинах порівняно з контрольними. Дослідження інших генів, пов'язаних із ризиком ЦД1, продемонстрували збільшення мРНК генів *SH2B3* та *IKZF1* [61].

Вивчення CVB5-інфікованих острівців людини показало порушення регуляції 33 міРНК протягом 7 днів після зараження. Це складає 2,2% від усіх охарактеризованих міРНК людини і 6,4% міРНК, що експресуються в здорових  $\beta$ -клітинах підшлункової залози [62]. Оскільки одна міРНК може потенційно регулювати сотні генів, порушення навіть невеликої кількості міРНК може значно вплинути на транскриптом і фізіологію клітини. Так, міРНК-155-5р і міРНК-181a-3р є важливими модуляторами імунної відповіді, контролюючи пригнічення утворення прозапальних цитокінів та активаторів NF- $\kappa$ B-шляху [63]. У CVB5-інфікованих клітинах було підвищено рівень міРНК-155-5р, однією з мішеней якої є антиапоптотичний ген *GLIS3*. Втрата *GLIS3* сенсibiliзує клітини до опосередкованого цитокінами апоптозу [64]. Тому збільшення міРНК-155-5р може зменшувати експресію *GLIS3* і сприяти апоптозу  $\beta$ -клітин, тоді як зниження кількості міРНК-181a-3р буде викликати зворотний ефект.

Ці дані підтверджуються результатами, одержаними із застосуванням повногеномного пошуку асоціацій (GWAS). Аби визначити варіанти, пов'язані з ЦД1, було ресеквеновано екзони та сайти сплайсингу десяти генів-кандидатів у базі ДНК (480 пацієнтів і 480 контрольних осіб), а також перевірено їх асоціацію із захворюванням. Знайдено чотири рідкісні

варіанти, які незалежно один від одного знижують ризик ЦД1, у гені *IFIH1* (MDA5), розташованого в ділянці хромосоми, раніше асоційованої за даними GWAS із ЦД1. За прогнозами, ці варіанти характеризуються змінами експресії та структури *IFIH1*, цитоплазматичної гелікази, яка опосередковує індукцію інтерферону у відповідь на вірусну РНК. Останній факт підкреслює роль *IFIH1* і вірусів у розвитку ЦД1 [65].

#### **Роль взаємодії мікроРНК та NF- $\kappa$ B у патогенезі цукрового діабету**

NF- $\kappa$ B відіграє важливу роль у регуляції численних клітинних функцій і як універсальний чинник транскрипції є мішенню для великої кількості міРНК. Аномальна активність NF- $\kappa$ B часто асоціюється зі змінами рівнів міРНК, які відіграють вирішальну роль у розвитку різних захворювань, зокрема діабету. Експресія й активність NF- $\kappa$ B регулюються різними міРНК, NF- $\kappa$ B, у свою чергу, також контролює експресію багатьох міРНК.

Панкреатичні  $\beta$ -клітини й тканини-мішені інсуліну експресують певний набір міРНК, значна частина з яких контролюється NF- $\kappa$ B. Більшість міРНК не є клітинно специфічними. Винятком є міРНК-375, якою збагачені панкреатичні острівці і яка регулює експресію генів, що беруть участь у секреції гормонів і зростанні маси  $\beta$ -клітин. міРНК-375(-) миші характеризуються гіперглікемією та зниженою масою  $\beta$ -клітин [66]. У клонованій лінії  $\beta$ -клітин гризунів MIN6 виключення або надмірна експресія цієї міРНК впливає на стимульовану глюкозою секрецію інсуліну [67, 68]. Профіль експресії міРНК  $\beta$ -клітин і тканин-мішеней інсуліну змінюється у хворих на ЦД, що, ймовірно, сприяє порушенню функції цих тканин. Дійсно, острівці NOD-мишей — моделі ЦД1, містять підвищені рівні кількох міРНК, у тому числі міРНК-21, міРНК-34a, міРНК-29 і міРНК-146a, які негативно впливають на функцію  $\beta$ -клітин. Зміни профілю міРНК, пов'язаних із ЦД, також є характерними для тканин людини.

В острівцях діабетичних мишей інтенсивно експресуються міРНК-200, що призводить до ініціації в них апоптозу. міРНК-200 є негативним регулятором консервативної мережі антиапоптотичних і стрес-резистентних чинників, яка включає в себе основний для  $\beta$ -клітин шаперон Dnajc3 (p58IPK) та інгібітор каспаз XIAP. Дозування міРНК-200 в острівцях ми-

шей, хворих на діабет, позитивно контролює активацію супресора Trp53 і цим створює платформу для експресії проапоптотичних генів. Ці результати демонструють важливу роль сімейства міРНК-200 у виживанні  $\beta$ -клітин і патогенезі діабету [69].

Високий вміст глюкози підвищує експресію міРНК-23b-3r навіть після нормалізації глікемії. Мішенню міРНК-23b-3r виявилась мРНК SIRT1. Зниження експресії міРНК-23b-3r пригнічує експресію ацетилюваного NF- $\kappa$ B, посилюючи експресію SIRT1. Високий вміст глюкози сприяє залученню p65 і посилює транскрипцію гена міРНК-23b-27b-24-1 [70].

Експресія міРНК-221 селективно знижується під впливом LPS *in vitro* та *in vivo*. Посилена експресія міРНК-221 значно збільшує продукцію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 і посилює активацію NF- $\kappa$ B і MAPK у відповідь на стимуляцію LPS. Дослідження показали, що безпосередньою мішенню міРНК-221 є A20 — важливий негативний регулятор канонічного сигнального шляху NF- $\kappa$ B, який пригнічує запальну реакцію [71].

Отже, міРНК відіграють важливу роль у контролі функціонування  $\beta$ -клітин, порушення якого веде до діабету. Потенціал терапевтичного використання міРНК, що діють вище та нижче сигнального каскаду NF- $\kappa$ B, як доступних мішеней для лікування діабету ще чекає своєї оцінки.

**Інші чинники, пов'язані з NF- $\kappa$ B, які беруть участь у патогенезі цукрового діабету 1-го типу**

**Епігенетичні модифікації.** Епігенетичні дослідження розширили наші уявлення про важливість модуляції NF- $\kappa$ B-залежного шляху, опосередкованого метилтрансферазою Set7, для виконання регулюючих функцій в острівцях підшлункової залози і цитокін-залежної регуляції активності NF- $\kappa$ B-p65 шляхом метилювання лізинових залишків гістонів [72]. Гіперглікемія, навіть тимчасова, викликає тривалу мобілізацію метилтрансферази Set7 і H3K4-метилювання. Дослідження ділянки ендегенного промотору субодиноці p65 NF- $\kappa$ B продемонстрували моно-метилювання лізину-4 гістону H3 (H3K4m1). Цікаво, що ди- або триметилювання цього амінокислотного залишку гістону H3 у відповідь на глюкозу не спостерігалось. Метилювання здійснюється виключно Set7. Зв'язування інших H3K4-метилтрансфераз, таких як MLL180, з промоторною ділянкою p65 не відзначали. Метилювання H3K9 також змінюється залежно від гіперглікемії та пов'язано зворотною залежністю з експресією генів. Іншим чинником, який може впливати на стан NF- $\kappa$ B, є РКС [73]. Використання інгібітору РКС бісиндоліл-малеїмід показало зменшення H3K4m1-метилювання гена p65 та індукованої глюкозою активації експресії гена p65. Гіперглікемія викликає також стійку мобілізацію лізин-специфічної деметилази 1 і деметилювання H3K9. Подальші дослідження визначили конкретні зміни в H3K9 за гіперглікемії та за нормальних рівнів глюкози. Показано, що гіперглікемію пов'язано з позитивною регуляцією експресії генів NF- $\kappa$ B-p65 і зі специфічним зниженням метилювання H3K9 промоторної ділянки цього гена. Цікаво, що тимчасова гіперглікемія викликає стійке зниження ди- та триметилювання H3K9 (H3K9m2 і H3K9m3) промотору NF- $\kappa$ B-p65, і ці події збігаються із залученням лізин-специфічної деметилази (LSD1) до ділянок промоторів [74]. Отримані результати дозволяють припустити, що у відповідь на гіперглікемію постійні епігенетичні транзакції визначають асиметричне метилювання лізинів K4 і K9 гістону H3 NF- $\kappa$ B-p65 [72, 75].

**Чинник росту гепатоцитів.** В острівцях, інкубованих із цитокінами *in vitro*, та у мишей, яким вводили низькі дози STZ, значно збільшуються рівні чинника росту гепатоцитів і його рецептора (HGF і c-Met), що може свідчити про потенційну роль HGF/c-Met у виживанні  $\beta$ -клітин під дією діабетогенних агентів. Дорослі миші з нокаутуванням c-Met — Met(–) характеризуються нормальним вмістом глюкози та гомеостазом  $\beta$ -клітин, тобто втрата c-Met підшлунковою залозою не шкодить їх росту та функціонуванню у нормальних умовах. Натомість миші Met(–) були більш сприйнятливими до індукованого STZ-діабету. У них спостерігались більші рівні глюкози в крові, помітна гіпоінсулінемія та знижена маса  $\beta$ -клітин порівняно з мишами дикого типу. Також у мишей із неактивним c-Met посилюється інфільтрація клітин крові в острівці, відбувається підвищення рівня NO, продукції хемокінів та апоптоз  $\beta$ -клітин. Met(–)- $\beta$ -клітини є чутливішими до цитокін-індукованої загибелі клітин *in vitro*, цей ефект

опосередковано активацією NF-κB та утворенням NO. І навпаки, наявність HGF гальмує активацію p65/NF-κB і цілком захищає β-клітини мишей і людини від цитокінів [76].

Ці результати демонструють, що HGF/c-Met є важливим чинником для виживання β-клітин шляхом ослаблення NF-κB-сигналіngu, та свідчать, що активація сигнального шляху HGF/c-Met може бути новою стратегією для посилення захисту β-клітин.

**Транскрипційний чинник FOXO1.** FOXO1 (forkhead box protein O1) експресується у більшості тканин, зокрема у підшлунковій залозі. Гіперглікемія індукує оксидативний, гіпоксичний і ER-стреси, а також збільшує рівні цитокінів у β-клітинах. Метаболічний стрес призводить до апоптозу, нездатності до проліферації, неконтрольованої автофагії та дедиференціювання β-клітин. FOXO1 пригнічує реплікацію β-клітин шляхом стимуляції експресії інгібіторів клітинного циклу та пригнічення транскрипції *Pdx1*. FOXO1 також пригнічує регенерацію β-клітин за рахунок взаємодії із сигнальним шляхом Notch і супресії транскрипції *NEUROG3* — гена, який кодує нейрогенін-3. FOXO1 захищає β-клітини від оксидативного стресу, стимулюючи експресію антиоксидантних ферментів, запобігає дедиференціюванню та підтримує ідентичність β-клітин шляхом пригнічення експресії нейрогеніну-3 [77]. Нові дані свідчать, що посередники й ефектори інсулін-IGF-1-сигнального шляху, в тому числі IRS2, PI3K, PDK1 (3-фосфоінозитид-залежна протеїнкіназа 1), FOXO1 і протеїнкіназа Akt відіграють важливу роль у рості та функціонуванні β-клітин [78]. Клітини ссавців експресують чотири ізоформи FOXO: FOXO1, FOXO3, FOXO4 і FOXO6, з яких FOXO1 є найбільш поширеною ізоформою в β-клітинах підшлункової залози [79]. FOXO фосфорилується Akt, що призводить до його транслокації з ядра в цитоплазму та втрати транскрипційної активності. Проте FOXO1 також фосфорилується іншими кіназами, в тому числі JNK, IKK, циклін-залежною кіназою 2 [80]. Стабільність та активність FOXO1 також можуть мінятися шляхом ацетилювання, убіквітинилування, глікування та метилювання [77].

Отже, ЦД1 є автоімунним захворюванням, за якого панкреатичні β-клітини зруйновано автореактивними Т-клітинами та запальними

процесами. NF-κB відіграє важливу, можливо, ключову роль у розвитку діабету 1-го типу. Останні дані показують, що NF-κB необхідний для активації автореактивних Т-клітин, і його гіперактивність у моноцитах і дендритних клітинах суттєво змінює секрецію цитокінів і презентацію антигену, що, врешті-решт, сприяє ініціації ЦД1. NF-κB також активує прозапальні цитокіни, які регулюють як виживання, так і загибель β-клітин. Вирішальна роль NF-κB у розвитку діабету 1-го типу робить його перспективною фармацевтичною мішенню в запобіганні цьому захворюванню, і подальше вивчення сигнального шляху NF-κB справлятиме важливий вплив на розвиток нових і безпечних терапевтичних стратегій.

### Список використаної літератури

1. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences // *Cell*. — 1986. — Vol. 46, № 5. — P. 705-716.
2. Ghosh S. Handbook of transcription factor NF-κB. — LLC Boca Raton: CRC Press by Taylor & Francis Group, 2007. — 223 p.
3. Hayden M.S., Ghosh S. NF-κB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions // *Genes. Dev.* — 2012. — Vol. 26. — P. 203-234.
4. Skaug B., Jiang X., Chen Z.J. The role of ubiquitin in NF-κB regulatory pathways // *Annu. Rev. Biochem.* — 2009. — Vol. 78. — P. 769-796.
5. O'Dea E., Hoffmann A. NF-κB signalling // *WIREs Syst. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 1. — P. 107-115.
6. Gyrd-Hansen M., Meier P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF-κB, inflammation and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 561-574.
7. Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways // *Nat. Immunol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 695-708.
8. Chen W., Li Z., Bai L., Lin Y. NF-κB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy // *Front. Biosci.* — 2012. — Vol. 16. — P. 1172-1185.
9. Wan F., Lenardo M.J. The nuclear signaling of NF-κB: current knowledge, new insights, and future perspectives // *Cell Res.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 24-33.
10. Zou Z., Huang B., Wu X., Zhang H., Qi J., Bradner J., Nair S., Chen L.F. Brd4 maintains constitutively active NF-κB in cancer cells by binding to acetylated RelA // *Oncogene.* — 2014. — Vol. 33, № 18. — P. 2395-2404.
11. Liu X., He F., Pang R., Zhao D., Qiu W., Shan K., Zhang J., Lu Y., Li Y., Wang Y. Interleukin-17 (IL-17)-induced microRNA 873 (miR-873) contributes to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting A20 ubiquitin-editing enzyme // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, № 42. — P. 28971-28986.
12. Sun D., Novotny M., Bulek K., Liu C., Li X., Hamilton T. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the adaptor TRAF5 and the splicing regulatory factor SF2 (ASF) // *Nat. Immunol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 853-860.
13. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view // *EMBO Mol. Med.* — 2013. — Vol. 5, № 5. — P. 661-674.
14. Aprile-Garcia F., Antunica-Noguerol M., Budziński M.L., Liberman A.C., Arzt E. Novel insights into the neuroendocrine control of inflammation: the role of GR and PARP1 // *Endocrine Connections.* — 2014. — Vol. 3. — P. R1-R12.
15. Blaylock R.L. Cancer microenvironment, inflammation and cancer stem cells: A hypothesis for a paradigm change and new targets in cancer control // *Surg. Neurol. Int.* — 2015. — Vol. 6, № 92. — P. 1-25.

16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 428-435.
17. Harris R.E., Casto B.C., Harris Z.M. Cyclooxygenase-2 and the inflammation of breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 677-692.
18. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 13. – P. e23.
19. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 8. – P. 511-523.
20. Nuvoli B., Galati R. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor, and aromatase signaling in inflammation and mesothelioma // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 844-852.
21. Knab L.M., Grippo P.J., Bentrem D.J. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 31. – P. 10729-10739.
22. Kapadia R., Yi J.H., Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1813-1826.
23. Boscá L., Zeini M., Través P.G., Hortelano S. Nitric oxide and cell viability in inflammatory cells: A role for NO in macrophage function and fate // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 208, № 2. – P. 249-258.
24. Lu Y., Wahl L. Production of matrix metalloproteinase-9 by activated human monocytes involves a phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/IKKalpha/NF-kappaB pathway // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, № 1. – P. 259-265.
25. Ward C., Walker A., Dransfield I., Haslett C., Rossi A.G. Regulation of granulocyte apoptosis by NF-κB // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol. 32. – P. 465-467.
26. Eldor R., Yeffet A., Baum K., Doviner V., Amar D., Ben-Neriah Y., Christofori G., Peled A., Carel J.C., Boitard C., Klein T., Serup P., Eizirik D.L., Melloul D. Conditional and specific NF-kappaB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 5072-5077.
27. Patel S., Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 595-603.
28. Heimberg H., Heremans Y., Jobin C., Leemans R., Cardozo A.K., Darville M., Eizirik D.L. Inhibition of cytokine induced NF-κB activation by adenovirus-mediated expression of a NF-κB super-repressor prevents beta cell apoptosis // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2219-2224.
29. Baker M.S., Chen X., Cao X.C., Kaufman D.B. Expression of a dominant negative inhibitor of NF-kappaB protects MIN6 beta-cells from cytokine-induced apoptosis // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 97. – P. 117-122.
30. Mabley J.G., Hasko G., Liaudet L., Soriano F., Southan G.J., Salzman A.L., Szabo C. NFκB1(p50)-deficient mice are not susceptible to multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes // *J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 173. – P. 457-464.
31. Grishman E.K., White P.C., Savani R.C. Toll-like receptors, the NLRP3 inflammasome, and interleukin-1β in the development and progression of type 1 diabetes // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 71, № 6. – P. 626-632.
32. Dasu M.R., Ramirez S., Isseroff R.R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 203-214.
33. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 861-868.
34. Martinon F., Gaide O., Petrilli V., Mayor A., Tschopp J. NALP inflammasomes: a central role in innate immunity // *Semin. Immunopathol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 213-229.
35. Gurzov E.N., Ortis F., Cunha D.A., Gosset G., Li M., Cardozo A.K., Eizirik D.L. Signaling by IL-1beta+IFN-gamma and ER stress converge on DP5/Hrk activation: a novel mechanism for pancreatic β-cell apoptosis // *Cell Death Differ.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1539-1550.
36. Gurzov E.N., Germano C.M., Cunha D.A., Ortis F., Vanderwinden J.M., Marchetti P., Zhang L., Eizirik D.L. p53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) activation contributes to pancreatic beta-cell apoptosis induced by proinflammatory cytokines and endoplasmic reticulum stress // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 26. – P. 19910-19920.
37. Akerfeldt M.C., Howes J., Chan J.Y., Stevens V.A., Boubenna N., McGuire H.M., King C., Biden T.J., Laybutt D.R. Cytokine-induced beta-cell death is independent of endoplasmic reticulum stress signaling // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 3034-3044.
38. Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 13. – P. 11-22.
39. Zhao Y., Krishnamurthy B., Mollah Z.U., Kay T.W., Thomas H.E. NF-κB in type 1 diabetes // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10. – P. 208-217.
40. Ueberberg S., Deutschbein T., Klein H.H., Dietrich J.W., Akin-turk S., Prochnow N., Schirmacher R., Schneider S. Protection from diabetes development by single-chain antibody-mediated delivery of a NF-κB inhibitor specifically to b-cells in vivo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 301. – P. E83-E90.
41. Baumann B., Salem H.H., Boehm B.O. Anti-inflammatory therapy in type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* – 2012. – Vol. 12. – P. 499-509.
42. Salem H.H., Trojanowski B., Fiedler K., Maier H.J., Schirmbeck R., Wagner M., Boehm B.O., Wirth T., Baumann B. Long-term IKK2/NF-κB signaling in pancreatic β-cells induces immune-mediated diabetes // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 960-975.
43. Planas R., Carrillo J., Sanchez A., de Villa M.C., Nuñez F., Verdager J., James R.F., Pujol-Borrell R., Vives-Pi M. Gene expression profiles for the human pancreas and purified islets in type 1 diabetes: new findings at clinical onset and in long-standing diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 23-44.
44. Ylipaasto P., Smura T., Gopalacharyulu P., Paananen A., Seppänen-Laakso T., Kajjalainen S., Ahlfors H., Korsgren O., Lakey J.R., Lahesmaa R., Piemonti L., Oresic M., Galama J., Roivainen M. Enterovirus-induced gene expression profile is critical for human pancreatic islet destruction // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 3273-3283.
45. Hober D., Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 279-289.
46. Ylipaasto P., Kutlu B., Rasilainen S., Rasschaert J., Salmela K., Teerijoki H., Korsgren O., Lahesmaa R., Hovi T., Eizirik D.L., Otonkoski T., Roivainen M. Global profiling of coxsackievirus and cytokine-induced gene expression in human pancreatic islets // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1510-1522.
47. Eizirik D.L., Sammeth M., Bouckenoghe T., Bottu G., Sisino G., Igoillo-Esteve M., Ortis F., Santin I., Colli M.L., Barthson J., Bouwens L., Hughes L., Gregory L., Lunter G., Marselli L., Marchetti P., McCarthy M.I., Cnop M. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002552.
48. Kim S.H., Cleary M.M., Fox H.S., Chantray D., Sarvetnick N. CCR4-bearing T cells participate in autoimmune diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1675-1686.
49. Montane J., Bischoff L., Soukhatcheva G., Dai D.L., Hardenberg G., Levings M.K., Orban P.C., Kieffer T.J., Tan R., Verchere C.B. Prevention of murine autoimmune diabetes by CCL22-mediated Treg recruitment to the pancreatic islets // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 3024-3028.
50. Gupta S.K., Haigh B.J., Griffin F.J., Wheeler T.T. The mammalian secreted RNases: mechanisms of action in host defence // *Innate Immun.* – 2013. – Vol. 19. – P. 86-97.
51. Koulmanda M., Bhasin M., Fan Z., Hanidziar D., Goel N., Putheti P., Movahedi B., Libermann T.A., Strom T.B. Alpha 1-antitrypsin reduces inflammation and enhances mouse pancreatic islet transplant survival // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 15443-15448.
52. Norlin S., Ahlgren U., Edlund H. Nuclear factor-κB activity in β-cells is required for glucose-stimulated insulin secretion // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 125-132.
53. Dissanayake D., Hall H., Berg-Brown N., Elford A.R., Hamilton S.R., Murakami K., Deluca L.S., Gommerman J.L., Ohashi P.S. Nuclear factor-κB1 controls the functional maturation of dendritic cells and prevents the activation of autoreactive T cells // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1663-1667.
54. Mollah Z.U., Pai S., Moore C., O'Sullivan B.J., Harrison M.J., Peng J., Phillips K., Prins J.B., Cardinal J., Thomas R. Abnormal NF-κB function characterizes human type 1 diabetes dendritic cells and monocytes // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3166-3175.

## Огляди

55. Carmody R.J., Ruan Q., Palmer S., Hilliard B., Chen Y.H. Negative regulation of toll-like receptor signaling by NF- $\kappa$ B p50 ubiquitination blockade // *Science*. – 2007. – Vol. 317. – P. 675-678.
56. Ruan Q., Zheng S.J., Palmer S., Carmody R.J., Chen Y.H. Roles of Bcl-3 in the pathogenesis of murine type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 2549-2557.
57. Stayoussef M., Benmansour J., Al-Jenaidi F.A., Rajab M.H., Said H.B., Ourtani M., Rayana C.B., Mahjoub T., Almawi W.Y. Identification of specific tumor necrosis factor- $\alpha$ -susceptible and -protective haplotypes associated with the risk of type 1 diabetes // *Eur. Cytokine Netw.* – 2010. – Vol. 21. – P. 285-291.
58. Bergamin C.S., Dib S.A. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? // *World J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 828-839.
59. Coppieters K.T., Amirian N., Pagni P.P., Baca Jones C., Wiberg A., Lasch S., Hintermann E., Christen U., von Herrath M.G. Functional redundancy of CXCR3/CXCL10 signaling in the recruitment of diabetogenic cytotoxic T lymphocytes to pancreatic islets in a virally induced autoimmune diabetes model // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 2492-2499.
60. Coppieters K.T., Boettler T., von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. a007682.
61. Kim K.W., Ho A., Alshabee-Akil A., Hardikar A.A., Kay T.W., Rawlinson W.D., Craig M.E. Coxsackievirus B5 infection induces dysregulation of microRNAs predicted to target known type 1 diabetes risk genes in human pancreatic islets // *Diabetes*. – 2015, pii: db150956.
62. Kameswaran V., Bramswig N.C., McKenna L.B., Penn M., Schug J., Hand N.J., Chen Y., Choi I., Vourekas A., Won K.J., Liu C., Vivek K., Naji A., Friedman J.R., Kaestner K.H. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets // *Cell metabolism*. – 2014. – Vol. 19. – P. 135-145.
63. Lu F., Weidmer A., Liu C.G., Volinia S., Croce C.M., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus-3 induced miR-155 attenuates NF- $\kappa$ B signaling and stabilizes latent virus persistence // *J. Virology*. – 2008. – Vol. 82. – P. 10436-10443.
64. Nogueira T.C., Paula F.M., Villate O., Colli M.L., Moura R.F., Cunha D.A., Marselli L., Marchetti P., Cnop M., Julier C., Eizirik D.L. GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic beta cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim // *PLoS Genet.* – 2013. – Vol. 9. – P. e1003532.
65. Nejentsev S., Walker N., Riches D., Egholm M., Todd J.A. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes // *Science*. – 2009. – Vol. 324, № 5925. – P. 387-389.
66. Poy M.N., Hausser J., Trajkovski M., Braun M., Collins S., Rorsman P., Zavolan M., Stoffel M. miR-375 maintains normal pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell mass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 5813-5818.
67. Van de Bunt M., Gaulton K.J., Parts L., Moran I., Johnson P.R., Lindgren C.M., Ferrer J., Gloy A.L., McCarthy M.I. The miRNA profile of human pancreatic islets and beta-cells and relationship to type 2 diabetes pathogenesis // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e55272.
68. Guay C., Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, № 9. – P. 513-521.
69. Belgardt B.F., Ahmed K., Spranger M., Latreille M., Denzler R., Kondratiuk N., von Meyenn F., Villena F.N., Herrmanns K., Bosco D., Kerr-Conte J., Pattou F., Rülcke T., Stoffel M. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 619-627.
70. Zhao S., Li T., Li J., Lu Q., Han C., Wang N., Qiu Q., Cao H., Xu X., Chen H., Zheng Z. miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway // *Diabetologia*. – 2015. [Epub ahead of print].
71. Zhao D., Zhuang N., Ding Y., Kang Y., Shi L. miR-221 activates the NF- $\kappa$ B pathway by targeting A20 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015, pii: S0006-291X(15)30879-2.
72. Cooper M.E., El-Osta A. Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, № 12. – P. 1403-1413.
73. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 813-820.
74. Tsukada Y., Fang J., Erdjument-Bromage H., Warren M.E., Borchers C.H., Tempst P., Zhang Y. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins // *Nature*. – 2006. – Vol. 439. – P. 811-816.
75. Lan F., Zaratiegui M., Villen J., Vaughn M.W., Verdel A., Huarte M., Shi Y., Gygi S.P., Moazed D., Martienssen R.A. S.pombe LSD1 homologs regulate heterochromatin propagation and euchromatic gene transcription // *Mol. Cell*. – 2007. – Vol. 26. – P. 89-101.
76. Mellado-Gil J., Rosa T.C., Demirci C., Gonzalez-Pertusa J.A., Velazquez-Garcia S., Ernst S., Valle S., Vasavada R.C., Stewart A.F., Alonso L.C., Garcia-Ocaña A. Disruption of hepatocyte growth factor/c-Met signaling enhances pancreatic beta-cell death and accelerates the onset of diabetes // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 525-536.
77. Kitamura T. The role of FOXO1 in  $\beta$ -cell failure and type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 615-623.
78. Hashimoto N., Kido Y., Uchida T., Asahara S., Shigeyama Y., Matsuda T., Takeda A., Tsuchihashi D., Nishizawa A., Ogawa W., Fujimoto Y., Okamura H., Arden K.C., Herrera P.L., Noda T., Kasuga M. Ablation of PDK1 in pancreatic  $\beta$  cells induces diabetes as a result of loss of  $\beta$  cell mass // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 589-593.
79. Kitamura T., Nakae J., Kitamura Y., Kido Y., Biggs W.H. 3rd, Wright C.V., White M.F., Arden K.C., Accili D. The forkhead transcription factor FoxO1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic  $\beta$  cell growth // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1839-1847.
80. Huang H., Regan K.M., Lou Z., Chen J., Tindall D.J. CDK2-dependent phosphorylation of FOXO1 as an apoptotic response to DNA damage // *Science*. – 2006. – Vol. 314. – P. 294-297.

(Надійшла до редакції 19.05.2016)

## Участье ядерного фактора NF- $\kappa$ B в патогенезе диабета 1-го типа

**В.М. Пушкарев, Л.К. Соколова, Е.И. Ковзун, В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В обзоре анализируются клеточные и молекулярные связи между воспалением и таким метаболическим заболеванием, как диабет 1-го типа. Приведены данные об участии ядерного фактора NF- $\kappa$ B в активации T-реактивных лимфоцитов и в воспалительных процессах в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, которые приводят к их дисфункции и апоптозу.

**Ключевые слова:** ядерный фактор NF- $\kappa$ B, сахарный диабет 1-го типа, цитокины, воспаление,  $\beta$ -клетки, патогенез.

## Involvement of nuclear factor NF- $\kappa$ B in the pathogenesis of type 1 diabetes

**V.M. Pushkarev, L.K. Sokolov, E.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, N.D. Tron'ko**

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract.** The cellular and molecular links between inflammation and metabolic disease such as type 1 diabetes are analyzed in the review. The data on the participation of nuclear factor NF- $\kappa$ B in the activation of T-reactive lymphocytes and in inflammatory processes of pancreas  $\beta$ -cells, leading to their dysfunction and apoptosis are elucidated.

**Keywords:** nuclear factor NF- $\kappa$ B, type 1 diabetes, cytokines, inflammation,  $\beta$ -cells, pathogenesis.

# Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1)

В.Л. Орленко

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

**Резюме.** Лекцію присвячено питанням остеоартропатій на тлі цукрового діабету. Обговорюються сучасні визначення остеоартропатій, їх поширеність, клінічні прояви та особливості перебігу за цукрового діабету та метаболічного синдрому. Ключовими механізмами в етіології остеоартриту вважаються деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки та запалення. До патогенетичних механізмів розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів належать метаболічні порушення, асоційовані з чинниками метаболічного синдрому та цукрового діабету: загальне й абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, оксидативний стрес, дисметаболізм ліпідів і пуринів. Для цукрового діабету характерним є дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, простагландинів, ростових чинників, що індукуює процеси запалення та деградації суглобового хряща, створюючи підґрунтя для клінічного прояву ознак остеоартриту.

**Ключові слова:** цукровий діабет, остеоартропатії.

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з прогресуючим ростом захворюваності та інвалідизації зі щорічним накопиченням його тяжких ускладнених форм. Сьогодні в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД. Причому фахівці вважають, що цей показник є лише верхівкою айсберга, оскільки реальна кількість таких хворих перевищує 3-4 млн осіб. Число хворих на ЦД кожні 10-15 років подвоюється, отже, можна говорити про глобальну епідемію цього захворювання [16].

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© В.Л. Орленко

Зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД на перший план виступає нова, надзвичайно важлива проблема — наростання кількості та тяжкості пізніх ускладнень захворювання з ураженням практично всіх органів і систем. Саме вони визначають якість життя, а нерідко й життєвий прогноз у таких пацієнтів [11]. Останнім часом у групу хронічних ускладнень ЦД дедалі частіше включають патологічні зміни кістково-суглобового апарату, які вимагають вчасного діагностування та застосування відповідних заходів лікування [4]. Поширеність патології кістково-суглобового апарату у хворих на ЦД, за даними різних авторів, складає від 0,1% до 77,8%, ураження суглобів

VERTE ►

виявляли у 58% хворих на ЦД1 та у 24% хворих на ЦД2 [35, 44]. За нашими даними, діабетична артропатія зафіксована у 28% хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) та 62% хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2). Натомість у літературі описано лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій [46, 58].

**Визначення та поширеність діабетичних остеоартропатій.** Діабетичні остеоартропатії (ДАОП) — це запальні або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі ЦД, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а згодом — до розвитку контрактур. Проте наразі дискусійним залишається питання, чи є ураження суглобів у хворих на ЦД наслідком основного захворювання, чи артропатії — це супутні захворювання на тлі ЦД [3].

Згідно із сучасними уявленнями, ДАОП — це деструкція кістки та суглоба неінфекційного характеру, пов'язана з діабетичною нейропатією [8]. Міжнародна робоча група з синдрому діабетичної стопи 1999 року визначила ДАОП як деструкцію кістки та суглоба неінфекційного характеру, викликану діабетичною нейропатією, що проявляється раптовим і швидким остеолізом, множинними переломами, руйнуванням суглоба та деформуванням відповідного сегмента кінцівки [21]. І.І. Дедовим ДАОП визначається як відносно безбольова, прогресуюча та деструктивна артропатія одного або кількох суглобів, що супроводжується неврологічним дефіцитом [10]. Протягом останніх десятиріч ДАОП за частотою вийшла на перше місце серед усіх нейрогенних артропатій, що пов'язано як зі зростанням кількості хворих на ЦД, так і зі значним збільшенням тривалості їх життя.

У популяційному дослідженні, проведеному за участю 4289 респондентів із діабетом і 69 073 осіб без ЦД, встановлено, що захворюваність на артрит серед хворих із ЦД є значно вищою, ніж серед осіб без діабету (48% проти 20%). Автори підкреслюють, що артрит може бути ще одним ускладненням діабету, на яке раніше не звертали належної уваги. Розвиток патологічного процесу має важливі негативні наслідки для хворих на ЦД, оскільки артрит у багатьох випадках призводить до обмеження фізичної активності, а отже, до погіршення

якості життя [26]. В опублікованому 2015 року огляді літератури та мета-аналізі, проведеному за даними 49 досліджень (загалом 645 089 пацієнтів з остеоартрозом — ОА та 5788 пацієнтів із ЦД), автори визначили, що ризик ОА був вищим у пацієнтів із ЦД, ніж в осіб без ЦД; так само ризик ЦД був більшим у хворих на ОА порівняно з пацієнтами без ОА [36].

**Клінічні прояви та особливості перебігу артропатій на тлі цукрового діабету та метаболічного синдрому.** Патогенез ДАОП є складним і багатогранним, проте сьогодні більшість експертів підтримують точку зору, що ключовими патогенетичними механізмами виступають деградація суглобового хряща, перестройка субхондральної кістки та запалення. У конкретного хворого можуть переважати ті або інші патогенетичні чинники, що обумовлює особливості клінічних проявів захворювання (фенотип) [39].

На тлі ЦД найчастіше трапляються артралгії в ділянці суглобів нижніх кінцівок. Найбільш актуальною вважається проблема ураження колінних і кульшових суглобів, оскільки гонартроз (ГА) та коксартроз (КА) є найбільш інвалідизуючими локалізаціями патологічного процесу [38]. Поширеність ОА збільшується з віком, жінки хворіють на ОА майже вдвічі частіше, ніж чоловіки. У жінок частіше спостерігається ГА, а КА — у чоловіків [42].

Встановлено, що за наявності ОА будь-якої локалізації частіше, ніж за її відсутності, трапляється ангіопатія нижніх кінцівок, асоційована з полінейропатією та розвитком остеохондрозу. Це пов'язують із тим, що ангіопатія нижніх кінцівок є однією з форм прояву патології всіх судин за ЦД, а це, безумовно, призводить до порушення живлення суглобів і розвитку в них дегенеративно-дистрофічних процесів, які поширюються у навколосуглобові структури, кісткові тканини [1].

Кісткові зміни на тлі ЦД значно випереджають клінічне пошкодження м'яких тканин. Патологічний процес йде «від кістки до шкіри». Із часом хворі скаржаться на біль у суглобах, що посилюється у рухах. Часто виникає стискання серединного нерва у каналі кисті з розвитком компресійної нейропатії, яка клінічно характеризується появою парестезій. Біль може іррадіювати у передпліччя, а також у ділянки плеча та шиї. Згодом приєднується слабкість

й атрофія долонних м'язів. Серед найчастіших уражень кістково-суглобової системи за ЦД виділяють обмеження рухів у плечовому суглобі (плече-лопатковий періартеріт, «больове плече діабетика») [49]. Варіантом ОА на тлі ЦД є описаний К. Lundbaeck (1979) синдром обмеження рухливості суглобів, ознаки якого об'єднали терміном «діабетична хайропатія». Синдром характеризується ураженням насамперед проксимальних міжфалангових суглобів кистей із поступовим залученням інших суглобів. Хворий не може щільно стулити обидві руки разом (синдром «рук особи, яка молиться») [19].

Біль у суглобі за ОА викликається багатьма чинниками, зокрема підвищенням внутрішньокісткового тиску через венозний застій: поєднання ОА та венозних порушень спостерігають майже у половини пацієнтів. Обговорюється роль періартикулярних уражень (розтягнення капсули, зміни у сухожилках і зв'язках), ущемлення періоста через розвиток остеофітів і стискання нервових закінчень, міалгії [45]. Важливе значення має і біль центрального генезу із розвитком тривоги та депресії, які, у свою чергу, посилюють больовий синдром [31].

Розвиток ОА починається з метаболічних змін у хрящі, що призводить до деполімеризації та втрати ним протеогліканів, зниження опору матриксу, стоншування поверхневих шарів хряща, а за тривалої дії цього чинника — до розволокнення пластинки, утворення тріщин аж до цілковитого зникнення хряща. Змінюється гідрофільність хряща, порушуються процеси дифузії, а вивільнені продукти розпаду індукують запалення. За ЦД процес неферментативного глікування білків призводить до утворення глікованого колагену, з яким пов'язують значну кількість випадків періартритів плечової ділянки, тендосиновіту згиначів, контрактури Дюпюїтрена, зап'ястного тунельного синдрому та інших періартикулярних проявів за ЦД [9, 40].

Артропатія на тлі ЦД небезпечна тим, що, розвиваючись досить повільно та поступово, тривалий час може мати безсимптомний перебіг. Тільки з часом у хворого з'являється клінічна симптоматика, нерідко у вигляді контрактур суглобів. Так, рання стадія ОА, що включає набрякання та розволокнення кола-

генового каркасу, підвищення синтезу протеогліканів і матричних протеаз, зазвичай є клінічно асимптомною [41, 52].

Якщо у працях 1960-х років ЦД не розглядався як патологія, що обтяжує перебіг ОА, то наразі встановлено, що клінічні прояви ОА у поєднанні з ЦД відрізняються від клінічної картини у хворих на ОА без ЦД і характеризуються більшою масою тіла, більш вираженим рівнем болю в суглобах, збільшенням тривалості ранкової скутості, більшим рівнем зниження функції опорних суглобів і кисті, зниженням якості життя і більшою тяжкістю хвороби. Особливостями ОА у поєднанні ЦД є виражена деградація хряща, періартикулярний запальний процес і зниження працездатності м'язів стегна [31, 47]. Декомпенсація ЦД асоціюється з посиленням больового синдрому, вираженими функціональними та запальними змінами суглобів. За рівня  $HbA1c > 10,5\%$  відзначають тяжчий перебіг синовіту з періартикулярним запаленням у вигляді більшого ступеня синовіальної ексудації, проліферації синовіальної оболонки та набряку колатеральних зв'язок. Показано, що підвищення рівня  $HbA1c$  на 1% провокує зростання тяжкості синовіту за даними УЗД в 1,7 раза, а поганий контроль глікемії протягом доби обтяжує больовий синдром у хворих із ГА та ЦД2 [13].

Наразі ОА розглядають не лише як локальний суглобовий процес із переважним ураженням хряща, а й як клінічно очевидну маніфестацію більш загального, системного патологічного процесу, пов'язаного з порушенням морфо-функціонального стану суглобів, що розвивається на тлі глибоких метаболічних розладів [22, 34]. Із введенням у практику поняття «**метаболічний синдром**» (МС) стала зрозумілою асоціація МС із розвитком ОА. Основними чинниками для формування МС як поліметаболічного порушення визнано абдомінальне ожиріння та дисліпідемію, а також інсулінорезистентність і, як вищий її прояв, ЦД2 [55]. Сучасними дослідженнями встановлено негативний вплив кожного компонента МС на перебіг ОА. Так, показано взаємозв'язок між ожирінням і частотою розвитку супутніх станів, порушенням ліпідного обміну та прогресуванням ОА різної локалізації у пацієнтів із маніфестним ОА колінних і кульшових суглобів [5, 37].

У клінічному дослідженні, проведеному серед 1350 осіб з ОА, МС було виявлено у 82,3% випадків [7]. Перебіг ОА у хворих на ОА з МС характеризувався найбільш ранніми клінічними проявами ОА й більшою його тривалістю, переважанням генералізованої форми хвороби, частішим розвитком синовітів колінних суглобів і періартритів, значною інтенсивністю болю в суглобах, а також у 2,5 рази частішим виявленням хвороб серця та судин, органів травлення, нирок, щитоподібної залози, ЦД2. Зв'язок клінічних особливостей ОА з метаболічними чинниками свідчить про їх імовірну участь у розвитку та прогресуванні ОА. Відомо, що поява артропатії у хворих на ЦД залежить від тривалості та ступеня компенсації захворювання. ОА маніфестує через 4-6 років, якщо рівень глікованого гемоглобіну складає 8,1-12,2%, і корелює з іншими ускладненнями ЦД – ретинопатією, нефропатією [15].

Останніми роками з'явилися дані, що підтверджують взаємозв'язок розвитку ОА з **метаболічними порушеннями**. Продемонстровано, що інсулінорезистентність, що складає підґрунтя ЦД2 і МС, здатна збільшувати продукцію глікованих сполук і вільних радикалів, які провокують прогресування захворювань суглобів [53]. Доведено роль глюкозотоксичності в ураженні нервової, сполучної тканини та шкіри [43]. Тривала **гіперглікемія** спричиняє накопичення кінцевих продуктів гліколізу, що веде до активації оксидативного потенціалу та розвитку низькорівневого запалення на рівні як організму, так і на локальному, оскільки вона стимулює хондроцити та синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори. Хронічна гіперглікемія за ЦД2 неминуче веде до підвищення концентрації глюкози в синовіальній рідині, зв'язках і капсулі суглоба, що обумовлює прояви ОА через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікування колагену й інших білків [34]. Також гіперглікемія внаслідок підвищення осмотичного тиску крові й осмотичного діурезу призводить до зневоднення тканин і зменшення об'єму рідини в синовіальних порожнинах, включаючи порожнини суглобів. Ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання кісткової, суглобової та синовіальної тканин і біохімічні зміни, що згодом трансформуються в клінічні прояви ОА [6, 24, 28].

Сьогодні встановлено значення ЦД як незалежного чинника розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів, не пов'язаного зі ступенем **ожиріння** [47]. Водночас наявність патології опорно-рухового апарату обумовлює обмеження рухової активності та, як наслідок, збільшення маси тіла, що, у свою чергу, є чинником розвитку МС [20]. Отримано дані, що наявність ознак МС, зокрема ожиріння, у хворих на ОА асоціюється з тяжчим ураженням хряща та рецидивуючими синовітами [27, 56]. Роль ожиріння в розвитку ОА раніше пов'язували лише з підвищенням навантаження на несучі суглоби, зокрема колінні. Але той факт, що у хворих на ЦД віком понад 60 років відзначався розвиток ОА міжфалангових суглобів кисті, які не несуть великого навантаження внаслідок надміру маси тіла, вказує на участь й інших механізмів розвитку ураження суглобів [12]. За ІМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup> частота розвитку ОА зростає в чотири рази порівняно з показниками хворих із нормальною масою тіла. Виявлено, що надмірна маса тіла (ІМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) асоціюється з підвищеною частотою ОА колінних і кульшових суглобів, за ІМТ>27,5 кг/м<sup>2</sup> відзначено помірне прогресування ОА лише колінних суглобів [23, 30].

У хворих на ОА у поєднанні з МС на тлі зростання активності оксидативного стресу встановлено значні порушення **ліпідного обміну**. Показано, що рівні загального холестерину й тригліцеридів були вищими у хворих на ЦД2 з ОА, а рівень ліпопротеїнів низької щільності – нижчим від показників у пацієнтів з ОА без ЦД. Виявлено також асоціацію між розвитком загального ожиріння (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), абдомінального ожиріння та частотою розвитку ОА. У хворих на ОА наявність МС і гіперглікемії асоціювалася з тяжчим ерозивним ураженням хряща колінного суглоба, що супроводжувалося більшими рівнями тригліцеридів на тлі збільшення вмісту маркерів утворення нейтрофілами кисневих радикалів і погіршення стану антиоксидантного захисту [1].

Є підстави вважати, що **дисметаболізм пуринів** причетний до патогенезу ЦД як 1-го, так і 2-го типів. Вважають, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз тощо), є схожими на ускладнення ЦД2. Сьогодні гіперурикемію визнано одним із найважливіших компонентів

МС, її розглядають як імовірний предиктор ЦД2, а також як один із чинників патогенезу ендотеліальної дисфункції та гіперактивації симпатно-адреналової системи. Мікрокристали сечової кислоти (СК) ініціюють синдром системної запальної відповіді, діючи як ендогенний флогоген — ініціатор запалення. СК у формі іонів, що захоплюють активні форми кисню, задіяно у формуванні синдрому компенсаторного протизапального захисту, що провокує гіперпродукцію СК у пацієнтів із ЦД [14, 25, 32].

**Роль біологічно активних молекул у патогенезі ДООП.** Інсулін, соматотропний гормон, андрогени, інсуліноподібний чинник росту тощо є біологічно активними речовинами, що стимулюють репарацію та пригнічують деградацію суглобового хряща. Ці субстанції з анаболічною дією стимулюють синтез протеогліканів хондроцитами та значно гальмують катаболічні процеси в хрящі. За ЦД дефіцит інсуліну теоретично може виступати синергістом у первинному процесі дегенерації хрящової тканини та обумовлювати тяжчий перебіг ОА [47].

ОА не вважається класичною запальною артропатією, оскільки у хворих на ОА немає класичних системних проявів запалення (*tumor, color, dolor, functiolaesa*). Проте доведено, що **прозапальні цитокіни** беруть участь у резорбції хряща за ОА [29]. Ми також досліджували це питання. Так, за результатами обстеження 60 хворих на ЦД з артропатіями виявлено, що рівень ІЛ-6 у хворих із ДООП був у межах від 6,01 пг/мл до 12,53 пг/мл, середній показник склав  $9,94 \pm 1,02$  пг/мл, тоді як у хворих на ЦД без патології суглобів цей показник складав  $4,32 \pm 1,21$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) з індивідуальними коливаннями від 2,85 пг/мл до 6,25 пг/мл. Вміст TNF- $\alpha$  у крові хворих з артропатіями був у межах 16,7-24 пг/мл, а у пацієнтів без патології суглобів — 13,8-16,3 пг/мл, у середньому  $19,7 \pm 1,21$  пг/мл і  $14,04 \pm 0,98$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно. Отже, встановлено вірогідне підвищення рівня у крові прозапальних цитокінів у хворих із ДООП.

За ОА відбувається гіперпродукція хондроцитами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ферменту, що індукує синтез прозапальних **простагландинів**, та індукцибельної форми оксиду азоту, що токсично впливає на хрящ та індукує апоптоз хондроцитів. Про істотну роль за-

палення в розвитку ОА свідчать гіперплазія та мононуклеарна інфільтрація синовіальної оболонки, подібні до процесів за ревматоїдного артриту. Прозапальні цитокіни можуть продукуватися хондроцитами або клітинами навколишніх тканин навіть за відсутності явного запалення, причому саме ЦД провокує підвищення активності цих цитокінів [54].

У сироватці крові хворих на ОА у поєднанні з ЦД, на відміну від хворих з ОА без ЦД, виявлено підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-1) і зниження вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-10, адипонектину). Цей дисбаланс свідчить про системне запалення [17].

Діабет і ОА мають загальний чинник ризику — ожиріння [23]. Згідно із сучасними уявленнями, жирова тканина (ЖТ) — це активний ендокринний орган, який продукує низку прозапальних цитокінів, зокрема адипоцитокіни та лептин. Одночасно зі зростанням маси жирової тканини в ній підвищується вміст не лише адипоцитів, але й макрофагів, які продукують цитокіни (TNF- $\alpha$ , прозапальні інтерлейкіни, інсуліноподібний чинник росту, інгібітор активатора плазміногену, ангіотензин, простагландини). Це дозволяє розглядати ожиріння як стан хронічного запалення низької градації [50].

Показано, що ожиріння провокує гіперекспресію прозапального цитокіну **ІЛ-1 $\beta$** . Механізм його дії полягає в активації остеокластів, підвищенні екскреції кальцію, модуляції медіаторів болю, що призводить до деструкції хрящової пластини та субхондральної кістки [2].

За ожиріння та гіпертрофії адипоцитів підвищується секреція **ІЛ-6**, джерелом якого є не лише адипоцити, але й макрофаги, що інфільтрують вісцеральну жирову тканину. ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами. Вміст ІЛ-6 у сироватці крові корелює з вираженістю функціональних показників ступеня ОА [33].

Чинник некрозу пухлин альфа (**TNF- $\alpha$** ) має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення та тканинного пошкодження за ОА, стимулює синтез простагландинів, чинника активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8 тощо),

стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену та протеогліканів. Описані механізми можуть підтримувати дегенеративні й запальні процеси в суглобах [29].

Адипоцитокін **лептин** розглядається як один із чинників патогенезу ЦД2: надлишок лептину веде до пригнічення секреції інсуліну, провокує розвиток інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин. Лептин впливає на процеси ангиогенезу, ріст і метаболізм кістки, контролює ліпідний гомеостаз, секрецію інсуліну. Рівень лептину прямо корелює з масою жирової тканини. Сучасні дані свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, які експресують рецептори до лептину та самі здатні виробляти лептин і прозапальні медіатори. Отримано дані, що лептин безпосередньо впливає на метаболізм хряща як прозапальний цитокін із подальшим катаболічним впливом на хрящ [51].

Прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно з ІФН- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$  і NF- $\kappa$ B шляхом сприяння синтезу оксиду азоту, який індукуює широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів і активує металопротеїнази та апоптоз хондроцитів [29]. Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає у ролі прозапального цитокіну з прямим впливом на імунізапальні реакції, та свідчать, що він може бути єдиною ланкою між ожирінням і запаленням, що пов'язано зі змінами хрящового гомеостазу та дисбалансом продукції хондроцитами анаболічних і катаболічних медіаторів. За надмірної продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу, розвивається деструкція хряща [48]. Роль лептину у патогенезі ОА підтверджується його гіперекспресією в хрящі та кореляцією зі ступенем руйнування хряща. Синтез лептину остеобlastами також пояснює високий рівень лептину в суглобах за ОА. Отже, лептин може справляти подвійний вплив на суглоб: регулювати проліферацію хондроцитів та їх анаболічні функції й сприяти формуванню остеобlastів за ОА.

## Висновки

Актуальною проблемою сучасної діабетології є дедалі зростаюча поширеність патології кістково-суглобового апарату у вигляді

ДООП — запальних або дегенеративно-дистрофічних змін структурних елементів суглобів, які призводять до обмеження рухливості, больового синдрому, знижують якість життя пацієнтів. Дані літератури свідчать, що ЦД є безперечним чинником ризику розвитку захворювань суглобів, причому розвиток дегенеративно-дистрофічних змін суглобів визначає поєднання кількох чинників: порушення кровообігу, полінейропатія, імуніпатія, надмір маси тіла, генетична схильність. Ключовими патогенетичними механізмами ОА виступають деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки та запалення. Важливими патогенетичними чинниками ОА, асоційованими з метаболічним синдромом і ЦД, є хронічна гіперглікемія, що спричиняє неферментативне глікування білків, та посилена продукція кисневих радикалів, яка зумовлює оксидативний стрес. Доведено, що для ЦД характерним є дисбаланс прозапальних і проти-запальних цитокінів, який порушує гомеостаз позаклітинного матриксу суглобового хряща, провокує активацію металопротеїназ, що врешті-решт призводить до дегенерації хряща та розвитку клінічних проявів ОА. У свою чергу, наявність вісцерального ожиріння, для якого також характерною є гіперпродукція адипоцитами медіаторів запалення, теж може впливати на патогенез ОА й особливості його перебігу.

## Список використаної літератури

1. Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Нехаева Т.И., Сакаева Н.А., Филатова Т.Е. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 5. — С. 44-47. (Asfandiyarova N.S., Nizov A.A., Nehaeva T.I., Sakaeva N.A., Filatova T.E. Osteoarthritis in type 2 diabetic patients // Terapevticheskiy arhiv. — 2013. — Vol. 85, № 5. — P. 44-47).
2. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования // Соврем. ревматология. — 2011. — № 1. — С. 58-62. (Balabanova R.M. The role of interleukine 1 in osteoarthritis and possibilities of its blocking // Sovrem. revmatologiya. — 2011. — № 1. — P. 58-62).
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Міжнар. мед. журнал. — 2012. — Т. 18, № 4. — С. 78-81. (Bereznyakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, hypertension and obesity: problem of comorbidity // Mizhnar. med. zhurnal. — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 78-81).
4. Быковская Т.Ю. Распространенность сахарного диабета 2 типа и эффективность дополнительной диспансеризации по диабету среди трудоспособного населения в Ростовской области // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 9. — С. 25-28. (Byikovskaya T. Yu. The prevalence of type 2 diabetes and the effectiveness of additional medical examination for diabetes among the working population in the Rostov region // Fundament. issledovaniya. — 2011. — № 9. — P. 25-28).

5. Насонова В.А., Денисов Л.Н., Корешков Г.Г., Кашеварова Н.Г. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 10. – С. 34-37. (Nasonova V.A., Denisov L.N., Koreshev G.G., Kashevarova N.G. Obesity and osteoarthritis // *Terapevticheskiy arhiv*. – 2010. – № 10. – P. 34-37).
6. Журавльова Л.В., Олійник М.О. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 447-451. (Zhuravlova L.V., Oliynik M.O. Use of chondroprotecting therapy in treatment of diabetic osteoarthropathy // *Endokrinologiya*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 447-451).
7. Корочина И.Э., Багирова Г.Г. Состояние основных типов коллагена при наиболее распространенных ревматических заболеваниях и современная стратегия его диагностики // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2008. – № 1. – С. 118-129. (Korochina I.E., Bagirova G.G. Status of the main types of collagen in the most common rheumatic diseases and its modern diagnostic strategy // *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. – 2008. – № 1. – P. 118-129).
8. Кравчун Н.А., Казаков А.В., Хижняк О.О., Чернявская И.В. Терапия невропатического болевого синдрома в современных условиях // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2008. – № 3. – С. 60-63. (Kravchun N.A., Kazakov A.V., Hizhnyak O.O., Chernyavskaya I.V. Modern therapy of neuropathic pain syndrome // *Mizhnar. Endokr. zhurn.* – 2008. – № 3. – P. 60-63).
9. Курникова И.А., Чернышова Т.Е., Климентьева Г.И., Маслова И.С. Метаболизм коллагена в оценке риска развития синдрома диабетической стопы // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 106-108. (Kurnikova I.A., Chernyshova, T.E., Klimenteva G.I., Maslova I.S. Metabolism of collagen in assessment of risk of diabetic foot syndrome // *Sib. med. zhurnal*. – 2011. – Vol. 26, № 3-2. – P. 106-108).
10. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете: атлас для врачей / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Ин-т проблем упр. здравоохранением. – 2009. – 56 с. (The diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus: an atlas for doctors / pod red. I.I. Dedov. M.: In-t problem upr. zdravooohranenim. – 2009. – 56 p.).
11. Прудюс П.Г., Власенко М.В., Гуріна Н.І., Майструк С.Б. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2010. – № 8. – С. 49-52. (Prudius P.G., Vlasenko M.V., Gurina N.I., Maystruk S.B. The problem of registration of chronic complications in diabetic patients // *Mizhnar. endokrinol. zhurn.* – 2010. – № 8. – P. 49-52).
12. Сахарный диабет: острые и хронически осложнения: руководство / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА. – 2012. – 477 с. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications: a guide / I.I. Dedov, M.V. Shestakova (eds.). – M.: MIA. – 2012. – 477 p.).
13. Стронгин Л.Г., Климова К.Д., Грунина Е.А., Корнева К.Г., Трифонова Е.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом // *Пробл. эндокринологии*. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 17-20. (Strongin L.G., Klimova K.D., Grunina E.A., Korneva K.G., Trifonova Ye.S. Influence of type 2 diabetes on the expression of joint syndrome in patients with gonarthrosis // *Probl. endokrinologii*. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 17-20).
14. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гущина О.В. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндозоологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления // *Клин. лаб. диагностика*. – 2012. – № 4. – С. 3-14. (Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A., Gushchina O.V. Hyperuricemia – an indicator of impaired biological functions of endoecology and adaptation and biological reactions of excretion, inflammation and blood pressure // *Klin. lab. diagnostika*. – 2012. – № 4. – P. 3-14).
15. Ткаченко В.І. Патогенетичні механізми розвитку деформівного остеоартрозу у поєднанні з метаболічним синдромом // *Мистецтво лікування*. – 2013. – № 1. – С. 18-24. (Tkachenko V.I. Pathogenetic mechanisms of development of deformatting osteoarthritis connected with metabolic syndrome // *Mistetstvo likuvannya*. – 2013. – № 1. – P. 18-24).
16. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Власенко М.В., Костюкевич А.А. Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS) // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 659-669. (Tron'ko N.D., Sokolova L.K., Vlasenko M.V., Kostyukevych A.A. Achieving the goals in treatment of patients with diabetes mellitus in Ukraine. Results of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) // *Endocrinologia*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 659-669).
17. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита // *Мед. иммунология*. – 2015. – № 1. – С. 87-92. (Shirinsky I.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Clinical and immunological characteristics of osteoarthritis associated with diabetes // *Med. immunologiya*. – 2015. – № 1. – P. 87-92).
18. Шишкин А.Н., Мануленко В.В. Диабетическая остеопатия // *Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. – Сер. 11. – Медицина*. – 2008. – № 3. – С. 70-79. (Shishkin A.N., Manulenko V.V. Diabetic osteopathy // *Vestn. Sankt-Peterburg. un-ta. Ser. 11. Meditsina*. – 2008. – № 3. – P. 70-79).
19. Al-Matubsi H.Y., Hamdan F., Alhanbali O.A., Oriquat G.A., Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 2. – P. 225-229.
20. Anandacoomarasamy A., Fransen M., March L. Obesity and the musculoskeletal system // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 71-77.
21. Apelqvist J.K., Bakker W., VanHoutum H., Nabuurs-Franssen M.H., Schaper N.C. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot // *Diab. Metab. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 84-92.
22. Aspden R.M. Osteoarthritis: a problem of growth not decay? // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47, № 10. – P. 1452-1460.
23. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // *Postgrad. Med. J.* – 2012. – Vol. 88, № 1038. – P. 240-242.
24. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 114-118.
25. Billiet L., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome // *ISRN Rheumatol.* – 2014. – Feb 16. – P. 852-954.
26. Cheng Y.J., Imperatore G., Caspersen C.J., Gregg E.W., Albright A.L., Helmick C.G. Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: US, 2008-2010 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 1686-1691.
27. Christensen T.M., Yderstraede K., Ejksjaer N., Jakobsen P.E., Kjaer I.L., Levin S., Nielsen A.L., Svendsen O.L., Holstein P. Charcot's arthropathy // *Ugeskr. Laeger*. – 2008. – Vol. 170, № 33. – P. 2440-2445.
28. Esposito K., Nappo F., Marfella R., Giugliano G., Giugliano F., Ciotola M., Quagliari L., Ceriello A., Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 16. – P. 2067-2072.
29. Goldring M., Otero B.M. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 471-478.
30. Grazio S., Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis // *Lijec. Vjesn.* – 2009. – Vol. 131. – P. 22-26.
31. Hawker G.A., Gignac M.A., Badley E., Davis A.M., French M.R., Li Y., Perruccio A.V., Power J.D., Sale J., Lou W. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis // *Arthritis Care Res.* – 2011. – Vol. 63, № 10. – P. 1382-1390.
32. Jiao Z., Gao H.L., Li H., Jia Z.P., Li D.P., Sun D.Y., Wang B.Y. Pre-diabetes mellitus influenced by hyperuricemia // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 725-727.
33. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 33-42.

34. Kirkman S.M. Osteoarthritis progression: is diabetes a culprit? // Osteoarthritis Cartilage. — 2015. — Vol. 23, № 6. — P. 839-840.
35. Leone S., Pascale R., Vitale M., Esposito S. Epidemiology of diabetic foot // Infez. Med. — 2012. — Vol. 20, Suppl. 1. — P. 8-13.
36. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis // RMD Open. — 2015. — Vol. 2, № 1 (1) — P. e000077.
37. Masuko K., Murata M., Suematsu N., Okamoto K., Yudoh K., Nakamura H., Kato T. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation // Clin. Exp. Rheumatol. — 2009. — Vol. 27, № 2. — P. 347-353.
38. Michon F. Osteoarthritis. A public health problem // Soins. — 2012. — Vol. 768. — P. 27.
39. Mollenhauer J.A. Perspectives on articular cartilage biology and osteoarthritis // Injury. — 2008. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S5-S12.
40. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa M., Castrogiovanni P., Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16, № 3. — P. 6093-6112.
41. Otto-Buczowska E., Jarosz-Chobot P. Limited joint mobility syndrome in patients with diabetes // Int. J. Clin. Pract. — 2012. — Vol. 66, № 4. — P. 332-333.
42. Pollard B., Dixon D., Johnston M. Does the impact of osteoarthritis vary by age, gender and social deprivation? A community study using the International Classification of Functioning, Disability and Health // Disabil. Rehabil. — 2014. — Vol. 36, № 17. — P. 1445-1451.
43. Porte D., Schwartz M.W. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? // Science. — 1996. — Vol. 272, № 5262. — P. 699-700.
44. Richard J.L., Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems // Rev. Med. Interne. — 2008. — Vol. 29, Suppl. 2. — P. S222.
45. Salaffi F., Ciapetti A., Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review // Reumatismo. — 2014. — Vol. 66, № 1. — P. 57-71.
46. Sarkar P., Pain S., R. Sarkar N., Banerjee L.R. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus // J. Indian Med. Assoc. — 2008. — Vol. 106, № 9. — P. 593-594.
47. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J., Lorenzini R., Aschenbrenner F., Berenbaum F., D'Agostino M.A., Willeit J., Kiechl S. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 2. — P. 403-409.
48. Scotece M., Mobasher A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes // Life Sci. — 2015. — Vol. 140. — P. 75-78.
49. Shah M.K., Huggins S.Y. Charcot's joint: an overlooked diagnosis // J. La State Med. Soc. — 2002. — Vol. 154, № 5. — P. 246-250.
50. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6, № 10. — P. 772-783.
51. Upadhyay J., Farr O.M., Mantzoros C.S. The role of leptin in regulating bone metabolism // Metabolism. — 2015. — Vol. 64, № 1. — P. 105-113.
52. Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis — cause for concern? // Front. Endocrinol. — 2014. — Vol. 5. — P. 53.
53. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. — 2015. — Vol. 23, № 1. — P. 22-30.
54. Xia B., Di Chen, Zhang J., Hu S., Jin H., Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms // Calcif. Tissue Int. — 2014. — Vol. 95, № 6. — P. 495-505.
55. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20, № 11. — P. 1217-1226.
56. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2012. — Vol. 8, № 12. — P. 729-737.

(Надійшло до редакції 25.04.2016 р.)

## Остеоартропатии у больных сахарным диабетом: клинические проявления, патогенетические механизмы (часть 1)

**В.Л. Орленко**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Лекция посвящена вопросам остеоартропатий при сахарном диабете. Обсуждаются современные определения остеоартропатий, их распространенность, клинические проявления и особенности течения при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Ключевыми механизмами в этиологии остеоартрита считаются дегградация суставного хряща, перестройка субхондральной кости и воспаление. К патогенетическим механизмам развития дегенеративно-дистрофических изменений суставов относятся метаболические нарушения, ассоциированные с факторами метаболического синдрома и сахарного диабета: общее и абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, оксидативный стресс, дисметаболизм липидов и пуринов. Для сахарного диабета характерен дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, простагландинов, ростовых факторов, который индуцирует процессы воспаления и дегградации суставного хряща, создавая основу для клинического проявления признаков остеоартрита.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеоартропатии.

## Osteoarthropathy in patients with diabetes mellitus: clinical manifestations, pathogenetic mechanisms (part 1)

**V.L. Orlenko**

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS Ukraine»

**Abstract.** The lecture is devoted to questions of osteoarthropathy in diabetes mellitus. The authors discuss the current definitions of osteoarthropathies, their prevalence, clinical manifestations and peculiarities of diabetes mellitus and metabolic syndrome. The degradation of articular cartilage, subchondral bone restructuring and inflammation are considered the key mechanisms in the etiology of osteoarthritis. Metabolic disorders associated with the factors of the metabolic syndrome and diabetes mellitus: total and abdominal obesity, insulin resistance, glucose toxicity, oxidative stress, dismetabolism of lipids and purines attributed to the pathogenetic mechanisms of the development of degenerative dystrophic changes in the joints. For diabetes mellitus is typical imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, prostaglandins, growth factors that induces the processes of inflammation and degradation of articular cartilage, creating the basis for clinical manifestations of osteoarthritis signs.

**Keywords:** diabetes mellitus, osteoarthropaty.

# Клинические исследования по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,  
Н.П. Демченко,  
А.Е. Коваленко,  
Б.Б. Гуда,  
А.В. Люткевич,  
Е.А. Шелковой,  
О.Г. Коллюх

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Представлена информация о клинических исследованиях по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, цельноорганная трансплантация поджелудочной железы, клинические исследования.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

Число больных СД во всем мире растет с угрожающей скоростью. По оценкам специалистов ВОЗ, за 10 лет заболеваемость СД увеличилась на 50%, а количество людей с СД в 2008 году составило 347 миллионов человек, или 9,5% взрослого населения [2]. Предполагается, что это число увеличится почти вдвое к 2030 году.

При прогрессировании заболевания СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых болезней и инсульта [3]. Также СД1 является причиной более высокой смертности.

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы в крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

© И.П. Пастер, Н.П. Демченко, А.Е. Коваленко, Б.Б. Гуда, А.В. Люткевич, Е.А. Шелковой, О.Г. Коллюх

деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [4].

Одним из клинических вариантов лечения пациентов с СД1 является трансплантация ПЖ [5]. Эта процедура может рассматриваться в трех отдельных вариантах: одновременная трансплантация ПЖ и почки (ОТПЖП), трансплантация ПЖ после трансплантации почки (ТПЖПП) и трансплантация только ПЖ (ТПЖ).

Первая ТПЖ была выполнена в США в 1966 году [6]. Показанием для цельноорганной трансплантации ПЖ (ЦОТПЖ) является выраженный и/или плохо контролируемый СД («хрупкий» СД, тяжелые гипогликемические эпизоды, «гипогликемическая неосведомленность» и т.д.).

В последние годы количество ТПЖ значительно выросло во всем мире, и в настоящее время хорошо известны варианты лечения больных СД с и без сопутствующей терминальной стадии диабетической почечной недостаточности [7]. Трансплантация почки пациентам с диабетической уремией увеличивает выживаемость по сравнению с долгосрочным диализом [8]. ОТПЖП пациентам с терминальной стадией диабетической нефропатии не только снимает уремию, но и облегчает состояние гипергликемии.

ОТПЖП является одной из наиболее распространенных процедур для лечения пациентов с СД и уремией [9]. В то же время более высокая смертность пациентов с СД в списке ожидания и нарастающий дефицит органов (в частности, почки) для трансплантации, а также улучшение результатов ТПЖ должны сделать более распространенным использование живых доноров для этой сложной группы пациентов.

Крупные международные реестры пациентов показывают, что выживаемость пациентов после ОТПЖП достигает более чем 95% в течение 1 года и 87% в течение 5 лет после трансплантации [7]. В то же время ЦОТПЖ в качестве лечения пациентов с СД1 не получила такого же распространения, как трансплантация других органов, отчасти потому, что она была связана с высокой частотой хирургических осложнений: особенно кровотечением, тромбозом и утечкой экзокринного секрета. Кроме того, отсутствуют надежные, неинвазивные методы мониторинга отторжения, а инвазивные, чрескожные биопсии ПЖ связаны с высокой частотой осложнений.

Диагностика острого и хронического иммунного повреждения трансплантата ПЖ значительно сложнее по сравнению с другими органами [10]. Иммуносупрессивная терапия включает сильные и неспецифические препараты, такие как ингибиторы кальциневрина, антиметаболиты и кортикостероиды, которые являются диабетогенными соединениями и способны вызвать гипергликемию. Минимизация доз или отмена этих препаратов может в конечном итоге привести к отторжению трансплантата через антителоопосредованные процессы.

В настоящее время отдаленные результаты ТПЖ достигли сопоставимых показателей выживаемости, подобных трансплантации традиционных органов, таких как почки и печень [10]. Как следствие — целью врачей является улучшение качества жизни реципиента и продление функции трансплантата на максимально возможный срок. Большие рандомизированные исследования с клиническими и гистологическими результатами в течение длительного периода являются обязательными для установления новых руководящих принципов иммуносупрессивной терапии при ТПЖ.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Анализ клинических исследований по применению ЦОТПЖ для лечения СД1 проведен по базе данных официального сайта ClinicalTrials.gov, который дал 25 записей под ключевую фразу «Diabetes & Pancreas transplantation» [11].

ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration) и представлен широкой публике в феврале 2000 г. [11]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследо-

ваниях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [11]. Информация об исследованиях появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация об исследовании не удаляется. В некоторых случаях результаты представляют после окончания исследования.

Согласно требованиям раздела 801 Поправок к закону США о продуктах питания и медикаментах от 2007 г., основные результаты клинических исследований должны быть представлены, как правило, не позднее одного года после их завершения [11]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при проведении клинических исследований.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.gov, начало стремительно расти после принятия Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors) в сентябре 2005 г. требования регистрации в качестве условия публикации в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представленным в биомедицинские журналы («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals») [11]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5635 клинических исследований, в 2002 г. — 8573, в 2004 г. — 12 024, в 2006 г. — 35 862, в 2008 г. — 66 280, в 2010 г. — 101 173, в 2012 г. — 139 043 и в 2014 г. — 182 803 исследования.

Международный комитет редакторов медицинских журналов представляет объединение главных редакторов медицинских журналов, которое утверждает Единые требования к рукописям [12]. Последний пересмотр документа был проведен в декабре 2014 г. редакторами ведущих медицинских журналов мира, таких как «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Canadian Medical Association Journal», «Chinese Medical Journal», «Ethiopian Journal of Health Sciences», «Journal of the American Medical Association», «Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde» («The Dutch Medical Journal»), «New England Journal of Medicine», «New Zealand

Medical Journal», «Revista Médica de Chile», «The Lancet», а также представителями Национальной медицинской библиотеки (U.S. National Library of Medicine) Национального института здоровья и Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (World Association of Medical Editors).

Справедливости ради стоит отметить, что Международный комитет редакторов медицинских журналов не является сторонником одного конкретного регистра, но выдвигает требования о соответствии нескольким критериям: доступность общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного поиска в реестре [13].

По состоянию на 16 сентября 2015 г. на официальном сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) была размещена информация о 198 576 клинических исследованиях, которые проводятся в 191 стране мира, из которых 90 740 исследований (45,7% от общего количества) — за пределами США, 75 905 (38,2%) — в США, 11 675 (5,9%) — совместно в США и других странах, и для 20 256 (10,2%) исследований информация о месте их проведения не была предоставлена спонсором [11].

Количество клинических исследований (160 057 записей, или 80,6% от общего количества зарегистрированных исследований) значительно превалировало над количеством клинических наблюдений (37 617 записей, или 18,9%) и включало 101 140 записей об изучении медикаментов или биологических эффектов, 44 138 записей поведенческих реакций, 17 332 записи хирургических процедур и 16 968 записей приборов и устройств [11]<sup>1</sup>. Часть записей (0,2% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

Для анализа нами были отобраны 16 клинических исследований по применению ТЦОПЖ для лечения СД1, для которых по состоянию на 20 июля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) или в научных журналах (таблица). Для сравнения, по состоянию на 16 сентября 2015 г. на официальном сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) были представлены

<sup>1</sup> Клиническое обследование может включать более одного типа вмешательства (соответственно, для одного обследования может быть более одной записи). В связи с этим сумма записей по типу вмешательства не равна общему числу клинических обследований.

## Лекції

результаты для 18394 клинических исследований, что составляет 9,3% от общего количества зарегистрированных исследований [11].

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на

проведение исследований) показал, что в 1981, 1999, 2001, 2011 и 2014 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию, в 2000, 2004, 2010 и 2013 гг. — по 2 исследования и в 2005 г. — 3 исследования.

**Таблица.** Клинические исследования по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа

N	Характеристика клинического исследования
1	<p>1. li- Pancreas Transplantation in Man / Long Term Effects of Cyclosporine (CSA) and Tacrolimus (FK506) on Renal Structure and Function / Studies of the Renal Interstitium Type I Diabetic Patients.</p> <p>2. NCT00156364 (8107M00116, NIH 2P01-DK13083-38) // 01.1981-08.2014 // Завершено // 12.2014.</p> <p>3. University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States // <b>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) / National Institutes of Health (NIH).</b></p> <p>4. Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States) // <b>Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States).</b></p> <p>5. – (655 субъектов) // проспективное наблюдение на когортных моделях.</p>
2	<p>1. Assessing Arginine-Stimulated Native Pancreas Insulin Production Via Selective Venous Sampling in Patients With Long-Functioning Pancreas Allografts.</p> <p>2. NCT00246844 (060019, 06-DK-0019) // 10.2005-08.2007 // Завершено // 08.2007.</p> <p>3. National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, United States // –.</p> <p>4. – // <b>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).</b></p> <p>5. – (10 субъектов) // наблюдение.</p>
3	<p>1. Alemtuzumab Versus Thymoglobulin Induction Therapy in Kidney and Pancreas Transplantation.</p> <p>2. NCT00331162 (BG04-498) // 02.2005-06.2015 // Активное, без набора // 12.2009.</p> <p>3. Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, United States // –.</p> <p>4. Alan C. Farney, M.D., Ph.D. (Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States) // <b>Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States.</b></p> <p>5. Препараты: алектумузумаб, антитимоцитарный глобулин (275 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: IV).</p>
4	<p>1. An Open-Label, Comparative Trial of Two Daclizumab Dosing Strategies Versus No Induction Treatment in Combination With Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Steroids for the Prevention of Acute Allograft Rejection in Simultaneous Kidney/ Pancreas Transplant Recipients.</p> <p>2. NCT00363116 (ZEN049) // 04.1999-12.2004 // Завершено // 10.2013.</p> <p>3. University of California — Davis, Davis, California, United States / University of California — Los Angeles, Los Angeles, California, United States / Washington Hospital, Washington, District of Columbia, United States / University of Miami, Miami, Florida, United States / Emory University, Atlanta, Georgia, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / University of Chicago, Chicago, Illinois, United States / University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States / University of Maryland, College Park, Maryland, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Cornell University, Ithaca, New York, United States / Carolina Medical Center, Charlotte, North Carolina, United States / Duke University, Durham, North Carolina, United States / Ohio State University, Columbus, Ohio, United States / Oregon Health Science University, Portland, Oregon, United States / Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, United States / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States / University of Texas — Houston, Houston, Texas, United States / Baylor University, Waco, Texas, United States / Medical College of Virginia, Richmond, Virginia, United States / University of Washington, Seattle, Washington, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States / Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, United States / Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada // <b>Roche Pharma AG / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States.</b></p> <p>4. Robert J. Stratta, M.D. (University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States) // <b>University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, United States.</b></p> <p>5. Препарат: даклизумаб (298 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: IV).</p>
5	<p>1. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil vs Tacrolimus and Sirolimus in SPK, Pancreas After Kidney or Pancreas Transplant Alone.</p> <p>2. NCT00533442 (20000176) // 09.2000-05.2017 // Активное, без набора // 06.2015.</p> <p>3. University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, United States // <b>Astellas Pharma Inc.</b></p> <p>4. George W Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // <b>University of Miami, Miami, Florida, United States.</b></p> <p>5. Препараты: рапамизин, такролимус и микофенолата мофетил, рапамун и такролимус, микофенолата мофетил (190 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: II).</p>

N	Характеристика клинического исследования
6	<p>1. The Prospective Evaluation of Pancreatic Function in Pancreas Transplant Recipients.  2. NCT00571818 (114-00FB) // 11.2000-06.2010 // Завершено // 05.2015.  3. University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, United States // –.  4. James T. Lane, M.D. (University of Nebraska, Omaha, Nebraska, United States) // <b>University of Nebraska, Omaha, Nebraska, United States.</b>  5. Процедура: пероральный тест толерантности к глюкозе (31 субъект) // диагностика // нерандомизированное открытое исследование в одиночных группах (фаза: –).</p>
7	<p>1. Insulin Secretory Capacity in Insulin-independent Pancreas-Kidney Recipients Compared to Non-Diabetic Kidney Recipients, Insulin Independent Recipients of Beta-cell Grafts and Healthy.  2. NCT00618761 (clamp01, JDRF 4/2005/1327) // 10.2004-01.2014 // Набор участников // 01.2008.  3. Department of Endocrinology, Leuven, UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium // <b>Juvenile Diabetes Research Foundation / Fund for Scientific Research, Flanders, Belgium.</b>  4. Chantal Mathieu, M.D., Ph.D. (Department of Endocrinology, Leuven, UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium) // <b>University Hospital, Gasthuisberg, Leuven, Belgium.</b>  5. Другое: гипергликемический клемп-тест (40 субъектов) // диагностика // нерандомизированное открытое параллельное исследование (фаза: –).</p>
8	<p>1. An Open-Label, Comparative, Randomized, Prospective Study To Compare Sirolimus Versus Tacrolimus In De Novo Simultaneous Pancreas- Kidney Allograft Recipients Receiving An Induction Therapy With Antithymocyte Globulin Plus Mycophenolate Mofetil Plus Corticosteroids.  2. NCT00693446 (BRD/04/2-D) // 04.2004-04.2017 // Активное, без набора // 05.2015.  3. CHU de Nantes, Nantes, France // –.  4. Diego Cantarovich, Doctor (CHU Nantes, Nantes, France) // <b>Nantes University Hospital, Nantes, France.</b>  5. Препараты: сиролимус, такролимус (118 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: IV).</p>
9	<p>1. A Prospective Randomized Multicenter Trial Comparing Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate (HTK) Versus University of Wisconsin (UW) Perfusion Solution in Clinical Pancreas Transplantation.  2. NCT00737880 (CL-KSM-III/6/00) // 07.2001-12.2005 // Завершено // 08.2008.  3. Center of Operative Medicine, Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria / Department of General, Hepato-Biliary and Transplantation Surgery, Gent, Belgium / Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Charite Campus Virchow Klinikum, Humboldt University Berlin, Berlin, Germany / Department of General, Vascular, Thoracic and Transplantation Surgery, University of Rostock, Rostock, Germany // <b>University Hospital, Ghent, Belgium / University of Rostock, Rostock, Germany / Charite University, Berlin, Germany / Dr. F. Köhler Chemie GmbH.</b>  4. Alfred Königsrainer, Prof., M.D. (Transplant Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria) // <b>Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria.</b>  5. Другое: перфузия полученной поджелудочной железы (68 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности (фаза: IV).</p>
10	<p>1. Hyperinsulinemic Normoglycemic Clamp for Pancreas and Simultaneous Pancreas/Kidney.  2. NCT01001273 (SDR-09-061) // 04.2010-06.2012 // Набор участников // 03.2011.  3. Hospital Royal Victoria, Montreal, Quebec, Canada // <b>Astellas Pharma Canada, Inc.</b>  4. Steven Paraskevas, M.D., Ph.D. (MUHC) / Mazen Hassanain, M.D. (MUHC) // <b>McGill University Health Center.</b>  5. Другое: гиперинсулинемический нормогликемический клемп (80 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: –).</p>
11	<p>1. Recurrence of T1D in Pancreas Transplantation.  2. NCT01047865 (20053039) // 05.2005-05.2016 // Набор участников // 05.2014.  3. University of Miami Miller School of Medicine Transplant Clinic, Miami, Florida, United States // <b>Juvenile Diabetes Research Foundation.</b>  4. George Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // <b>University of Miami, Miami, Florida, United States.</b>  5. – (295 субъектов) // наблюдение на когортных моделях (фаза: II).</p>
12	<p>1. International, Multicenter, Prospective, Randomized, Parallel Group, Open Label Protocol to Evaluate Safety and Efficacy of Isolated Pancreas Transplantation Compared to Intensive Insulin Therapy in Type 1 Diabetic Patients With Overt Diabetic Nephropathy and Mildly Reduced Renal Function.  2. NCT01067950 (BRD09/5-J) // 03.2010- // Набор участников // 03.2010.  3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Albert Einstein Jewish Hospital, Sao Paulo, Brazil / Diabetes Center — Institute for Clinical and Experimental Medicine, Praha, Czech Republic / Hôpital Edouard-Herriot — Hospices Civils de Lyon, Lyon, France / Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes, Nantes, France / Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano, Italy / Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy // –.  4. Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) // <b>Nantes University Hospital, Nantes, France.</b>  5. Процедура: трансплантация изолированной поджелудочной железы (180 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>

N	Характеристика клинического исследования
13	<p>1. EXTENDED PANCREAS DONOR PROGRAM — THE EXPAND STUDY.  2. NCT01384006 (EXPAND) // 06.2011-06.2014 // Набор участников // 06.2011.  3. Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany // <i>Charite University, Berlin, Germany / Ludwig-Maximilians — University of Munich, Munich, Germany / University of Jena, Jena, Germany / Johann Wolfgang Goethe University Hospitals, Germany / University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany / University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany / University of Heidelberg Medical Center, Heidelberg, Germany / University of Leipzig, Leipzig, Germany / University Hospital Dresden, Dresden, Germany / University Hospital Bergmannsheil Bochum, Bochum, Germany / Hannover Medical School, Hannover, Germany / Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany / University of Kiel, Kiel, Germany / Transplantationszentrum Köln-Merheim, Köln, Germany.</i>  4. Andreas A. Schnitzbauer, M.D. (Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany) // <i>University of Regensburg, Regensburg, Bavaria, Germany.</i>  5. — (110 субъектов) // наблюдение // проспективное исследование (фаза: –).</p>
14	<p>1. Prograf/Advagraf Conversion Study in Kidney Pancreas Transplant Recipients.  2. NCT01797341 (12-0330-B) // 06.2013-02.2014 // Завершено // 07.2014.  3. Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada // –.  4. Mark S. Cattral, M.D. (University Health Network, Toronto, Ontario, Canada) // <i>University Health Network, Toronto, Ontario, Canada.</i>  5. Препарат: такролимус (13 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>
15	<p>1. A Prospective, Observational Study in Pancreatic Allograft Recipients: The Effect of Risk Factors, Immunosuppressive Level and the Benefits of Scheduled Biopsies — on Surgical Complications, Rejections and Graft Survival.  2. NCT01957696 (OUS-PTx-01) // 09.2013-10.2020 // Набор участников // 10.2013.  3. Oslo University Hospital, Oslo, Norway // <i>Aarhus University Hospital.</i>  4. Ole M. Øyen, M.D., Ph.D. (Oslo University Hospital, Oslo, Norway) // <i>Oslo University Hospital, Oslo, Norway.</i>  5. — (80 субъектов) // проспективное наблюдение (регистр пациентов) на когортных моделях (фаза: IV).</p>
16	<p>1. Assessment of Cardiovascular Risk Factors, Including Endothelial Function, After Restoration of Normoglycemia Following Single Pancreas Transplantation.  2. NCT02066350 (2013/1062, 2013047) // 01.2014-08.2015 // Набор участников // 02.2014.  3. Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway // –.  4. Trond G. Jenssen, Professor (Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway) // <i>Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway.</i>  5. Процедура: трансплантация поджелудочной железы (30 субъектов) // фундаментальные науки // открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: –).</p>

**Пояснения к таблице:**

1 — официальное название клинического исследования;

2 — идентификатор исследования в системе *ClinicalTrials.gov* (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 — базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 — главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 — вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 20.07.2015.

Средняя продолжительность 15 клинических исследований составляет около 8 лет и 9 месяцев (от 8 месяцев до 33 лет и 7 месяцев), а даты их завершения (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных) были указаны следующие: в 2004, 2005, 2007, 2010, 2012, 2016 и 2020 гг. — по 1 исследованию ежегодно, в 2015 и 2017 гг. — по 2 исследования ежегодно и в 2014 г. — 4 исследования (для 1 исследования дата завершения не была указана).

Текущий статус выполнения клинического исследования: «набор» (активный набор участников исследования) — 7 исследований

(43,75% от общего количества), «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 6 (37,50%) исследований, «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 (18,75%) исследования. В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007, 2009 и 2010 гг. — для 1 исследования ежегодно, в 2008, 2011 и 2013 гг. — для 2 исследований ежегодно, в 2014 г. — для 4 исследований и в 2015 г. — для 3 исследований.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (8 исследований), Канаде (3 исследования), Бельгии, Германии, Норвегии и Франции (по 2 исследования), Австрии, Бразилии, Италии и Чехии (по 1 исследованию). 13 исследований проводятся в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00363116 (выполняется в 24 учреждениях США и Канады), NCT01067950 (выполняется в 7 учреждениях США, Бразилии, Италии, Франции и Чехии) и NCT00737880 (выполняется в 4 учреждениях Австрии, Бельгии и Германии).

В клиническом исследовании NCT01384006 были указаны 14 организаций-соисполнителей (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в 1 исследовании — 4 организации, в 3 исследованиях — по 2 организации и в 5 исследованиях — по 1 организации (в 6 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

В 14 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в 1 исследовании — 2 исполнителя (в 1 исследовании отсутствовало упоминание об исполнителе).

Во всех клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства.

Одиннадцать клинических исследований (68,75% от общего количества) были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья. По видам вмешательства клинические исследования были распределены на следующие группы: «медикаменты» — 5 (31,25% от общего количества), «процедура» и «другое» — по 3 (по 18,75%).

5 клинических исследований (31,25% от общего количества) были наблюдательными (обследование людей, в котором биомедицинские показатели и/или показатели, связанные со

здоровьем, оцениваются в заранее определенных группах лиц; субъекты исследования могут получать диагностические, терапевтические или другие вмешательства; исследователь не назначает конкретные вмешательства), из которых 3 исследования были проспективными (анализ периодических наблюдений, собранных преимущественно после зачисления субъектов). Три клинических исследования (в том числе 2 проспективных) были когортными (исследование группы лиц, изначально определенной и составленной, с общими характеристиками (например, состояние, год рождения), которые рассматриваются или прослеживаются в течение определенного периода времени).

Одно когортное проспективное клиническое исследование (NCT01957696) использовало реестр пациентов и было зарегистрировано спонсором, ответственным за сбор и анализ первичных данных. Агентство по качеству исследований в области здравоохранения (The Agency for Healthcare Research and Quality) определяет реестр пациентов как организованную систему, которая использует методы наблюдения для проспективного сбора однородных данных (клинических и других) для популяции, определяемой конкретным расстройством/заболеванием, состоянием (в том числе восприимчивостью к расстройству) или подверженностью влиянию (в том числе продуктов, услуг здравоохранения и/или процедур), и которая служит определенной научной, клинической или политической цели [11]. Реестры пациентов могут служить одной единственной цели или являться программами по сбору текущих данных, касающихся одного или ряда вопросов.

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 155 субъектов (минимальное — 10, максимальное — 655).

Распределение для 8 клинических исследований (50,00% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) и для 2 (12,50%) — нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача); для 6 (37,50%) исследований способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 6 клинических исследований (37,50% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого ис-

пользования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 (12,50%) исследования — для оценки эффективности и 1 (6,25%) исследование — для оценки безопасности; для 7 (43,75%) исследований информация отсутствовала.

В 6 клинических исследованиях (37,50% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, когда участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, в 4 (25,00%) исследованиях — одиночная группа с однонаправленным исследованием, в 1 (6,25%) исследовании — перекрестное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и подвергали другому вмешательству во второй фазе исследования; для 5 (31,25%) исследований информация отсутствовала.

В 11 клинических исследованиях (68,75% от общего количества) маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а для 5 (31,25%) исследований информация отсутствовала.

Основной целью 5 клинических исследований (31,25% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения конкретного заболевания, синдрома или состояния), 4 (25,00%) исследований — профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния), 2 (12,50%) исследований — диагностика (оценка одного или более вмешательств, направленных на идентификацию заболевания или состояния здоровья), 1 (6,25%) исследования — фундаментальное исследование (изучение базовых механизмов действия при вмешательстве); для 4 (25,00%) исследований информация отсутствовала.

Для клинических исследований были указаны следующие фазы исследований: II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — для 2 исследований (12,50% от общего количества), III фаза (включает расширенные

контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 2 (12,50%) исследований и IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, включая риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 5 (31,25%) исследований; для 7 (43,75%) исследований информация отсутствовала.

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [14, 15].

Хотя в большинстве клинических исследований по применению метода ЦОТПЖ для лечения СД1 не предусматриваются публикации научных результатов, в 6 из них указаны 40 статей, часть из которых содержит результаты исследований. Кроме того, анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить еще ряд научных публикаций всех исполнителей клинических исследований в этом направлении. В обзоре приведены результаты научных публикаций, которые имеют непосредственное отношение к ЦОТПЖ у пациентов с СД1.

#### **Клиническое исследование NCT00156364**

Основной целью исследования являлась проспективная оценка влияния ЦОТПЖ на структуру диабетической нефропатии у пациентов с СД1 с использованием инновационных подходов, включая количественную иммуноэлектронную микроскопию и трехмерную электронную микроскопию высокого разрешения [16]. При сравнении развития поражений в почках пациентов с СД1 после ТПЖ, получавших такролимус (14 случаев) и кальциневрин (12 случаев), отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации на 33% и 44%, увеличение фракционного объема канальцев интерстиция на 27% и 29%, увеличение фракционного объема атрофических канальцев коры на

245% и 347% и увеличение процента тотально склерозированных клубочков на 291% и 392% соответственно. Выраженность гиалиноза артерий в обеих группах пациентов существенно не отличалась.

В публикациях ответственного исполнителя исследования Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Minnesota, USA) был проведен анализ 1194 ТПЖ (включая 111 от живых доноров и 191 повторных): 498 ОТПЖП, 404 ТПЖПТП, 291 ТПЖ и 1 одновременную ТПЖ и печени, выполненных в 1966-2000 гг. [17].

Для анализа результатов было выделено пять периодов: период 0 (1966-1973 гг.; n=14): исторический; период 1 (1978-1986 гг.; n=148): переход к иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина, одиночные ТПЖПТП и ТПЖ; период 2 (1986-1994 гг.; n=461): все категории трансплантаций, преимущественное дренирование мочевого пузыря для контроля протоков трансплантата, преимущественно тройная иммуносупрессивная терапия с использованием циклоспорина, азатиоприна и преднизона; период 3 (1994-1998 гг.; n=286): иммуносупрессивная терапия с использованием циклоспорина и микофенолата мофетила; период 4 (1998-2000 гг.; n=275): использование даклизумаба для индукционной иммуносупрессии, преимущественное использование кишечного дренажа при ОТПЖП, предтрансплантационная иммуносупрессия в ожидании ТПЖ [17].

Через 1 год показатели выживаемости пациентов и функционирующего (инсулиннезависимость) трупного трансплантата ПЖ (трансплантата ПЖ, полученного от неживого донора согласно соответствующим протоколам) по категориям и периодам были следующими: ОТПЖП, период 2 (n=214) по сравнению с интегральным показателем периодов 3 и 4 (n=212): 85% и 64% по сравнению с 92% и 79% соответственно; ТПЖПТП, период 1 (n=36) по сравнению с периодом 2 (n=61), периодом 3 (n=84) и периодом 4 (n=92): 86% и 17% по сравнению с 98% и 59%, 98% и 76%, 98% и 81% соответственно; ТПЖ, период 1 (n=36) по сравнению с периодом 2 (n=72), периодом 3 (n=30) и периодом 4 (n=40): 77% и 31% по сравнению с 99% и 50%, 90% и 67%, 100% и 88% соответственно [17]. Интегральный показатель выжи-

ваемости трансплантата ПЖ периодов 3 и 4 был значительно выше при дренировании мочевого пузыря (n=136) по сравнению с дренированием кишечника (n=70): 82% по сравнению с 74% (p=0,03). Возраст пациентов оказывал негативное влияние на исход трансплантации только при ОТПЖП.

В периодах 3 и 4 27% реципиентов ОТПЖП имели в анамнезе предтрансплантационный инфаркт миокарда и 40% — аортокоронарное шунтирование [17]. Среди тех, кто не имел сосудистых заболеваний, уровень выживаемости реципиента и трансплантата был значительно выше в группе ОТПЖП по сравнению с группой ТПЖПТП. ТПЖ от живого донора ассоциировалась с более высоким уровнем выживания технически успешных трансплантатов в каждом периоде, преимущественно ТПЖПТП и ТПЖ в периоды 1 и 2, а также ОТПЖП в периоды 3 и 4. Выраженность осложнений диабета уменьшилась у некоторых реципиентов, а качество жизни после трансплантации было значительно выше во всех группах реципиентов.

Авторы делают вывод, что показатели выживаемости реципиентов и трансплантата ПЖ значительно улучшились за время наблюдения по мере развития хирургической техники и протоколов иммуносупрессивной терапии [17]. ТПЖ может применяться на всех стадиях развития СД1, а ранние трансплантации являются предпочтительными для пациентов с лабильным течением заболевания или с прогрессирующими осложнениями.

Сотрудники базовой организации исследования — Университета Миннесоты (University of Minnesota, Minnesota, USA) показали, что из 307 пациентов с СД1, которым в 1995-2003 гг. была выполнена трансплантация почки от живого донора, 175 прошли последующую ТПЖ; 75 пациентов имели возможность ТПЖ, но не воспользовались ею из-за личных или финансовых соображений, и еще 57 пациентам было отказано в ТПЖ из-за сопутствующих заболеваний [18].

Выживаемость трансплантата почки была одинаковой для пациентов с ТПЖПТП и пациентов с трансплантацией только почки (отказ от ТПЖ из-за личных или финансовых соображений) через 1, 5 и 10 лет после трансплантации: 98%, 82% и 67% против 100%, 84% и 62% соответственно (p=0,9) [18]. При дол-

госрочной оценке (свыше 4 лет после трансплантации) скорость клубочковой фильтрации была выше у пациентов с ТПЖПТП, чем у пациентов с трансплантацией только почки:  $53 \pm 20$  мл/мин против  $43 \pm 16$  мл/мин соответственно ( $p=0,016$ ). Выживаемость пациентов была схожей для обеих групп пациентов.

Авторы пришли к выводу, что ТПЖПТП от живого донора не влияет отрицательно на уровень выживаемости реципиента или трансплантата почки, что связано с более долгосрочной функцией почечного трансплантата [18].

#### **Клиническое исследование NCT00246844**

Основной целью исследования было изучение возможности восстановления инсулин-продуцирующих клеток в ПЖ ( $\beta$ -клеток) у пациентов с СД1, которым выполнили ЦОТПЖ [19]. Основанием для такого предположения могут быть две причины: 1) ослабление иммунной системы из-за использования препаратов для предотвращения отторжения пересаженной ПЖ; 2) почти нормальный уровень глюкозы в крови из-за функционирования пересаженной ПЖ.

Сотрудники Клинического центра Национального института здоровья (National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA) исходили из предположения, что обнаружение С-пептида в сыворотке (по крайней мере  $0,167$  нмоль/л) у 54 из 141 (38%) пациента с СД1, иммуносупрессивная терапия и эугликемия после ТПЖ могут способствовать восстановлению собственной функции  $\beta$ -клеток ПЖ [20]. Тест стимуляции С-пептида аргинином у 4 реципиентов целой ПЖ показали, что, несмотря на длительный СД1, у всех реципиентов сохранялась способность их собственных ПЖ секретировать С-пептид, хотя величина эффекта была совсем небольшой.

#### **Клиническое исследование NCT00331162**

Основной целью исследования было сравнительное изучение безопасности и эффективности применения двух наиболее часто используемых иммуносупрессивных препаратов (алемтузумаб и антитимоцитарный глобулин) при трансплантации ПЖ и почек [21].

В публикации ответственного исполнителя исследования Alan C. Farney, M.D., Ph.D. (Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, USA) показано, что наиболее распространенными процедурами лечения па-

циентов с СД и уреимией являются преимущественно трансплантация почки от умершего донора и ОТПЖП [9].

При ОТПЖП 132 реципиентам с предтрансплантационным отсутствием или низким уровнем С-пептида ( $<2,0$  нг/мл) выживаемость пациентов, почечного трансплантата и трансплантата ПЖ при среднем периоде наблюдения 5,6 года составляла 82,6%, 68,9% и 62,1% соответственно [22]. После трансплантации средний уровень С-пептида составил 2,6 нг/мл, а увеличение массы тела более чем на 5 кг зафиксировано в 33% случаев.

Ретроспективный анализ результатов 202 ТПЖ 192 пациентам, включая 162 ОТПЖП и 40 ТПЖ, 186 из которых были первичными и 16 повторными, был проведен за 11-летний период [23]. При этом для ОТПЖП и ТПЖ выживаемость реципиентов составила 86% и 87% соответственно, выживаемость трансплантата почки — 74% и 80% соответственно, и отказ от приема инсулина — по 65% в каждой группе.

Смертность в обеих группах была одинакова, причины и сроки смерти были различными, так как ранняя смертность не имела места у реципиентов ЦОТПЖ, в то время как уровень смертности после ОТПЖП был 4%, 9% и 12% через 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно ( $p<0,05$ ) [23]. Основной причиной потери трансплантата при ОТПЖП была смерть с еще функционирующим трансплантатом, в то время как основной причиной потери трансплантата после ТПЖ был острый и хронический отказ трансплантата. При этом общая частота острого отторжения составила 29% и 27,5% соответственно ( $p>0,05$ ). Более низкая частота острого отторжения и крупных инфекций были зафиксированы у пациентов, которым была выполнена ОТПЖП на фоне индукционной терапии с использованием алемтузумаба.

Авторы предполагают, что приемлемые среднесрочные результаты могут быть достигнуты при ОТПЖП и при ЦОТПЖ, так как почти 2/3 пациентов становятся инсулиннезависимыми после ТПЖ [23].

#### **Клиническое исследование NCT00363116**

Основной целью исследования было изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии (такролимус, микрофенолата мофетил и стероиды с двумя режимами дозирования даклизумаба в качестве

дополнительного иммунодепрессанта) при ОТПЖП [24].

В публикации ответственного исполнителя исследования Robert J. Stratta, M.D. (University of Tennessee, Memphis, Tennessee, USA) показано, что сравнение эффекта алемтузумаба (28 случаев) и антитимоцитарного глобулина кроликов (18 случаев) на фоне применения такролимуса, микрофенолата мофетила и стероидов при ОТПЖП (46 случаев) в течение 5 лет не выявило существенных различий в уровне выживаемости пациентов (86% и 89% соответственно), трансплантатов почек (82% и 61% соответственно;  $p=0,17$ ) и ПЖ (68% и 56% соответственно) [25].

У пациентов, получавших алемтузумаб, были немного выше 5-летние показатели выживаемости трансплантатов почек (92% и 69% соответственно;  $p=0,09$ ) и ПЖ (76% и 56% соответственно;  $p=0,198$ ), однако были ниже показатели острого отторжения (21% и 44% соответственно;  $p=0,12$ ), основных инфекций (39% и 67% соответственно;  $p=0,13$ ) и цитомегаловирусной инфекции (0% и 17% соответственно;  $p=0,05$ ) [25]. Случаи позднего острого отторжения были редкими в обеих группах.

Между группами не было различий в начале тромбоза ПЖ (3,6% и 11%), послеоперационных кровотечениях (11% и 0%), других хирургических осложнениях, повторной госпитализации или отмене стероидов [25]. У пациентов с функционирующими трансплантатами были одинаковыми показатели креатинина сыворотки (1,4 мг/дл и 1,6 мг/дл), расчетная скорость клубочковой фильтрации при модифицированной диете при патологии почек (55 и 52 мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>), уровни гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>, оба 5,4%) и С-пептида (2,6 нг/мл и 2,3 нг/мл).

Проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности применения алемтузумаба ( $n=113$ ) и антитимоцитарного глобулина кролика ( $n=109$ ) при трансплантации почки ( $n=180$ ), ОТПЖП ( $n=38$ ) и ТПЖПТП ( $n=4$ ) показало, что в обеих группах были похожи показатели ретрансплантации, соответствие лейкоцитарного антигена человека, титр антител, расширенные критерии доноров, расы, цитомегаловирусный статус, задержка функции трансплантата и иммунологические риски [26].

При наблюдении в течение 2 лет выживаемость пациента, трансплантатов почек и ПЖ были 96%, 89% и 90% соответственно [26]. Выживание, первоначальная длительность функционирования и сохранения иммуносупрессии (включая раннее выведение стероидов) были похожими в двух группах. По данным биопсии острое отторжение произошло у 16 (14% от общего количества) пациентов, получавших алемтузумаб, по сравнению с 28 (26%) пациентами, получавшими антитимоцитарный глобулин ( $p=0,02$ ). Позднее отторжение (>12 месяцев после трансплантации) произошло в 1 (8% от общего количества) и 3 (11%) случаях соответственно. Показатели инфекций и злокачественных новообразований были похожи в двух группах.

Для улучшения физиологии трансплантата ПЖ был предложен новый метод портальной венозной доставки инсулина и кишечного дренажа экзокринных секретов (портал-кишечный дренаж), с помощью которого провели 67 ОТПЖП пациентам с предтрансплантационной длительностью СД 24,5 года (9-46 лет) [27]. При среднем периоде наблюдения 20 месяцев (диапазон 1-56 месяцев) выживаемость пациентов, почек и ПЖ были 97%, 92,5% и 82% соответственно.

Все, кроме четырех, пациенты сохранили функцию трансплантата ПЖ [27]. Всего произошло 12 потерь трансплантатов ПЖ (2 пациента умерли с функционирующими трансплантатами, у 5 зафиксирован тромбоз и у 5 — хроническое отторжение). Развитие острого отторжения было зафиксировано в 28% случаев, но при этом трансплантаты не были потеряны. Заболеваемость основными инфекциями составила 51%, но только у 5 пациентов развилась цитомегаловирусная инфекция. 19 пациентов прошли раннюю релапаротомию в течение 3 месяцев после трансплантации. У 63% пациентов не было зафиксировано отторжения или потери трансплантата, а также случаев смертности, что свидетельствует об отличных среднесрочных результатах и перспективности данной методики.

Определение безопасности и эффективности двух схем дозирования даклизумаба (5 доз по 1 мг/кг каждые 14 дней (1-я группа,  $n=107$ ), 2 дозы по 2 мг/кг каждые 14 дней (2-я группа,  $n=112$ ) и отсутствие индукции антител

(3-я группа,  $n=78$ ) на фоне приема такролимуса, микрофенолата мофетила и стероидов в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии при ОТПЖП 297 пациентам не выявило никаких различий в выживаемости пациентов, трансплантатов почек и ПЖ среди всех групп в течение первых 6 месяцев, а вероятность отторжения аллотрансплантата ПЖ или почек составила 21%, 17% и 32% в 1, 2 и 3-й группах соответственно [28].

Среднее время до начала острого отторжения ПЖ или почки в 1-й группе было 23 дня, во 2-й группе — 44 дня и в 3-й группе — 20 дней [28]. В 6 месяцев уровень оцениваемой безрецидивной выживаемости (без острого отторжения, потери трансплантата или смерти) в 1, 2 и 3-й группах составил 66%, 77% и 56% соответственно. В течение 6 месяцев во всех группах продемонстрирована превосходная функция ПЖ и почек, а также отсутствие каких-либо различий в частоте серьезных нежелательных последствий, включая инфекционные осложнения.

Выживаемость 24 пациентов (с ТПЖ или ОТПЖП на фоне иммуносупрессивной терапии с применением даклизумаба или тимоглобулина и трансплантатов ПЖ при среднем периоде наблюдения 22 месяца (диапазон 1-39 месяцев)) составила 96% и 79% соответственно, а текущий показатель выживаемости трансплантата с корректировкой на смертность в течение 1 года — 89% [29].

Частота острого отторжения трансплантата ПЖ составила 54% [29]. У пациентов, получавших тимоглобулин, скорость острого отторжения была несколько ниже (43% против 70%). Кроме того, портал-кишечное дренирование сопровождалось более низким показателем острого отторжения (44% против 75% при системно-кишечном дренировании). У пациентов как с применением тимоглобулина, так и с портал-кишечным дренированием ( $n=11$ ) была тенденция к снижению частоты острого отторжения трансплантата (36%).

Только у одного пациента развилась цитомегаловирусная инфекция [29]. Выживаемость без осложнений была немного выше у пациентов, получающих тимоглобулин (47% против 23% при использовании даклизумаба). Эти данные свидетельствуют об улучшении среднесрочных результатов и возможных иммуноло-

гических преимуществах при ТПЖ с портал-кишечным дренированием и применением тимоглобулина.

Анализ долгосрочного выживания 18 549 пациентов с СД1 и почечной недостаточностью, которым были выполнены ОТПЖП и трансплантация только почки, с использованием метода Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков для корректировки последствий различия переменных реципиента и донора показал, что 8-летнее выживание в целом реципиентов ПЖ и почки составило 72%, а поддержание функционирования трансплантата ПЖ было связано с лучшей выживаемостью [30]. Результаты этого исследования показывают, что успешная ОТПЖП не только улучшает, но и спасает жизнь.

#### **Клиническое исследование NCT00533442**

Основной целью исследования является изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии (микрофенолата мофетил или сиролимус) при трансплантации ПЖ и почки или ТПЖ пациентам с СД1 и почечной недостаточностью [31].

В публикации ответственного исполнителя исследования George W. Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, USA) в рандомизированном проспективном исследовании 170 реципиентов ОТПЖП принимали рапамицин ( $n=84$ ) или микрофенолата мофетил ( $n=86$ ), а также получали двойную стимулирующую терапию тимоглобулином, даклизумабом, низкими дозами такролимуса и кортикостероидов [32]. Степень предотвращения острого отторжения ПЖ, подтвержденного биопсией, при использовании рапамицина и микрофенолата мофетила составила 99% и 92% соответственно ( $p=0,04$ ) через 1 год после трансплантации, 99% и 89% соответственно ( $p=0,01$ ) через 10 лет после трансплантации. Более высокие показатели отторжения были связаны с отменой микрофенолата мофетила (по сравнению с рапамицином,  $p=0,009$ ) — как правило, в связи с желудочно-кишечной или костно-мозговой токсичностью.

Не было зафиксировано существенных различий в выживаемости реципиента или аллотрансплантата, в уровнях креатинина, С-пептида, протеинурии, вирусных инфекциях или лимфопролиферативных расстройствах [32]. Уровни HbA1c и липидов были нормальными в обеих группах, хотя выше в группе

с рапамицином. В целом рапамицин в комбинации с такролимусом лучше переносится и более эффективен, чем микрофенолата мофетил.

При 14-месячном наблюдении выживаемость трансплантата ПЖ у 23 реципиентов с ОТПЖП, которые получали тимоглобулин/базилксимаб, низкие дозы такролимуса и кортикостероиды, а также эверолимус ( $n=9$ ) и микрофенолата натрия ( $n=14$ ), составила 100% в обеих группах [33]. Не наблюдался отказ трансплантата у пациентов, получавших эверолимус. Уровни креатинина и HbA1c были похожими между группами. Не было существенно различия в хирургических или медицинских осложнениях.

Также исследователи сообщили о трех случаях редкого, но серьезного осложнения трансплантации — реакции «трансплантат против хозяина» после ТПЖ с благоприятными результатами [34]. Так, у реципиентов ПЖ и почки после ретрансплантации этих органов развилась острая реакция. Всем им увеличили степень иммуносупрессии (например, стероидов, антитимоцитарного глобулина), что позволило сохранить нормальную функцию трансплантата. Поскольку клинические проявления реакции «трансплантат против хозяина» неспецифичны, авторы советуют усилить бдительность для постановки точного диагноза, а также учесть важность биопсии пораженных органов и интенсивной иммуносупрессии для предотвращения прогрессирования конкомитантных (существующих, но без клинических проявлений) болезней в опасные для жизни панцитопению или сепсис.

Ретроспективный анализ эффективности трансплантации ПЖ и почек от 4 доноров с аутоантителами к антигенам клеток островков ПЖ (маркерами СД1) пациентам с СД1 показал, что 3 реципиента от доноров с аутоантителами к дексикарбоксилазе глютаминовой кислоты имели инсулин-продуцирующий в течение 3,0-5,8 года трансплантат, а у 1 реципиента от донора с аутоантителами к инсулину развилось хроническое отторжение после отмены иммуносупрессии через 3,3 года после трансплантации [35].

Наблюдение в течение 3 лет 174 реципиентов ОТПЖП, которые получали индукционную (факторы индукции включали антитела, разрушающие Т-клетки, и антитела к рецепторам интерлейкина-2;  $n=87$ ) и неиндукционную

( $n=87$ ) иммуносупрессивную терапию, показало, что в обеих группах были похожи фактическая выживаемость пациента (94,3% и 89,7% соответственно) и ПЖ (75,9% и 75,9% соответственно) [36]. Фактическая выживаемость почек была похожа через 1 и 2 года, но через 3 года была значительно лучше в индукционной группе по сравнению с контрольной (92,0% против 81,6% соответственно;  $p=0,04$ ). Через 3 года в двух группах были похожи средние уровни креатинина (1,35 мг/дл и 1,20 мг/дл соответственно) и HbA1c (5,4% и 5,5% соответственно).

За три года суммарная частота острого отторжения почки, подтвержденного биопсией, составила в двух группах 19,5% и 27,5% соответственно ( $p=0,14$ ) [36]. Значительно более высокий уровень цитомегаловирусной виремии и цитомегаловирусного синдрома зафиксированы у пациентов, получавших индукцию антител, разрушающих Т-клетки (36,1%), по сравнению с получавшими антитела к рецептору интерлейкина-2 (2%) и контрольной группой (8,1%) ( $p<0,0001$ ).

Таким образом, назначение циклоспорина, микрофенолата мофетила и кортикостероидов привело к отличной безопасности и эффективности у реципиентов ПЖ и почки [36]. Для решения вопроса об использовании индукционной терапии необходимо взвесить риск потери или отторжения трансплантата почки по сравнению с риском инфекции.

Описаны 4 случая диабетического повреждения мышцы миокарда через 5 месяцев после ОТПЖП пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной недостаточности, а также другими диабетическими осложнениями, включая ретинопатию, нейропатию, микроангиопатию и повышенную свертываемость крови, из которых два последних являются предрасполагающими факторами для диабетического повреждения мышцы миокарда [37]. Несмотря на достижение нормогликемии после трансплантации ПЖ и почки, диабетическое повреждение мышцы может произойти в результате повреждения тканей, вторичных по отношению к уже существующему долгосрочному лабильному гликемическому контролю и гипертонии. Это может быть усилено прокоагулянтным эффектом ингибиторов кальциневрина и использованием стероидов как части иммуносупрессивной терапии.

**Клиническое исследование NCT00571818**

Основной целью исследования было изучение вопросов функционирования ПЖ после ЦОТПЖ у пациентов с СД1, а также влияние иммуносупрессивных препаратов на уровень глюкозы в крови [38].

В публикации ответственного исполнителя исследования James T. Lane, M.D. (University of Nebraska, Omaha, Nebraska, USA) показано, что ТПЖ пациентам с СД1 и продолжительностью заболевания  $25,9 \pm 1,4$  года без выраженной нефропатии ( $n=20$ ) приводит к снижению уровня HbA1c до нормальных величин ( $p < 0,0001$ ), в то время как уровень креатинина снизился ( $p=0,0002$ ), но оставался повышенным по сравнению с показателем здоровых субъектов ( $p < 0,05$ ) [39]. Артериальное давление, индекс массы тела, уровень липидов натошак, частота курения и использование гиполипидемических средств оставались неизменными.

Толщина интимы сонной артерии, которая коррелирует с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, была увеличена у кандидатов на ТПЖ, но снизилась через  $1,8 \pm 0,1$  года после ТПЖ ( $p=0,0068$ ) и больше не отличалась от таковой у здоровых субъектов или пациентов с СД1 [39]. В целом риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД1 должны снизиться после ТПЖ в отсутствие других значимых факторов риска.

**Клиническое исследование NCT00618761**

Основной целью исследования было определение массы функционирующих  $\beta$ -клеток ПЖ у инсулиннезависимых реципиентов ПЖ и почки [40].

В публикации ответственного исполнителя исследования Chantal Mathieu, M.D., Ph.D. (UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium) было сообщено о 2 случаях трансплантации печени и ПЖ, после которых у реципиентов отсутствовали проявления заболевания печени и потребность в инсулине свыше 2 и 4 лет после трансплантации соответственно [41].

Известно, что заболевания печени изменяют метаболизм глюкозы и могут привести к СД, но это условие является потенциально обратимым с трансплантацией печени [41]. СД1 может случайно присутствовать у кандидата на трансплантацию печени, и иммунодепрессанты только усугубят заболевание и сделают его лечение более трудным. Кроме того, СД негативно вли-

яет на исход после трансплантации печени. Все это обосновывает необходимость ТПЖ в дополнение к пересадке печени у отдельных пациентов, страдающих от заболеваний печени и СД1.

**Клиническое исследование NCT00693446**

Основной целью исследования является изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии при ТПЖ [42].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) были представлены результаты сравнения у реципиентов ОТПЖП двух стероид-щадящих иммуносупрессивных схем, одна из которых не включает стероиды, а другая включает стероиды только в течение первых 3 месяцев после трансплантации [43]. Все пациенты получали антитимоцитарный глобулин кролика, микофенолата мофетил и циклоспорин. Количество гистологически доказанных случаев острого отторжения трансплантата у 50 реципиентов в течение первых 12 месяцев после трансплантации составило 4% в обеих группах. Через 1 год после трансплантации в группе без назначения стероидов и в группе с коротким курсом приема стероидов отсутствовала статистически значимая разница в выживаемости пациентов (96% и 100% соответственно), жизнеспособности почек (96% и 100% соответственно) и ПЖ (84% и 92% соответственно).

Общее количество неблагоприятных эффектов (в том числе тяжелых), длительность госпитализации и количество инфекционных осложнений не различались между группами [43]. Уровни глюкозы и инсулина в крови, липидный профиль и уровень HbA1c также статистически не различались. Тем не менее через 1 год уровень креатинина в сыворотке крови был значительно выше в группе без назначения стероидов ( $132$  мкмоль/л против  $114$  мкмоль/л;  $p=0,02$ ). Авторы делают вывод о безопасности и эффективности обеих схем иммуносупрессии для пациентов с СД и трансплантацией ПЖ и почек.

Трехлетняя выживаемость реципиентов и трансплантата после 62 ТПЖ с кишечным дренажом экзокринного секрета, который осуществляется side-to-side анастомозом между двенадцатиперстной кишкой донора и тонким кишечником реципиента (51 трансплантация ПЖ и почки, 10 трансплантаций почки и 1 трансплантация ПЖ и печени), составила

96% и 86% соответственно [44]. Части реципиентов с функционирующим трансплантатом требовался экзогенный инсулин. Семнадцати пациентам была выполнена реоперация, в том числе 10 — в течение первого месяца и 7 — в течение первого года после операции.

Хирургические осложнения были следующие: 4 ПЖ были потеряны из-за венозного тромбоза, 1 — из-за тяжелого панкреатита с гемодинамическим коллапсом и венозным тромбозом и 1 — из-за общего некроза двенадцатиперстной кишки [44]. Не наблюдалось ни одного случая свищей желудочно-кишечного анастомоза. Авторы делают вывод, что, несмотря на высокую частоту, хирургические осложнения не имеют каких-либо неблагоприятных последствий для контроля СД или выживаемости трансплантата и реципиентов.

Также показано, что получатели кортикостероидов в схеме иммуносупрессивной терапии после ОТПЖП (12 случаев) продемонстрировали более высокие уровни инсулина и триглицеридов в плазме по сравнению с реципиентами, не получавшими кортикостероиды (19 случаев) [45]. В обеих группах были одинаковыми уровни глюкозы в плазме, липопротеинов высокой плотности и апопротеина А, продукция пирувата, лактата, бета-ОН-бутирата и базальная эндогенная продукция глюкозы, а также ингибция эндогенной продукции глюкозы и стимуляция утилизации глюкозы тканями во время эугликемической гиперинсулинемии.

#### **Клиническое исследование NCT00737880**

Основной целью исследования было изучение безопасности применения раствора гистидин-триптофан-кетоглутарата (1-я группа, 27 трансплантаций) в сравнении с перфузионным раствором Университета Висконсин (2-я группа, 41 трансплантация) при ЦОТПЖ у пациентов с СД1 [46].

В публикации ответственного исполнителя исследования Alfred Königsrainer, Prof., M.D. (Transplantat Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria) показано, что среднее время холодовой ишемии ПЖ составило  $10,8 \pm 3,7$  часа для 1-й группы и  $11,8 \pm 3,4$  часа для 2-й группы ( $p=0,247$ ) [47]. ОТПЖП была выполнена в 95,6% случаев, ТПЖ — в 2,9% случаев и ТПЖПТП — в 1,5% случаев.

Через шесть месяцев выживаемость трансплантата в 1 и 2-й группах была 85,2% и 90,2%

соответственно ( $p=0,703$ ) [47]. Уровни амилазы и липазы в сыворотке не различались между группами в течение всего периода наблюдения, а уровни С-пептида были повышены в обеих группах без значительных различий во все сроки. Более высокая потребность в экзогенном инсулине сразу после трансплантации во 2-й группе уменьшилась, снизилась на 3-м месяце. Через шесть месяцев выживаемость пациентов в 1 и 2-й группах была 96,3% и 100% соответственно ( $p=0,397$ ).

Авторы делают вывод, что при среднем времени холодовой ишемии в течение 10 часов оба раствора в равной степени подходят для перфузии и сохранения органов в клинической ТПЖ [47].

#### **Клиническое исследование NCT01001273**

Основной целью исследования было изучение эффективности ТПЖ и разработка мероприятий по снижению частоты осложнений [48].

В публикации ответственных исполнителей исследования Steven Paraskevas, M.D., Ph.D. и Mazen Hassanain, M.D. (Hospital Royal Victoria, Montreal, Quebec, Canada) проведен анализ результатов выполнения программы ТПЖ в McGill University [49]. Показана обратимость диабетической нефропатии при сохранении нормогликемии в течение 5-10 лет после успешной ТПЖ. Существует также свидетельство развития и прогрессирования гистологических поражений, сопоставимых с нефротоксичностью ингибитора кальциневрина, а также снижение функции почек с повышенным риском развития терминальной почечной недостаточности.

Анализ данных 43 реципиентов трансплантата ПЖ, из которых 9 пациентов до трансплантации имели скорость клубочковой фильтрации менее  $60 \text{ мл/мин} / 1,73 \text{ м}^2$  (1-я группа) и 34 пациента — более  $60 \text{ мл/мин} / 1,73^2$  (2-я группа), показал, что через 1, 3 и 5 лет заболеваемость хронической почечной недостаточностью у пациентов 1-й группы составила 0%, 28,57% и 61,90% соответственно, у пациентов 2-й группы — 0%, 8,2% и 12,5% соответственно ( $p=0,006$ ) [49]. Многофакторный анализ подтвердил, что возраст, пол, длительность СД до ТПЖ и предтрансплантационная скорость клубочковой фильтрации были значимыми предикторами хронической почечной недостаточности.

Авторы предлагают сосредоточить будущие исследования на определении потенциально обратимых прогностических факторов прогрессирования хронической почечной недостаточности после ТПЖ [49].

#### **Клиническое исследование NCT01047865**

Основной целью исследования является оценка гипотезы, что гуморальный и клеточный ответ организма реципиента на трансплантируемые островки ПЖ являются ранним фактором риска рецидива аутоиммунных реакций и гипергликемии при ОТПЖП независимо от состояния аллоиммунитета [50].

В публикациях ответственного исполнителя исследования George Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) было показано, что 50% иммунологических неудач при ОТПЖП вызваны рецидивирующим СД, остальные 50% — хроническим отторжением трансплантата [51].

Исследования показали наличие аутоантител и аутореактивных Т-клеток против островков ПЖ, которые опосредуют разрушение β-клеток при трансплантации [52]. При биопсии трансплантата ПЖ была выявлена различная степень потери β-клеток, с инсулином или без него (лимфоцитарная инфильтрация островков ПЖ), при отсутствии признаков отторжения трансплантатов ПЖ и почек.

Терапия с использованием тимоглобулина и даклизумаба приводила к неспецифическому истощению Т-клеток и ассоциировалась с секрецией С-пептида более 1 года [53]. Позже появлялись аутореактивные Т-клетки с такой же аутоантигенной специфичностью и сохраненными рецепторами Т-клеток с дальнейшим снижением уровня С-пептида в течение ближайших 2 лет.

#### **Клиническое исследование NCT01067950**

Основной целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности ЦОТПЖ по сравнению с интенсивной инсулинотерапией у пациентов с СД1 и диабетической нефропатией [54].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) показано, что выживаемость реципиентов и трансплантата в течение 5 лет составляет 98,6% и 73,2% соответственно [55]. Релапаротомия была необходима в 18,3% случаев. Вос-

становление секреции эндогенного инсулина сопровождалось устойчивой нормализацией гликемии натощак и уровня HbA1c, а также значительным улучшением показателей общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и кровяного давления.

Также было отмечено улучшение фракции выброса левого желудочка и значительное уменьшение суточной протеинурии [55]. У 51 пациента со сниженной функцией трансплантата ПЖ функция почек (уровень креатинина в сыворотке и скорость клубочковой фильтрации) со временем ухудшалась с более медленным снижением у реципиентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин. У одного пациента развилась терминальная стадия заболевания почек.

Также сообщалось о 4-летнем наблюдении за эффективностью ТПЖ 71 пациента с СД1, когда выделение инсулина в воротную вену было использовано в 73,2% случаев и кишечный дренаж экзокринной секреции — в 100% [56]. Иммуносупрессия состояла из базиликсимаба (76%) или тимоглобулина (24%), затем микофенолата мофетила, такролимуса и низких доз стероидов.

Выживаемость пациентов и ПЖ через 4 года после трансплантации достигали 98,4% и 76,7% соответственно [56]. Релапаротомия понадобилась в 18,3% случаев. Восстановление секреции эндогенного инсулина приводило к устойчивой нормализации гликемии натощак и концентрации HbA1c во всех технически успешных трансплантациях. Суточная протеинурия значительно уменьшилась после ТПЖ. Функция почки снизилась лишь у реципиентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации более 90 мл/мин, возможно, в результате коррекции гиперфильтрации после нормализации метаболизма глюкозы. Дальнейшие улучшения были зафиксированы для нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, ретинопатии и нейропатии.

Авторами сделан вывод об эффективности и достаточной безопасности процедуры ТПЖ пациентам с СД1 [55, 56].

#### **Клиническое исследование NCT01384006**

Основной целью исследования было расширение донорской базы для аллотрансплантации ПЖ [57].

В публикации ответственного исполнителя исследования Andreas A. Schnitzbauer, M.D. (Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany) указано, что в последнее время увеличились заболеваемость и смертность среди потенциальных кандидатов на ТПЖ из-за ужесточения критериев для отбора доноров и, как следствие, снижения количества трансплантаций [58, 59]. Так, Евротрансплант (Eurotransplant) (организация, включающая в себя все учреждения по забору, типированию, распределению и трансплантации донорских органов в Австрии, Бельгии, Венгрии, Германии, Люксембурге, Нидерландах, Словении и Хорватии) допускает забор ПЖ только от доноров моложе 50 лет и с индексом массы тела  $<30 \text{ кг/м}^2$ . В 2008 году были получены 173 ПЖ, из которых было выполнено только 17 трансплантаций в странах-членах Евротранспланта.

Проведено проспективное многоцентровое (20 центров в Германии) исследование по расширению критериев для отбора доноров в возрасте от 50 до 60 лет и с индексом массы тела от  $30 \text{ кг/м}^2$  до  $34 \text{ кг/м}^2$  при ограничении времени холодовой ишемии  $<12$  часов и проведении всех манипуляций на региональном уровне, что позволит в будущем уменьшить количество пациентов, ожидающих ТПЖ как самостоятельно, так и в комбинации с трансплантацией почки [59].

#### **Клиническое исследование NCT01797341**

Основной целью исследования было изучение безопасности и эффективности трансплантации ПЖ и почки [60].

В публикации ответственного исполнителя исследования Mark S. Cattral, M.D. (University Health Network, Toronto, Ontario, Canada) представлены результаты изучения частоты и предрасполагающих факторов возникновения несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки как значительного осложнения при трансплантации ПЖ и почки с кишечным дренажем пациентам с СД1 и почечной недостаточностью [61]. При 284 ТПЖ (191 ОТПЖП и 93 ТПЖПТП) было зафиксировано 18 случаев осложнения, 12 из которых произошли в первые 100 дней после трансплантации. В 6 случаях трансплантаты были спасены путем резекции сегмента двенадцатиперстной кишки. Факторами риска для несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки были ТПЖПТП (соотношение шансов

$3,526$ ;  $p=0,008$ ) и предоперационная иммуносупрессия (соотношение шансов  $3,328$ ;  $p=0,012$ ).

В подгруппе ОТПЖП послеоперационный пик амилазы (как маркер предупреждения/повреждения от повторной перфузии) и предтрансплантационные сердечно-сосудистые вмешательства у реципиента (как маркер тяжести атеросклероза) были связаны с увеличением числа несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки [61]. Совокупность несоответствия цитомегаловируса показала недостоверный рост заболеваемости в подгруппе ОТПЖП. Долгосрочная иммуносупрессия при ТПЖПТП является основным фактором риска для несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки, а ранняя хирургическая активность дает шанс на спасение трансплантата.

С учетом связи ожирения реципиента ПЖ с повышенным риском послеоперационных осложнений, отторжения трансплантата и смерти было проведено сравнение результатов ТПЖ с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $32,1 \pm 1,7 \text{ кг/м}^2$ ;  $n=60$ ) и менее  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $24,5 \pm 2,7 \text{ кг/м}^2$ ;  $n=308$ ) [62]. В группе с большим индексом массы тела чаще фиксировались случаи отторжения (43% и 29% соответственно,  $p=0,03$ ), была короче медиана времени до первого отторжения (1 и 6 месяцев соответственно,  $p=0,04$ ) и была более распространенной раневая инфекция ( $p=0,03$ ). Между двумя группами не было зафиксировано различия в показателях выживания пациента, ПЖ и почек, а также различий в функции трансплантатов.

Ретроспективный анализ 96 ТПЖ (78 ТПЖПТП и 18 ретрансплантаций ПЖ) показал, что выживаемость трансплантата ПЖ была похожа для обеих групп в течение 1 года (88,2% и 100%) и 3 лет (85,1% и 85,1%) [63]. Отказ трансплантата ПЖ произошел в 14 случаях ТПЖПТП и в 2 случаях ретрансплантаций ПЖ со средним периодом наблюдения  $61,6 \pm 38,7$  и  $37,8 \pm 26,1$  месяца соответственно. В первые 3 месяца не было различий в продолжительности послеоперационного пребывания (9,9 и 8,7 дня;  $p=0,9$ ) или послеоперационных осложнений (47,4% и 38,9%;  $p=0,6$ ). При 3-летнем наблюдении в обеих группах были сопоставимые уровни HbA1c ( $0,06 \text{ мкмоль/л}$  и  $0,05 \text{ мкмоль/л}$ ;  $p=0,8$ ), креатинина сыворотки ( $116,6 \text{ мкмоль/л}$  и  $131,7 \text{ мкмоль/л}$ ;  $p=0,09$ ) и пероральные тесты на толерантность к глю-

козе. Таким образом, ретрансплантация ПЖ является безопасным и эффективным методом лечения после отказа трансплантата.

Анализ результатов ОТПЖП (n=123) и ТПЖПТП (n=49) с интервалом  $5,9 \pm 3,8$  года (1,6-12,2 года) не выявил какой-либо разницы в средней продолжительности пребывания в стационаре или частоте осложнений [64]. Все реципиенты ПЖ после трансплантации почки были живы с функционирующими трансплантатами почек, в то время как через 1, 3 и 5 лет показатель выживаемости у реципиентов ОТПЖП составил 98%, 96% и 94% соответственно ( $p=0,09$ ).

Через 1, 3 и 5 лет показатели выживания ПЖ для группы с ОТПЖП и для группы с ТПЖПТП были 93% и 90%, 90% и 90%, 82% и 85% соответственно ( $p=0,4$ ) [64]. Результаты трансплантации ПЖ при одновременной трансплантации ПЖ и почки и трансплантации ПЖ после трансплантации почки были равноценными в данном исследовании, но конкретная популяция, помимо других факторов, имела длительный временной интервал от трансплантации почки до трансплантации ПЖ; трансплантация ПЖ после трансплантации почки может быть сопоставимой с опцией одновременной трансплантации ПЖ и почки для пациентов с доступом к трансплантатам почки.

Сравнение эффективности применения тимоглобулина (n=79) и базиликсимаба (n=49) при ОТПЖП показало снижение показателей отторжения через 3 месяца (6% и 21% соответственно;  $p=0,01$ ) и 1 год (14% и 27% соответственно;  $p=0,049$ ) [65]. Стероид-устойчивое отторжение было снижено на фоне тимоглобулина (3%) по сравнению с базиликсимабом (14%) ( $p=0,01$ ). Терапия базиликсимабом была фактором риска для отторжения (относительный риск 7,1; доверительный интервал 3,8-13). Не наблюдалось никаких различий в отношении осложнений и функции трансплантата до 5 лет. Через 1, 3 и 5 лет наблюдения терапия с тимоглобулином и терапия с базиликсимабом сопровождалась идентичной выживаемостью ПЖ (90% и 93%, 87% и 89%, 78% и 83% соответственно;  $p=0,7$ ) и почек (99% и 98%, 97% и 98%, 95% и 95% соответственно;  $p=0,4$ ).

#### **Клиническое исследование NCT01957696**

Основная цель исследования — проспективная оценка эффективности ЦОТПЖ при

использовании иммуносупрессивной терапии с низкими дозами кортикостероидов, которые являются известными продиабетическими агентами и вызывают серьезные долгосрочные негативные последствия [66].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Ole M. Øyen, M.D., Ph.D. (Oslo University Hospital, Oslo, Norway) получены данные для 630 пациентов с терминальной диабетической почечной недостаточностью, которым выполнили ОТПЖП (n=222) или трансплантировали только почку от живого донора (n=171); пожилым реципиентам и реципиентам с большей коморбидностью трансплантировали почку от умершего донора (n=237) [67].

Одномерный анализ по методу Каплана-Мейера показал, что медиана выживаемости составила 14,0 лет для ОТПЖП, 11,5 лет для трансплантации почки от живого донора и 6,7 года — для трансплантации почки от умершего донора [67]. Многофакторный регрессивный анализ Кокса с учетом возраста и пола реципиента, метода лечения, времени диализа показал, что ОТПЖП предохраняла от всех причин смерти по сравнению с трансплантацией почки от живого ( $p=0,02$ ) и умершего ( $p=0,029$ ) донора. После 2000 года улучшилась общая выживаемость реципиентов по сравнению с предыдущими годами (относительный риск 0,40; 95% доверительный интервал 0,30-0,55;  $p<0,001$ ), а также 5-летняя выживаемость трансплантата ПЖ (78% против 61% в 1988-1999 годах).

#### **Клиническое исследование NCT02066350**

Основная цель исследования — оценка эффективности влияния ЦОТПЖ на функциональное состояние эндотелия сосудов у пациентов с СД1 в течение 1 года после трансплантации [68]. Для этого, кроме рутинных исследований, оценивают показатель потока опосредованной дилатации плечевой артерии измерением диаметра сосудов при помощи ультразвукового аппарата и показатель потока опосредованной дилатации микрососудов на кончиках пальцев — по тону периферических сосудов после реактивной гиперперфузии путем окклюзии артерий с помощью манжеты сфигмоманометра.

В публикациях ответственного исполнителя исследования Trond G. Jenssen, M.D., Ph.D., Professor of Medicine (Oslo University Hospital, Norway) показано, что через 10,1 года после

трансплантации ПЖ и почки (25 случаев) или трансплантации только почки от живого донора (17 случаев) пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной болезни средний уровень HbA1c составил  $5,5 \pm 0,4\%$  и  $8,3 \pm 1,5\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ) [69].

У реципиентов только почки была толще базальная мембрана клубочков ( $369 \pm 109$  нм против  $281 \pm 57$  нм;  $p = 0,008$ ) и увеличение объема мезангиальной фракции (электронная микроскопия) до среднего значения  $0,23$  ( $0,13-0,59$ ) против  $0,16$  ( $0,10-0,41$ ;  $p = 0,007$ ) у реципиентов ПЖ и почки [69]. У реципиентов ПЖ и почки и реципиентов только почки абсолютное изменение расчетного уровня клубочковой фильтрации по сравнению с исходным было  $-11 \pm 21$  мл/мин<sup>-1</sup> /  $1,73$  м<sup>2</sup> и  $-23 \pm 15$  мл/мин<sup>-1</sup> /  $1,73$  м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,060$ ), в то время как наклон этой кривой был  $-1,1$  мл/мин<sup>-1</sup> /  $1,73$  м<sup>2</sup> (95% доверительный интервал  $-1,7, -0,5$ ) и  $-2,6$  мл/мин<sup>-1</sup> /  $1,73$  м<sup>2</sup> (95% доверительный интервал  $-3,1, -2,1$ ) в год соответственно ( $p = 0,001$ ).

Через 9-12 лет после трансплантации ПЖ и почки или только почки пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной болезни средний уровень HbA1c составил  $5,8\%$  и  $8,6\%$  соответственно [70]. У реципиентов ПЖ и почки был определяемый уровень С-пептида натощак ( $0,8$  пмоль/л) по сравнению с его отсутствием у реципиентов только почки; также у них были ниже индекс массы тела на  $16,2\%$  и уровень триглицеридов на  $46,4\%$ , сопровождавшиеся улучшенным метаболическим профилем и более низкими уровнями ингибитора активатора плазминогена, С-реактивного белка и фактора роста эндотелия сосудов.

В биоптатах почечного трансплантата реципиентов только почки наблюдали увеличение средней толщины базальной мембраны клубочков на  $81,2\%$ , сопровождающееся изменением структуры гепаран-сульфата протеогликана [70]. В дополнение к снижению 6-0-сульфатированных дисахаридов в биоптатах почки пациентов с гипергликемией было отмечено увеличение не-N-сульфатированных дисахаридов с соответствующим не-большим снижением N-сульфатирования.

Авторы исследования делают вывод, что ОТПЖП пациентам с СД1 улучшает функциональные показатели развития заболевания и замедляет развитие патологических изменений в почечном трансплантате [68, 69].

## Выводы

Изучению перспектив применения метода цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа сегодня уделяется достаточно серьезное внимание, а соответствующие клинические исследования помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также подобрать оптимальные схемы лечения для пациентов.

## Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

## Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tron'ko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — K.: Medknyha, 2014. — 192 p.)
2. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J., Lin J.K., Farzadfar F., Khang Y.H., Stevens G.A., Rao M., Ali M.K., Riley L.M., Robinson C.A., Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 31-40.
3. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // Physiol. Rev. — 2013. — Vol. 93. — P. 137-188.
4. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 29. — P. 977-986.
5. White S.A., Shaw J.A., Sutherland D.E. Pancreas transplantation // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1808-1817.
6. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K., Idezuki Y., Goetz F.C. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy // Surgery. — 1967. — Vol. 61. — P. 827-837.
7. Gruessner A.C. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) // Rev. Diabet. Stud. — 2011. — Vol. 8. — P. 6-16.
8. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., Jadhav D., Klarenbach S., Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes // Am. J. Transplant. — 2011. — Vol. 11. — P. 2093-2109.
9. Farney A.C., Rogers J., Orlando G., Stratta R.J. Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients // Curr. Opin. Organ Transplant. — 2015. — Vol. 20. — P. 103-107.
10. Cantarovich D., Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation // Transpl. Int. — 2009. — Vol. 22. — P. 61-68.
11. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
12. About the International Committee of Medical Journal Editors / <http://www.icmje.org/about>.
13. International Committee of Medical Journal Editors: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated august 2013 / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

14. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. d7292.
15. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173. – P. 825-828.
16. NCT00156364 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00156364&Search=Search>.
17. Sutherland D.E., Gruessner R.W., Dunn D.L., Matas A.J., Humar A., Kandaswamy R., Mauer S.M., Kennedy W.R., Goetz F.C., Robertson R.P., Gruessner A.C., Najarian J.S. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single Institution // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233. – P. 463-501.
18. Kleinclauss F., Fauda M., Sutherland D.E., Kleinclauss C., Gruessner R.W., Matas A.J., Kasiske B.L., Humar A., Kandaswamy R., Kaul S., Gruessner A.C. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function // *Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 23. – P. 437-446.
19. NCT00246844 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00246844&Search=Search>.
20. Liu E.H., Digon B.J. 3rd, Hirshberg B., Chang R., Wood B.J., Neeman Z., Kam A., Wesley R.A., Polly S.M., Hofmann R.M., Rother K.L., Harlan D.M. Pancreatic beta cell function persists in many patients with chronic type 1 diabetes, but is not dramatically improved by prolonged immunosuppression and euglycaemia from a beta cell allograft // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1369-1380.
21. NCT00331162 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00331162&Search=Search>.
22. Stratta R.J., Rogers J., Farney A.C., Orlando G., El-Hennawy H., Gautreaux M.D., Reeves-Daniel A., Palanisamy A., Iskandar S.S., Bodner J.K. Pancreas transplantation in C-peptide positive patients: does «type» of diabetes really matter? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 220. – P. 716-727.
23. Rogers J., Farney A.C., Orlando G., Iskandar S.S., Doares W., Gautreaux M.D., Kaczorski S., Reeves-Daniel A., Palanisamy A., Stratta R.J. Pancreas transplantation: The Wake Forest experience in the new millennium // *World J. Diabetes*. – 2014. – Vol. 5. – P. 951-961.
24. NCT00363116 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00363116&Search=Search>.
25. Stratta R.J., Rogers J., Orlando G., Farooq U., Al-Shraideh Y., Doares W., Kaczorski S., Farney A.C. Depleting antibody induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective single-center comparison of alemtuzumab versus rabbit anti-thymocyte globulin // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14. – P. 1723-1730.
26. Farney A.C., Doares W., Rogers J., Singh R., Hartmann E., Hart L., Ashcraft E., Reeves-Daniels A., Gautreaux M., Iskandar S.S., Moore P., Adams P.L., Stratta R.J. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88. – P. 810-819.
27. Stratta R.J., Shokouh-Amiri M.H., Egidio M.F., Grewal H.P., Lo A., Kizilisk A.T., Nezakatgoo N., Gaber L.W., Gaber A.O. Long-term experience with simultaneous kidney-pancreas transplantation with portal-enteric drainage and tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression // *Clin. Transplant.* – 2003. – Vol. 17, Suppl. 9. – P. 69-77.
28. Stratta R.J., Alloway R.R., Lo A., Hodge E. Two-dose daclizumab regimen in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: primary endpoint analysis of a multicenter, randomized study // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 1260-1266.
29. Stratta R.J., Lo A., Shokouh-Amiri M.H., Egidio M.F., Gaber L.W., Gaber A.O. Improving results in solitary pancreas transplantation with portal-enteric drainage, thymoglobulin induction, and tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression // *Transpl. Int.* – 2003. – Vol. 16. – P. 154-160.
30. Reddy K.S., Stablein D., Taranto S., Stratta R.J., Johnston T.D., Waid T.H., McKeown J.W., Lucas B.A., Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 464-470.
31. NCT00533442 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00533442&Search=Search>.
32. Ciancio G., Sageshima J., Chen L., Gaynor J.J., Hanson L., Tueros L., Montenegro-Velarde E., Gomez C., Kupin W., Guerra G., Mattiazzi A., Fornoni A., Pugliese A., Roth D., Wolf M., Burke G.W. 3rd. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 3363-3376.
33. Sageshima J., Ciancio G., Chen L., Dohi T., El-Hinnawi A., Paloyo S., Misawa R., Ekwenna O., Yatawatta A., Burke G.W. 3rd. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation // *Clin. Transplant.* – 2014. – Vol. 28. – P. 797-801.
34. Chang Jw., Sageshima J., Ciancio G., Mattiazzi A., Chen L., Tsai H.L., Ruiz P., Burke G.W. Successful treatment for graft-versus-host disease after pancreas transplantation // *Clin. Transplant.* – 2014. – Vol. 28. – P. 217-222.
35. Diamantopoulos S., Allende G., Ferreira J.M., Ciancio G., Burke G.W., Pugliese A. Retrospective assessment of islet cell autoantibodies in pancreas organ donors // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1741-1742.
36. Burke G.W. 3rd, Kaufman D.B., Millis J.M., Gaber A.O., Johnson C.P., Sutherland D.E., Punch J.D., Kahan B.D., Schweitzer E., Langnas A., Perkins J., Scandling J., Concepcion W., Stegall M.D., Schulak J.A., Gores P.F., Benedetti E., Danovitch G., Henning A.K., Bartucci M.R., Smith S., Fitzsimmons W.E. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77. – P. 1269-1275.
37. Delis S., Ciancio G., Casillas J., Figueiro J., Garcia A., Miller J., Burke G.W. Diabetic muscle infarction after simultaneous pancreas-kidney transplant // *Clin. Transplant.* – 2002. – Vol. 16. – P. 295-300.
38. NCT00571818 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00571818&Search=Search>.
39. Larsen J.L., Colling C.W., Ratanasuwana T., Burkman T.W., Lynch T.G., Erickson J.M., Lyden E.R., Lane J.T., Mack-Shipman L.R. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1706-1711.
40. NCT00618761 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00618761&Search=Search>.
41. Pirenne J., Deloose K., Coosemans W., Aerts R., Van Gelder F., Kuypers D., Maes B., Verslype C., Yap P., Van Steenberghe W., Roskams T., Mathieu C., Fevery J., Nevens F. Combined 'en bloc' liver and pancreas transplantation in patients with liver disease and type 1 diabetes mellitus // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – P. 1921-1927.
42. NCT00693446 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00693446&Search=Search>.
43. Cantarovich D., Karam G., Hourmant M., Dantal J., Blanche G., Giral M., Soullillou J.P. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1332-1338.
44. Karam G., Maillet E., Le Normand L., Glemain P., Drapier E., Bouchot O., Cantarovich D. Results and surgical complications of pancreas transplantation with enteric exocrine drainage // *Prog. Urol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 19-23.
45. Luzi L., Picena Sereni L., Battezzati A., Elli A., Soullillou J.P., Cantarovich D. Metabolic effects of a corticosteroid-free immunosuppressive regimen in recipients of pancreatic transplant // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 2018-2023.
46. NCT00737880 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00737880&Search=Search>.
47. Schneeberger S., Biebl M., Steurer W., Hesse U.J., Troisi R., Langrehr J.M., Schareck W., Mark W., Margreiter R., Königsrainer A. A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophane-ketoglutarate versus University of Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation // *Transpl. Int.* – 2009. – Vol. 22. – P. 217-224.
48. NCT01001273 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01001273&Search=Search>.
49. Smail N., Paraskevas S., Tan X., Metrakos P., Cantarovich M. Renal function in recipients of pancreas transplant alone // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2012. – Vol. 17. – P. 73-79.
50. NCT01047865 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01047865&Search=Search>.
51. Pugliese A., Reijonen H.K., Nepom J., Burke G.W. 3rd. Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update // *Diabetes Manag. (Lond)*. – 2011. – Vol. 1. – P. 229-238.
52. Burke G.W. 3rd, Vendrame F., Pileggi A., Ciancio G., Reijonen H., Pugliese A. Recurrence of autoimmunity following pancreas transplantation // *Curr. Diab. Rep.* – 2011. – Vol. 11. – P. 413-419.

53. Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E, Allende G, Martin-Pagola A, Molano R.D., Diamantopoulos S, Standifer N, Geubtner K, Falk B.A., Ichii H, Takahashi H, Snowwhite I, Chen Z, Mendez A, Chen L, Sageshima J, Ruiz P, Ciancio G, Ricordi C., Reijonen H, Nepom G.T., Burke G.W., Pugliese A. Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 947-957.
54. NCT01067950 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01067950&Search=Search>.
55. Boggi U., Vistoli F, Amorese G., Giannarelli R., Coppelli A., Mariotti R., Rondinini L., Barsotti M., Signori S., De Lio N., Occhipinti M., Mangione E., Cantarovich D., Del Prato S., Mosca F, Marchetti P. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 93. – P. 842-846.
56. Boggi U., Vistoli F, Amorese G., Giannarelli R., Coppelli A., Mariotti R., Rondinini L., Barsotti M., Piaggese A., Tedeschi A., Signori S., De Lio N., Occhipinti M., Mangione E., Cantarovich D., Del Prato S., Mosca F, Marchetti P. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients // *Rev. Diabet Stud.* – 2011. – Vol. 8. – P. 259-267.
57. NCT01384006 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01384006&Search=Search>.
58. Eurotransplant.org // <http://www.eurotransplant.org>.
59. Proneth A., Schnitzbauer A.A., Zeman F, Foerster J.R., Holub I, Arbogast H., Bechstein W.O., Becker T, Dietz C., Guba M., Heise M., Jonas S., Kersting S., Klempnauer J., Manekeller S., Müller V., Nadalin S., Nashan B., Pascher A, Rauchfuss F, Ströhlein M.A., Schemmer P, Schenker P, Thorban S, Vogel T, Rahmel A.O., Viebahn R., Banas B., Geissler E.K., Schlitt H.J., Farkas S.A. Extended pancreas donor program – the EXPAND study rationale and study protocol // *Transplant Res.* – 2013. – Vol. 2. – P. 12.
60. NCT01797341 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01797341&Search=Search>.
61. Spetzler V.N., Goldaracena N., Marquez M.A., Singh S.K., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Greig P.D., Cattral M.S., Selzner M. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage – characteristics and risk factors // *Transpl. Int.* – 2015. – Vol. 28. – P. 720-728.
62. Laurence J.M., Marquez M.A., Bazerbachi F, Seal J.B., Selzner M., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Optimizing pancreas transplantation outcomes in obese recipients // *Transplantation*. – 2015. – Vol. 99. – P. 1282-1287.
63. Seal J., Selzner M., Laurence J., Marquez M., Bazerbachi F, McGilvray I., Schiff J., Norgate A., Cattral M.S. Outcomes of pancreas retransplantation after simultaneous kidney-pancreas transplantation are comparable to pancreas after kidney transplantation alone // *Transplantation*. – 2015. – Vol. 99. – P. 623-628.
64. Bazerbachi F, Selzner M., Marquez M.A., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 95. – P. 489-494.
65. Bazerbachi F, Selzner M., Boehnert M.U., Marquez M.A., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 92. – P. 1039-1043.
66. NCT01957696 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01957696&Search=Search>.
67. Lindahl J.P., Hartmann A., Horneland R., Holdaas H., Reiskjer A.V., Midtvedt K., Leivestad T., Oyen O., Jenssen T. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – P. 1364-1371.
68. NCT02066350 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02066350&Search=Search>.
69. Lindahl J.P., Reinholt F.P., Eide I.A., Hartmann A., Midtvedt K., Holdaas H., Dorg L.T., Reine T.M., Kolset S.O., Horneland R., Oyen O., Brabrand K., Jenssen T. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 2357-2365.
70. Reine T.M., Kolseth I.B., Meen A.J., Lindahl J.P., Jenssen T.G., Reinholt F.P., Zaia J., Shao C., Hartmann A., Kolset S.O. Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 107. – P. 46-53.

(Надійшла до редакції 25.04.2016 р.)

## Клінічні дослідження застосування цілоорганної трансплантації підшлункової залози для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, М.П. Демченко, А.Є. Коваленко, Б.Б. Гуда, О.В. Люткевич, Є.А. Шелковой, О.Г. Коллюх

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** В огляді наведено інформацію про клінічні дослідження застосування цілоорганної трансплантації підшлункової залози для лікування цукрового діабету 1-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу, цілоорганна трансплантація підшлункової залози, клінічні дослідження.

## Clinical trials of whole pancreas transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, M.P. Demchenko, A.Ye. Kovalenko, B.B. Huda, O.V. Lutkevych, Ye.A. Shelkovi, O.H. Kolliuch

State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract.** Information on the clinical trials of whole pancreas transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus is presented.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, whole pancreas transplantation, clinical trials.

# Гіпоглікемія

Л.В. Шуляренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

За визначенням ВООЗ, гіпоглікемія — це патологічний стан, який характеризується зниженим вмістом глюкози в капілярній крові до рівня менше від 2,8 ммоль/л, що супроводжується несприятливими симптомами та може викликати порушення свідомості у пацієнтів без цукрового діабету (ЦД). Також гіпоглікемія — це зниження глікемії до рівня менше від 2,2 ммоль/л у будь-якому випадку, навіть якщо людина не відчуває симптомів. У хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, рівень глюкози у крові 4 ммоль/л і менше має лікуватися як гіпоглікемія за наявності у пацієнта відповідної симптоматики. Показник глікемії, який розцінюється як гіпоглікемія у дітей, — менше від 2,5 ммоль/л. Наразі не існує чіткого визначення лабораторних критеріїв гіпоглікемії для пацієнтів із ЦД. Найпоширенішим лабораторним показником гіпоглікемії за ЦД вважається рівень глюкози у капілярній крові менше від 3 ммоль/л. Американська діабетична асоціація (ADA) трактує гіпоглікемію як стан, що може завдати шкоди пацієнту незалежно від конкретного показника. Відомо, що у пацієнтів із тривало декомпенсованим ЦД симптоми гіпоглікемії можуть з'явитись і на тлі нормально-го рівня глюкози в крові (4-5 ммоль/л), надто якщо зниження глікемії відбулося стрімко.

Організм людини, надто головний мозок, для нормального функціонування потребують, аби вміст глюкози в крові був постійним, тому гіпоглікемія є станом, що вимагає уваги та часто — невідкладних заходів.

Класифікація гіпоглікемії за ступенем:

- 1) легка — пацієнт здатний самостійно її лікувати, застосовуючи солодке пиття та їжу;
- 2) помірна — вимагає допомоги іншої особи, яка подасть їжу, цукор або зробить ін'єкцію глюкагону чи глюкози;
- 3) тяжка — з непритомністю, вимагає госпіталізації.

Розвинутих гіпоглікемія може і у здорових, і у хворих. Транзиторна гіпоглікемія у здорових дорослих може виникати на тлі голодування, жорсткої дієти, приймання певних препаратів і компенсується відповідною корекцією причини. Транзиторна гіпоглікемія у новонароджених може виникати внаслідок знижених запасів глікогену в печінці. Оскільки формування цих запасів відбувається впродовж останніх тижнів вагітності, недоношені діти потрапляють у групу ризику розвитку транзиторних гіпоглікемії, що вимагає негайного терапевтичного лікування.

Гіпоглікемії можуть траплятися натще та після їжі (аліментарні гіпоглікемії). Останні розвиваються через 1,5-3 години після їжі. Причинами аліментарних гіпоглікемії є швидке спустошення шлунка та кишечника внаслідок оперативних втручань (резекція шлунка або гастректомія, анастомоз шлунка та тонкої кишки, пластика пілоричного відділу шлунка, ваготомія за виразкової хвороби), рання фаза ЦД, вживання продуктів із фруктозою у дітей із порушеною до неї толерантністю, вживання галактози у дітей із галактоземією. У здорових людей гіпоглікемія розвивається внаслідок підсиленої м'язової роботи, коли глюкоза витрачається, а легкозасвоюваних вуглеводів в організм не надходить.

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

© Л.В. Шуляренко

Ідіопатичні реактивні гіпоглікемії — стани, що характеризуються повторними епізодами гіпоглікемії, які трапляються протягом 4 годин після їжі. Механізм їх розвитку досі не з'ясовано. Деякі дослідження доводять, що у таких людей аномально підвищено інсулінову відповідь на постпрандіальну глікемію. У таких пацієнтів зареєстровано підвищені рівні глюкагонподібного пептиду 1 після їжі, продукцію інсуліну у відповідь на стимуляцію адреналіном,  $\beta$ -адренергічну чутливість на тлі нормальних результатів глюкозотолерантного тесту. Симптоми реактивних гіпоглікемії нагадують класичні гіпоглікемічні прояви — голод, слабкість, тремтіння, сонливість, пітливість, запаморочення, збудливість, загальмованість. Але ці симптоми можуть з'являтися навіть на тлі нормальної глікемії та бути пов'язаними зі складом їжі, порушенням просування їжі зі шлунка в кишечник. Для більшості людей ідіопатичні реактивні гіпоглікемії не вимагають медикаментозного лікування. Для попередження таких гіпоглікемії рекомендовано їжа дрібними порціями кожні 3 години, збалансоване харчування, уникнення вживання солодощів натще, обов'язкова їжа під час вживання алкоголю, також важливою є регулярна фізична активність.

Підґрунтя гіпоглікемії натще складає порушення співвідношення між виробленням глюкози печінкою та її використанням периферичними тканинами. Тобто вона виникає, якщо печінка продукує недостатньо глюкози або коли тканини надмірно її витрачають. Передумовами такої ситуації можуть бути:

- 1) вироблення інсуліну в такому обсязі, що блокує глюкагон, який має викликати розщеплення глікогену до глюкози в печінці;
- 2) брак вивільнення з м'язів амінокислот, з яких має утворюватися глюкоза в процесі глюконеогенезу;
- 3) порушення транспорту жирних кислот у печінку або їх окислення в ній, що впливає на швидкість утворення глюкози з амінокислот;
- 4) синтез глюкози в печінці сповільнюється внаслідок порушення функції гіпофіза, надниркової недостатності, зниження вироблення адреналіну, норадреналіну, порушеної структури глюкагону, браку ферментів, які беруть участь у синтезі глюкози.

Також знижений рівень глюкози у крові натще спостерігається за гепатиту, нирково-пе-

чінкової недостатності, цирозу й інших хвороб печінки та застійних процесів у ній, на пізніх термінах вагітності, на тлі голодування, зниженої м'язової маси, кетозної гіпоглікемії (у дітей), приймання алкоголю, солей ацетилсаліцилової кислоти, деяких ліків. Глюкоза може надмірно швидко використовуватися тканинами внаслідок інсуліноми, неадекватного застосування препаратів інсуліну або цукрознижувальних засобів, під час ендотоксичного шоку, приймання хініну в процесі лікування малярії. За нормальної кількості інсуліну підвищена утилізація глюкози може відбуватися внаслідок пухлини печінки, раку надниркових залоз, ракових пухлин шлунково-кишкового тракту.

Але найчастіше від гіпоглікемії потерпають пацієнти з ЦД. За даними клініки Mayo, практично у 5% пацієнтів із ЦД 2-го типу принаймні раз на рік трапляється один епізод тяжкої гіпоглікемії, а у пацієнтів із ЦД 1-го типу цей показник є набагато вищим. Синдром раптової смерті в ліжку (Death in bed syndrome, DIB) — термін, що використовується для визначення раптової незрозумілої смерті молодих людей із ЦД 1-го типу. Цей синдром трапляється відносно зрідка, але складає до 6% усіх випадків смертей пацієнтів із ЦД 1-го типу віком до 40 років. Причиною DIB найчастіше виступає гіпоглікемія, яка запускає процеси порушення серцевого ритму або автономну нейропатію серця.

Класично гіпоглікемічний синдром можна описати тріадою:

- 1) напади, що супроводжуються станом непритомності, запамороченням і появою поту за умов прискорення виконання рухів;
- 2) тяжка гіпоглікемія, що розвивається під час цих нападів;
- 3) напади минають після призначення хворому глюкози.

Вперше ці симптоми було описано 30-ми роками минулого століття хірургом Allen O. Whipple для діагностики інсуліноми.

У хворих на ЦД симптоми гіпоглікемії можуть бути:

- 1) нейрогенними (автономними): тремтіння, серцебиття, голод, пітливість, блідість шкіри, розширення зіниць тощо;
- 2) нейроглікопенічними: зміна поведінки, складнощі у сприйнятті та критичному мисленні або навіть відверта сплутаність сві-

домості, судоми. Часто нейроглікопенічні прояви можуть закінчуватися комою або смертю. В.П. Комісаренко довів, що судоми на тлі гіпоглікемії обумовлено не лише низьким вмістом глюкози в крові, а й гіпоксією нейронів головного мозку;

3) ідіосинкратичними, тобто притаманними саме цьому пацієнту (пацієнти зазвичай можуть розрізнити свої індивідуальні унікальні симптоми, які виникають за гіпоглікемії).

У пацієнтів із ЦД клінічні прояви гіпоглікемії є результатом поєднання відносного або абсолютного надлишку інсуліну та викликаного ним фізіологічного захисту від критичного зниження глікемії. Надмір інсуліну в крові за ЦД може бути наслідком неправильного використання препаратів інсуліну або пероральних цукрознижувальних засобів, а також порушення режиму приймання їжі, фізичних навантажень, впливу інших ліків або речовин (наприклад, алкоголь, тіоктова кислота), підвищення чутливості до інсуліну або зниження кліренсу інсуліну (наприклад, за хронічної діабетичної хвороби нирок). Фізіологічна реакція, індукована гіпоглікемією та спрямована проти зниження рівня глюкози у крові, — це результат фізіологічних процесів регуляції вуглеводного гомеостазу. Цей механізм захищає від різкого зниження вмісту глюкози в крові, що може мати негативні наслідки для життєдіяльності організму. У процесі розвитку гіпоглікемії порушуються усі три ланки захисту від швидкого зниження глікемії:

- 1) не відбувається підвищення рівня глюкагону;
- 2) не відбувається зниження рівня інсуліну;
- 3) недостатньо підвищується рівень катехоламінів.

Останнє більше притаманно пацієнтам, які мають тривалий «анамнез» гіпоглікемічних станів, і «глікемічний поріг» для стимуляції секреції катехоламінів зсувається до нижчих показників. Також ослаблена симпато-адреналова відповідь спричиняє синдром нечутливості до гіпоглікемії, тобто втрату симптомів, які передують гіпоглікемії та попереджають пацієнта про її розвиток, а отже, дають можливість пацієнту зреагувати та запобігти розвитку гіпоглікемії. Внаслідок частих випадків гіпоглікемії у пацієнта порушується адекватна інсулінова та глюкагонова реакції на низький вміст глюкози в крові. Концепція гіпоглікеміч-

но опосередкованої недостатності автономної нервової системи за ЦД 1-го та 2-го типів підтверджує, що попередні часті гіпоглікемії викликають як порушення глюकोзного гомеостазу через зниження катехоламінової відповіді та недостатню глюкагонову реакцію, так і втрату клінічних проявів гіпоглікемії через зниження симпато-адреналової реакції, що провокує *circulus vitiosus* повторних гіпоглікемії. Але за даними ADA (2005), чутливість до гіпоглікемії можна відновити шляхом жорсткої компенсації ЦД з униканням гіпоглікемії щонайменше 2-3 тижні поспіль.

Чинники, що можуть обумовлювати тяжкість гіпоглікемічних станів:

- 1) гіпоглікемічні стани в анамнезі (надто коми);
- 2) агресивна цукрознижувальна терапія, спрямована на «ідеальну» компенсацію діабету, низький цільовий рівень глікованого гемоглобіну;
- 3) ендогенна недостатність інсуліну, що обумовлює недостатність глюкагону;
- 4) сон;
- 5) фізичне навантаження;
- 6) ниркова недостатність, гемодіаліз;
- 7) мальабсорбція;
- 8) ін'єкції інсуліну в місця ліподистрофій;
- 9) алкоголь;
- 10) низькі статки пацієнта, рівень освіти, відсутність мотивації до компенсації.

За даними DCCT, саме тяжкі гіпоглікемії в анамнезі та низький цільовий рівень глікованого гемоглобіну обумовлювали найтяжчі гіпоглікемічні стани у пацієнтів. Отже, епізоди гіпоглікемії не лише спричинюють повторні епізоди порушень фізичних і психічних процесів в організмі та підвищують ризик смерті, а й самі перешкоджають відновленню глюкозного гомеостазу. Крім того, гіпоглікемії ведуть до «хибного кола» розвитку повторних гіпоглікемії.

Лікування гіпоглікемії у пацієнтів із ЦД в Україні регламентується уніфікованими клінічними протоколами первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги за ЦД 1-го та 2-го типів. З метою запобігання гіпоглікемічним станам у хворих на ЦД по всій території України широко застосовують навчання у «школах самоконтролю діабету» при медичних закладах, де пацієнтам та членам їх сімей надають

інформацію про ризики розвитку гіпоглікемії, можливості їх попередження та самопомоги. На передгоспітальному етапі пацієнту, який у змозі ковтати, із легкою або помірною гіпоглікемією на тлі ЦД 1-го типу рекомендується дати будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, у кількості 1-2 хлібні одиниці (ХО): 3-5 шматків розчиненого цукру або великих таблеток глюкози (3 мг), або 200 мл солодкого фруктового соку або солодкого чаю, або гелі, які містять глюкозу. Якщо гіпоглікемію викликано інсуліном пролонгованої дії, надто в нічний час, слід додатково вжити 1-2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо). За тяжкої гіпоглікемії пацієнтам зі зниженим рівнем свідомості, які безпечно не можуть приймати пероральне лікування, необхідно:

- 1) ввести внутрішньом'язово глюкагон;
- 2) контролювати відповідь через 10 хвилин, а потім ввести внутрішньовенно глюкозу, якщо рівень свідомості істотно не поліпшується;
- 3) коли відновиться ковтання, дати перорально вуглеводи.

Пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії необхідно забезпечити термінову госпіталізацію. За тяжкої гіпоглікемії з непритомністю з/або без судом (зокрема, з блюванням) ввести глюкагон, а після відновлення свідомості дати перорально прості вуглеводи. У випадках збереження порушення свідомості та судом повторити введення 40% глюкози дозою до 5 мл/кг. Якщо порушення свідомості та судом зберігаються, продовжувати крапельне введення 5% глюкози.

Для хворих на ЦД 2-го типу рекомендації з боротьби з гіпоглікеміями мають аналогічну структуру, але необхідно зважати, що гіпоглікемії, викликані пероральними цукрознижувальними препаратами, можуть повторюватися, тому тяжкі гіпоглікемії вимагають госпіталізації пацієнтів із подальшим їх спостереженням до повного виведення лікарського засобу з організму.

## Список використаної літератури

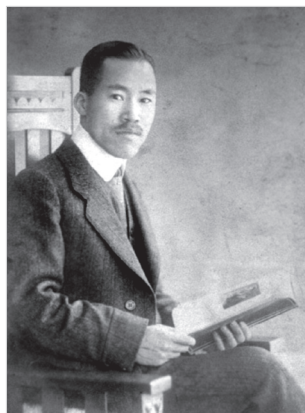
1. Uchigata Y., Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease) // *Ann. Med. Interne (Paris)*. — 1999. — Vol. 150, № 3. — P. 245-253.
2. Lupsa B.C., Chong A.Y., Cochran E.K., Soos M.A., Semple R.K., Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia // *Medicine (Baltimore)*. — 2009. — Vol. 88, № 3. — P. 141-153.
3. Paiva E.S., Pereira A.E., Lombardi M.T., Nishida S.K., Tachibana T.T., Ferrer C., Hauache O.M., Vieira J.G., Reis A.F. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) as differential diagnosis in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32, № 4. — P. 431-432.
4. Redmon J.B., Nuttall F.Q. Autoimmune hypoglycemic // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 28, № 3. — P. 603-618.
5. Gullo D., Evans J.L., Sortino G., Goldfine I.D., Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2014. — Vol. 81, № 2. — P. 204-209.
6. Bresciani E., Bussi A., Bazzigaluppi E., Balestrieri G. Insulin autoimmune syndrome induced by  $\alpha$ -lipoic acid in a Caucasian woman: case report // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 9. — P. 146.
7. McAulay V., Deary I.J., Frier B.M. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18, № 9. — P. 690-705.
8. Frier B.M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2008. Vol. 24, № 2. — P. 87-92.
9. Lupoli R., Cotugno M., Griffo E., Nosso G., Riccardi G., Capaldo B. Role of the entero-insular axis in the pathogenesis of idiopathic reactive hypoglycemia: a pilot study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100, № 12. — P. 4441-4446.
10. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized // *Diabetes Educ.* — 2008. — Vol. 34, № 1. — P. 128-134.
11. Sarkar U., Karter A.J., Liu J.Y., Moffet H.H., Adler N.E., Schillinger D. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE) // *J. Gen. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 962-968.
12. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с. (Efimov A.S., Skrobonskaja N.A. Clinical diabetology. — K.: Zdorov'ja, 1998. — 320 p.).
13. Маньковский Б.Н. Коматозные состояния при сахарном диабете // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2006. — № 1. — С. 28-31. (Man'kovskij B.N. Comatose states in diabetes mellitus // *Ostrye i neotlozhnye sostojanija v praktike vracha*. — 2006. — № 1. — P. 28-31).
14. Parmar M.S. Recurrent hypoglycaemia in a diabetic patient as a result of unexpected renal failure // *BMJ*. — 2004. — Vol. 328, № 7444. — P. 883-884.
15. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих (2014), що знаходиться в Реєстрі медико-технологічних документів України за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html> (Unified clinical protocol of primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care: type 1 diabetes in young people and adults (2014), located in the Register of medical and technological documents of Ukraine on <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>).
16. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу у дорослих (2012), що знаходиться в Реєстрі медико-технологічних документів України за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html> (Unified clinical protocol of primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care: type 2 diabetes in adults (2012), located in the Register of medical and technological documents Ukraine on <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>).
17. Комиссаренко В.П. О патогенезе «инсулинового шока»: матер. к вопросу о механизме действия инсулина / ред. А.А. Богомолец. — К.: Изд-во АН УССР, 1943. — 139 с. (Komissarenko V.P. On the pathogenesis of «insulin shock»: mater. k voprosu o mekhanizme dejstvija insulina / red. A.A. Bohomolets. — K.: Izd-vo AN USSR, 1943. — 139 p.).
18. Ендокринологія: підручник для студентів вищих мед. навч. закладів / за ред. П.М. Боднара. — Вид.3, переробл. та допов. — Вінниця: Нова книга, 2013. — 480 с. (Endocrinology: a textbook for students Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions / za red. P.M. Bodnara. — Vyd. 3, pererobl. ta dopov. — Vinnytsya: Nova knyha, 2013. — 480 p.).
19. Harrison's Endocrinology / by J. Larry Jameson (Author). — 3rd Edition. — 2015. — 3425 p.

# Хакару Хашимото и лимфоматозный зоб — начало эпохи аутоиммунной патологии в медицине

С.И. Рыбаков

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Увеличение щитовидной железы (ЩЖ), определяемое как «зоб», в действительности включает возможность наличия целого ряда заболеваний. Это и узловой/многоузловой коллоидный зоб, и опухоль (аденома/рак — до установления морфологической природы), и диффузный зоб (токсический, эутиреоидный; спорадический, эндемический), и тиреоидит (аутоиммунный, инфекционный и др.), и прочие патологические состояния, отличительной особенностью которых является увеличение размеров ЩЖ. Зоб, его сущность, многообразие клинических и патофизиологических проявлений, особенности морфологической структуры, способы диагностики и лечения являются предметом многовековых исследований, и многие вопросы остаются далеко не выясненными до сих пор. Например, в XIX столетии было установлено, что развитие некоторых форм зоба связано с дефицитом йода в питьевой воде, преимущественно в горных регионах. Ранее они лечились в основном хирургическим путем, а с окончательным выяснением патогенеза появилась возможность



предупредить и лечить их препаратами йода. Были накоплены значительные объемы представлений об опухолях ЩЖ. Однако определенная часть зобов оказались не связанными ни с йододефицитом, ни с опухолевыми процессами и другими причинами. Этими «непонятными по про-

исхождению» формами зоба заинтересовался в начале XX столетия малоизвестный молодой японский врач Nakaru Hashimoto (Хакару Хашимото) (1881-1934).

Как нередко бывает, большие открытия оказываются результатом сочетания элементов случайности с тщательностью исследований и способностью авторов к правильной интерпретации полученных данных. Подобное произошло с сотрудником Первой хирургической клиники Императорского университета в Фукуока Хакару Хашимото. Здесь после окончания университета он приступил к изучению хирургии под руководством про-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

фессора Naoyari Miyake. В частности, он заинтересовался гистоморфологией и заболеваниями ЩЖ. В течение 1905-1909 гг. он наблюдал 4 женщин старше 40 лет, у которых был диагностирован зоб с явлениями компрессионного синдрома. Всем им в течение этого периода была произведена резекция ЩЖ. Вместо ожидаемого распространенного коллоидного зоба во всех случаях была обнаружена необычная гистологическая структура удаленных желез. В препаратах наблюдалась значительная диффузная инфильтрация тиреоидной паренхимы лимфоцитарными клетками, которую Х. Хашимото описал как «лимфоматозный зоб, гистологически характеризующийся массивным ростом лимфатических элементов, первичных лимфоидных фолликулов и изменениями интерстициальной (межуточной) ткани». Клинически у одной из описанных больных наблюдался отчетливый гипотиреоз, и она лечилась препаратами ЩЖ, еще у двух был предположительный гипотиреоз.

Автор провел тщательное сравнительное морфологическое изучение обнаруженных находок с изменениями, наблюдаемыми при ряде других заболеваний ЩЖ. Он обнаружил аналогичную гистологическую картину в железах, удаленных по поводу тиреотоксического зоба, но клинически у наблюдаемых больных тиреотоксикоз был исключен. При тиреоидите Риделя подобного морфологического сходства установить не удалось. Зато оно было выявлено при описанном в то время синдроме Микулитца, который характеризовался лимфоцитарной инфильтрацией и наличием лимфоидных фолликулов в слюнных и слезных железах. Так как эти формы патологии относили к воспалительным заболеваниям, автор предположил существование какого-то неизвестного, возможно, инфекционного фактора, послужившего причиной заболевания. В одних случаях он поражал ЩЖ, в других — слюнные и слезные железы. Он писал, что «...можно предполагать существование какого-то фактора, который стимулирует лимфоцитарную экспансию и увеличение ЩЖ... но что он собой представляет, неизвестно». Не зная природы (причины) этого явления, только на основании гистологических данных он предложил назвать его «лимфоматозным зобом».

Изучив обширную литературу, преимущественно немецкую, Х. Хашимото написал пространную, 30-страничную статью, снабженную пятью собственными тщательно выполненными рисунками, и отправил ее в немецкий жур-

нал «Архив клинической хирургии» [1]. Работа состояла из пяти разделов. Первым было краткое вступление. Затем следовало клиническое описание четырех женщин среднего возраста с необычным зобом. Стержнем статьи явилось описание гистологической картины ткани удаленных у больных ЩЖ. Далее следовали обзор и обсуждение литературы по затронутым вопросам. Пятый раздел составляли иллюстрации. Х. Хашимото был убежден, что им обнаружено новое заболевание ЩЖ, и назвал он его, как указано выше, «лимфоматозным зобом». Основными морфологическими характеристиками его были: диффузная лимфоцитарная («круглоклеточная») инфильтрация паренхимы железы, образованные лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами, выраженные изменения тиреоидного эпителия, интенсивное развитие соединительной ткани. Статья была принята и опубликована в журнале в 1912 г. Автору к этому моменту исполнился 31 год.

Описания больших и малых достижений в различных областях знаний, в том числе в медицине, обычно содержат сведения об их сущности, значимости для тех или иных разделов науки и практики. Очень редко подробнее сообщается об их авторах: кем они были в научном и общечеловеческом плане, каким образом они пришли к своему открытию, каков был стиль их работы, привычки, взаимоотношения с окружающими. Не явилась исключением в этом аспекте и судьба Хакару Хашимото, человека, который не только открыл новое заболевание, но и явился основоположником целого направления в медицине, в частности тиреологической, — учения об аутоиммунной патологии ЩЖ. В связи с этим представляется целесообразным подробнее остановиться на некоторых моментах биографии и деятельности этого Человека, тем более что отдельные детали ее были весьма необычны [2-6].

Х. Хашимото родился 5 мая 1881 года в маленьком селении Midai, Nishitsuge, расположенном в 9 км восточнее городка Igo Ueno в префектуре Mie. В прошлом этот населенный пункт, расположенный среди живописных холмов области Kinki, был городом-замком. Он известен как Родина Iga Ninja, который в XV веке создал Школу ниндзяцу, школу боевого искусства, включающего комплекс дисциплин — мастерство шпионажа, методики диверсионной работы в тылу врага, элементы выживания и пр. В этом городе также родился великий японский поэт Basho Matsuo, один из создателей жанра

и эстетики японской поэзии — хокку. Х. Хашимото был третьим сыном в многочисленной, небогатой японской семье, члены которой на протяжении нескольких поколений занимались врачеванием. Госпиталь, где они практиковали, был небольшой, располагал скромными возможностями и обслуживал преимущественно жителей окружающей местности, в частности лиц пожилого возраста.

Проведя детские годы в родном доме, Х. Хашимото поступил в First Mie Prefectural Junior High School в городе Тсу, а затем продолжил обучение в National High School в Киото. В этот период у него зародился интерес к медицине. Следует отметить, что в будущем многие его соученики, возможно, под влиянием ряда обстоятельств также избрали медицинскую профессию. Для Х. Хашимото в значительной степени подобным определяющим фактором явилось влияние его деда, известного в регионе врача Gen'i Hashimoto. Он был опытным высокоуважаемым специалистом, и ему разрешалось ношение самурайского меча как знака высокого доверия к его медицинским знаниям и способностям.

В 1903 г. молодой человек поступил на Медицинский факультет Kyusyu Imperial University в Фукуока и был в числе первых его выпускников 1907 года. Затем он в течение четырех лет обучался хирургии в первом хирургическом отделении Университета под руководством известного нейрохирурга, профессора Naoyari Miyake. Параллельно в этот период Х. Хашимото занялся изучением гистопатологии ЩЖ под руководством профессора Н. Nakayama. В течение 1905-1909 гг. совместно со своим шефом он наблюдал описанных выше четырех женщин с зобом, у которых после резекции ЩЖ им были обнаружены и описаны ранее не встречавшиеся изменения тиреоидной паренхимы. В 1912 г. вскоре после публикации его первой статьи Х. Хашимото отправился для продолжения изучения медицины в Европу. У него было желание проверить и подтвердить результаты своих исследований в западных клиниках, где уровень медицины был выше. Х. Хашимото обосновался в Германии, где изучал патоморфологию в Georg-August University в Геттингене под руководством профессора E. Kaufman. Однако начавшаяся Первая мировая война вынудила его прервать стажировку и в 1914 г. вернуться в Японию. По возвращению он некоторое время работал в Университете, но затем в связи с пошатнувшимся финансовым положением

семьи решил заняться практической медициной в родном городе.

С апреля 1916 г. Х. Хашимото начал работать обычным врачом в госпитале, принадлежавшем его семье. Ему было 35 лет, и вскоре он стал известным и уважаемым специалистом благодаря своим глубоким профессиональным знаниям, трудолюбию, добросовестности, сердечному отношению к больным. Повышению его авторитета способствовало также наличие университетского образования и предшествующая работа в Европе. Основным направлением лечебной деятельности Х. Хашимото в руководимом им семейном госпитале было оказание хирургической помощи. Из-за специфики сельской местности ему приходилось лечить самых разных больных со всевозможными заболеваниями, что снискало ему любовь и уважение земляков. Пользуясь больничным рикшей как основным средством передвижения в то время, он совершал многочисленные, порой дальние, поездки к своим пациентам, количество которых постоянно возрастало. Любой больной, независимо от его общественного статуса и материального положения, получал безотказную квалифицированную помощь. Девизом Х. Хашимото были слова: «Медицина — милосердное искусство». Большую часть времени он уделял своим профессиональным обязанностям, иногда в ущерб отдыху, общению с семьей. На одной из сохранившихся немногочисленных фотографий Х. Хашимото запечатлен с членами своей семьи во время кратковременного однодневного пикника в Нага. В 39 лет Х. Хашимото женился, и у него родились трое сыновей и дочь. К сожалению, его полезная, подвижническая жизнь и деятельность прервались рано и трагически. Во время одного из визитов к больному брюшным тифом он заразился и умер 9 января 1934 г.

Х. Хашимото скончался в возрасте 53 лет, так и не представив своей роли в развитии медицины и не получив причитающейся ему доли известности и признания. Фактически он явился основателем нового направления в медицинской науке — учения об аутоиммунных заболеваниях. Непосредственно им заложены основы представлений об аутоиммунной патологии ЩЖ, которые в последующем реализовались применительно к значительному количеству не только эндокринных, но и многих других заболеваний — сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, нефрологических и др.

Какова же была судьба без преувеличения великого открытия и работы с его описанием, принадлежавшей перу молодого исследовате-

ля? Кстати, кроме этой статьи, Х. Хашимото больше ничего не написал и практически не занимался научными исследованиями. В течение первого десятилетия после выхода в свет статьи с описанием нового заболевания — лимфоматозного тиреоидита, появились лишь единичные публикации с противоречивыми оценками. В 1913 г. немецкий патолог М. Simmonds [7], упоминая работу Х. Хашимото, выразил сомнение, является ли описанное заболевание самостоятельной формой патологии, отличной от других заболеваний. Немецкий хирург К. Heineke [8] считал его одним из вариантов хронического тиреоидита. В большинстве публикаций этого периода, написанных авторитетными хирургами, морфологами, изучавшими воспалительные заболевания ЩЖ, эта работа вообще не упоминалась.

В 20-е годы появляется небольшое количество ссылок на работу Х. Хашимото, преимущественно в патологоанатомических журналах. Например, в 1922 г. А. Reist [9] в обширном обзоре, посвященном хроническому тиреоидиту, упоминает эту статью, но не считает данную патологию специфичной. Отношение к заболеванию оставалось неоднозначным. В следующем, 1923 г. М. Simmonds [10], который ранее ссылался на статью Х. Хашимото, в аналогичном обзоре даже не упоминает о ней. В большинстве хирургических публикаций также отсутствуют сведения о лимфоматозном тиреоидите. Видные американские хирурги G. Crile и A. Hertzler, швейцарский хирург F. deQuervain, обсуждая воспалительные заболевания ЩЖ, также не сочли возможным сослаться на данные Х. Хашимото, но по прошествии примерно 10 лет изменили свою точку зрения. В 1925 г. британский патолог G. Williamson [11] описал в своей диссертации, как он считал, новое заболевание. Он назвал его «лимфаденоидным зобом» и высказал мысль о связи его с гипотиреозом. Ему, очевидно, не была известна работа Х. Хашимото, и вообще его обзор литературы был поверхностным, далеко не полным. В этом же году канадский хирург E. Eberts [12] включил в свое руководство по хирургии данные Х. Хашимото. Некоторые хирурги считали, что описанное Х. Хашимото заболевание представляет собой начальную стадию тиреоидита Риделя [13, 14]. Были определенные общественно-политические причины, по которым игнорировалась работа Х. Хашимото. Она была опубликована в узкопрофильном журнале (морфологическом), на немецком языке

в Германии, потерпевшей поражение в Первой мировой войне, после которой на передовые позиции начала выдвигаться англо-американская наука, а английский язык становился языком международного общения. Другой причиной послужил бум, связанный с исследованиями D. Marine о роли препаратов йода и их применении для лечения зоба.

В 30-е гг. пришел конец игнорированию работы Х. Хашимото. Крупный американский хирург из Огайо A. Graham в опубликованных двух больших статьях [15, 16] определенно высказался, что описанное заболевание не является тиреоидитом Риделя, а представляет самостоятельную форму патологии ЩЖ. Он сделал блестящее предположение, которое подтвердилось лишь через два десятилетия. Содержание его сводится к тому, что тиреоидит Хашимото с зобом и аналогичное заболевание с атрофией ЩЖ, по сути, являются единой патологией. По мнению A. Hertzler [17], приоритетное описание лимфоматозного тиреоидита, бесспорно, принадлежало Х. Хашимото, и заболевание следовало назвать его именем. Он также указал, что исходом заболевания может быть гипотиреоз. Интересной была эволюция взглядов крупного английского хирурга C. Joll. В начале 30-х гг. он не считал лимфоматозный тиреоидит самостоятельным заболеванием [18], но позднее признал свое заблуждение, объяснив его недостаточно внимательным изучением литературы. В 1939 г. он даже опубликовал большую работу [19] с описанием морфологии, принципов диагностики и лечения этого заболевания. Аналогичные изменения претерпели взгляды другого известного американского хирурга H. Means [20]. От отрицания права на самостоятельное существование этого варианта тиреоидита и предположения, что он является стадией тиреоидита Риделя он пришел к подтверждению мнения, высказанного C. Joll. Оба хирурга подчеркивали, что первенство описания лимфоматозного тиреоидита принадлежит Х. Хашимото, а не их коллеге G. Williamson. Таким образом, заболевание постепенно утверждалось в структуре тиреоидной патологии. Ему даже была посвящена отдельная сессия на Международной тиреоидной конференции, проходившей в 1938 г. в Вашингтоне. Тем не менее лимфоматозный тиреоидит оставался редким заболеванием и являлся чаще гистологической находкой после операции. Большинство специалистов считали, что он не связан с гипотиреозом. Лечение оставалось хирургическим, что

способствовало еще более частому развитию тиреоидной недостаточности.

В следующем десятилетии лимфоматозный тиреоидит продолжал привлекать сравнительно незначительное внимание специалистов. Мир погрузился в пучину Второй мировой войны, и до научных проблем было недосуг. Тиреоидит Хашимото продолжал оставаться «странным вариантом зоба». В руководстве McGavack «The thyroid» (1951) [21] вновь подчеркивалась редкость этого заболевания и скудность данных о его природе. Большинство исследователей по-прежнему не усматривали связи между этим видом тиреоидита и гипотиреозом и считали причиной последнего наличие каких-то гипотетических «химических факторов», т.е. продвинулись в данном вопросе не намного дальше, чем Х. Хашимото в 1912 г.

Переворот во взглядах на природу тиреоидита Хашимото произошел в середине 50-х гг. после появления работ американских иммунологов из Нью-Йорка E. Witebsky и N. Rose [22, 23]. Они изучали органоспецифичность различных природных соединений, предположив, что некоторые из них являются специфичными для органов определенного вида. Одним из таких соединений являлся тиреоглобулин. Они продемонстрировали, что иммунизация кроликов экстрактом ЩЖ в качестве антигена вызывает у них лимфоцитарную инфильтрацию железы, аналогичную наблюдаемой при тиреоидите Хашимото. В крови животных они также обнаружили антитела к собственному тиреоглобулину. Вначале их первичные материалы были отвергнуты журналом «Иммунология» под предлогом, что подобные результаты получены на животных и у человека они наблюдаться не могут. Авторы потратили следующие 3 года на опыты с человеческой сывороткой, собрав 12 образцов у больных тиреоидитом Хашимото. Следует учесть «редкость» этой патологии в то время. Во всех образцах были обнаружены антитела к тиреоглобулину.

В серии исследований, проведенных во второй половине 50-х гг. группой английских ученых D. Doniach, J. Roit, P. Campbell и др. из Middlesex Hospital в Лондоне, было подтверждено, что тиреоидит Хашимото является аутоиммунным заболеванием. Итоговые положения этой концепции были кратко изложены в 1962 г. в письме редактору журнала «Lancet», которое авторы снабдили фотографией Хакару Хашимото, сделанной в 1912 г. в Геттингене [24]. С этого периода известность Х. Хашимото и описанного им заболевания приобрела общемировые масштабы.

Роль аутоиммунных нарушений была выявлена в патогенезе еще целого ряда заболеваний, что явилось основанием для развития нового направления в медицине — аутоиммунной патологии. В настоящее время теории развития аутоиммунных заболеваний сводятся к единому общему нарушению в системе иммунного надзора. Развитие аутоиммунных заболеваний сопровождается нарушениями деятельности механизмов, которые контролируют толерантность к своим и чужеродным антигенам. В частности, тиреоидит Хашимото является проявлением клеточно-опосредованной реакции цитотоксичности, приводящей к деструкции тиреоцитов и развитию гипотиреоза.

В последующие десятилетия, помимо морфологических, были тщательно изучены клинические и иммунологические характеристики тиреоидита Хашимото, разработаны многочисленные диагностические тесты, начали изучаться молекулярно-генетические механизмы развития заболевания. Были идентифицированы классические первичные и вторичные формы тиреоидита Хашимото, общим числом 15. К первым отнесены классический вариант, ювенильный, фиброзный, хаситоксикоз и др.; ко вторым — аутоиммунный тиреоидит после лечения гепатита С  $\alpha$ -интерфероном, при папиллярном раке ЩЖ, некоторые нетиреоидные аутоиммунные заболевания и др. Следует отметить роль японских исследователей N. Amino, H. Yoshida, N. Yamada и др., которые в 70-80-е гг. сделали значительный вклад в изучение природы аутоиммунной патологии ЩЖ. В частности, был разработан эффективный тест гемагглютинации для определения микросомальных антител к тиреоидной пероксидазе, позволивший значительно улучшить результаты диагностики. Как оказалось, эти антитела определялись у 10% женщин в общей популяции [25]. Освещение достижений в этой области могло бы явиться предметом не одного обзора, но это не входит в задачи настоящего сообщения.

Представляется целесообразным остановиться, хотя бы вкратце, лишь на одном аспекте проблемы, который подчеркивает ее значимость и актуальность. Итогом проводимых широкомасштабных исследований, которые осуществлялись с новыми подходами, явилось установление факта, что аутоиммунный тиреоидит Хашимото встречается гораздо чаще, чем диагностировался в предыдущие десятилетия. В 70-80-е гг., когда пробудился интерес к аутоиммунной патологии, прежде всего к ти-

реозидиту Хашимото, по эпидемиологическим данным отмечалось, что он наблюдался у 2% больных с клинически явным гипотиреозом, у 10-26% — с наличием в сыворотке антител к тиреоидной пероксидазе и у 7-30% — с повышенным уровнем ТТГ [25-27]. На сегодняшний день тиреоидит Хашимото считается самым распространенным аутоиммунным заболеванием человека, в том числе эндокринным, и самой частой причиной гипотиреоза [28]. Он существует гораздо чаще, чем манифестируется клинически. Заболеваемость тиреоидитом Хашимото определяется на уровне 1 случай на 1000 человек [29], и распространенность — 8 на 1000 [30]. Распространенность возрастает до 46 случаев на 1000, если учитывать биохимические признаки гипотиреоза (ТТГ) и тиреоидные антитела (АтТг, АтТРО) [31]. В одном из последних обзоров современной литературы D. McLeod a. D. Coorer [32] констатировали, что заболеваемость тиреоидитом Хашимото и его распространенность увеличиваются в различных географических регионах, преимущественно у женщин, нарастают с возрастом.

Заслуживает внимания опыт одной из крупнейших хирургических клиник США John Hopkins Hospital [33], где сделан анализ хирургической активности по поводу тиреоидита Хашимото. В течение 124 лет, с мая 1889 г. по октябрь 2012 г. в клинике было выполнено примерно 15 000 операций на ЩЖ. Первая операция по поводу тиреоидита Хашимото была произведена в 1942 г., т.е. через 30 лет после его описания. С этого времени было выполнено 867 резекций ЩЖ по поводу этого заболевания, что составило 6% от числа тиреоидных операций. В 462 (53,2%) случаях тиреоидит Хашимото был основным заболеванием, по поводу которого предпринималось вмешательство. При остальных 405 (46,7%) операциях тиреоидит был обнаружен как сопутствующая патология. Наиболее часто он сочетался с папиллярным раком ЩЖ (26,6%) и многоузловым коллоидным зобом (10,8%). Частота остальных диагнозов (фолликулярная аденома, аденома из клеток Гюртле, медулярный рак и др.) не превышала 0,6-3,1%. В настоящее время в эндокринной хирургии остаются широко обсуждаемыми вопросы определения показаний для операции при тиреоидите Хашимото, выбор объема операции, особенно при наличии одного из двух указанных вариантов, принципы дальнейшего ведения подобных больных.

Завершая работу, хотелось бы вернуться к некоторым вопросам этического характера, в частности, относительно употребления эпонима — тиреоидит (болезнь) Хашимото: следует ли его сохранить или отказаться в пользу названия, отражающего его патоморфологическую и патофизиологическую сущность. По этому поводу существует несколько мнений, каждое из которых имеет своих сторонников и обоснования. Сохранение эпонима «тиреоидит Хашимото» является данью памяти и уважения человека, совершившего данное открытие, и не противоречит практике, принятой по отношению к ряду других заболеваний (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Базедова, синдром Конна и др.). Для многих болезней сохраняются имена описавших их ученых, особенно в тех случаях, когда наука еще не располагает исчерпывающими данными об их этиопатогенезе, о нередком многообразии клинических форм, о тонких изменениях на молекулярно-генетическом уровне. Все это в значительной степени относится и к лимфоматозному тиреоидиту Хашимото. С другой стороны, уже после Х. Хашимото были описаны многочисленные формы (варианты) хронической аутоиммунной патологии ЩЖ — атрофический, ювенильный, послеродовой варианты, сопутствующие элементы заболевания при других формах тиреоидной патологии (рак, аденома, узловой зоб). Всех их вводить в одну рубрику «тиреоидит Хашимото» было бы неправильно, тем более, что многие из них уже имеют наименования, принятые в широкой практике. Здесь просматриваются некоторые параллели с историей известного синдрома Конна. Американский эндокринолог Дж. Конн в 1955 г. впервые описал синдром гиперальдостеронизма, в основе которого лежала альдостерон-секретирующая аденома надпочечника. В последующем, по мере выяснения механизмов развития этой патологии, были идентифицированы другие виды и подвиды, получившие определенные наименования — идиопатический гиперальдостеронизм на почве гиперплазии и гиперфункции обоих или одного из надпочечников, семейные формы, глюкокортикоид-подавляемые и др. Хотя в основе их патогенеза лежит единый эффект гиперпродукции альдостерона, никому в голову не приходит присваивать им наименование синдрома Конна. Только первая форма гиперальдостеронизма, описанная Дж. Конном, сохранила его имя как знак признания заслуг ученого, открывшего новое направление в эндокринологии. Аналогично, очевидно, следу-

ет рассматривать и роль Х. Хашимото, труд которого определил начало развития нового направления — учения об аутоиммунной патологии не только в эндокринологии, но и в клинической медицине в целом. Сейчас никому не придет в голову назвать тиреотоксикоз, некоторые формы сахарного диабета, полиартрита, энцефалопатии болезнью Хашимото только потому, что они являются аутоиммунными заболеваниями, но все они являются следствием аутоиммунных процессов в той или иной форме, впервые описанных скромным японским исследователем Хакару Хашимото. Своей работой, опубликованной в 1912 г., он, образно выражаясь, фактически приподнял занавес, за которым скрывались ключи к объяснению происхождения многих заболеваний человека, а следовательно, и возможности их лечения. В связи с этим представляется справедливым сохранить эпоним «тиреоидит Хашимото» для определения классической формы этой патологии, открывшей эру изучения аутоиммунных заболеваний человека. Это будет данью памяти и признательности потомков по отношению к своим предшественникам, посвятившим себя служению медицине. С некоторым опозданием соотечественники установили Х. Хашимото на Родине два памятника, назвали его именем улицу в кампусе Университета, где он учился, и поместили его изображение на эмблеме Японской тиреоидной ассоциации, но это уже совсем другая история.

### Список использованной литературы

1. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir. — 1912. — Vol. 97. — P. 219-248.
2. Loriaux L. A biographical history of endocrinology. — Chichester, UK: John Willey & Sons Ltd, 2016. — 504 p.
3. Hashimoto K. My father and his teachers // Endocrin. J. — 2002. — Vol. 49. — P. 389-391.
4. Dorizzi R. Dr. Hakaru Hashimoto 100 anni dopo // KIMeL/IJLaM. — 2008. — Vol. 4. — P. 235-241.
5. Saton H. The history of Hashimoto disease: The establishment of a new diagnosis «Hashimoto disease» with a biography of Hakaru Hashimoto and a brief history of Furuoka medical College. In: Commemorative article of a centennial of Hashimoto disease in the Bulletin of the 1st Department of Surgery Kyushu University. — 2011. — P. 9-21.
6. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook // Hormones (Athens). — 2013. — Vol. 12. — P. 12-18.
7. Simmonds M. Über lymphatische Herde in der Schilddrüse // Virch. Arch. Pathol. Anat. Physiol. — 1913. — Vol. 211. — P. 73-89.
8. Heineke D. Die chronische Thyroiditis // Deut. Zeit. Chir. — 1914. — Vol. 129. — P. 189-220.
9. Reist A. Über chronische Thyreoiditis // Frankf. Zeit. Pathol. — 1922. — Vol. 28. — P. 141-200.
10. Simmonds M. Über chronische thyreoiditis und fibrose atrophie der thyreoidea // Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. — 1923. — Vol. 246. — P. 140-150.
11. Williams G., Pears H. The pathological classification of goitre // J. Pathol. Bacteriol. — 1925. — Vol. 28. — P. 361-387.
12. Eberts E. Surgical diseases of thyroid gland. — Philadelphia: Lea a. Febiger, 1929. — 238 p.
13. Means J., Richardson E. Diagnosis and treatment of diseases of the thyroid. — New York: Oxford University Press, 1929. — 349 p.
14. Williamson G. Lymphadenoid goitre and its clinical significance // Brit. Med. J. — 1929. — Vol. 1. — P. 4-6.
15. Graham A., McCullach E. Atrophy and fibrosis associated with lymphoid tissue in the thyroid: Struma lymphomatosa (Hashimoto) // Arch. Surg. — 1931. — Vol. 22. — P. 548-567.
16. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto) // West. J. Surg. — 1931. — Vol. 39. — P. 681-689.
17. Hertzler A. Surgical pathology of the thyroid gland. — Philadelphia: JB. Lippincott Co., 1935. — 191 p.
18. Joll C. Diseases of the thyroid gland with special reference to thyrotoxicosis. — London: William Heinemann, 1932. — 112 p.
19. Joll C. The pathology, diagnosis and treatment of Hashimoto disease (struma lymphomatosa) // Br. J. Surg. — 1939. — Vol. 27. — P. 351-389.
20. Means J. The thyroid and its diseases. — Philadelphia: JB. Lippincott, 1937. — 571 p.
21. Mc Gavac T. The Thyroid. — St. Louis: C.V. Mosby Co., 1951. — 646 p.
22. Witebsky E., Rose N. Studies on organ specificity. IV Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit // J. Immunol. — 1956. — Vol. — 76. — P. 408-416: ibd. Studies of organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following acute immunization with rabbit thyroid extract. — P. 417-427.
23. Witebsky E., Rose N. Chronic thyroiditis and autoimmunization // JAMA. — 1957. — Vol. 164. — P. 1439-1447.
24. Doniach D., Roitt M. Hakaru Hashimoto // Lancet. — 1962. — Vol. 279. — P. 1074.
25. Amino N., Hagen S., Yamada N. et al. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of the autoimmune thyroid diseases // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1976. — Vol. 5. — P. 115-125.
26. Yoshida H., Amino N., Yagawa K., Uemura K., Satoh M., Miyai K., Kumahara Y. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: study of seventy autopsied cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 46, № 6. — P. 859-862.
27. Amino N. Antithyroid antibodies. The Thyroid / S. Ingberg, L. Braverman (eds). Philadelphia: JB Lippincott, 1986. — P. 546-559.
28. Amino N., Mori H., Iwatani Y., Tanizawa O., Kawashima M., Tsuge I., Ibaragi K., Kumahara Y., Miyai K. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306, № 14. — P. 849-852.
29. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. et al. The incidence of the thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1995. — Vol. 43, № 1. — P. 55-68.
30. Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M.H. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in United States // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 84, № 3. — P. 223-243.
31. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TCH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 2. — P. 489-499.
32. McLeod D., Cooper D. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity // Endocrine. — 2012. — Vol. 42. — P. 252-255.
33. Caturegli P., De Remigis A., Chuang K., Dembele M., Iwama A., Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the John Hopkins hospital surgical pathology records // Thyroid. — 2013. — Vol. 23, № 2. — P. 142-150.

# Олена Василівна Большова (до 60-річчя від дня народження)



30 липня 2016 року виповнилося 60 років від дня народження та 37 років наукової діяльності одного з фундаторів вітчизняної дитячої ендокринології – керівника відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України Олени Василівни Большової.

По закінченні 1979 року з відзнакою лікувального факультету Київського медичного інституту Олену Василівну було зараховано до клінічної ординатури за фахом «дитяча ендокринологія» в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка». Вона пройшла шлях від молодшого наукового співробітника до керівника відділу дитячої ендокринної патології цього інституту, 1986 року захистила кандидатську, 2010 р. – докторську дисертацію, є автором понад 300 наукових праць, співавтором 6 монографій, 7 підручників і керівництв для студентів і лікарів-ендокринологів і педіатрів, має 10 свідоцтв на винаходи. Під керівництвом О.В. Большової виконано та виконуються науково-дослідні роботи, відзначені дипломами НАМН України. Головними напрямками наукової діяльності відділу, яким керує Олена Василівна, є патологія росту та статевого розвитку дітей і підлітків, цукровий діабет, захворювання щитоподібної та надниркових залоз. Олені Василівні притаманний дух новаторства, невпинний пошук найефективніших методів лікування та висока професійна ерудиція.

Протягом 14 років Олена Василівна була позаштатним дитячим ендокринологом МОЗ України, брала безпосередню участь у підготовці та впровадженні багатьох організаційно-методичних документів, наказів, стандартів надання лікувально-діагностичної допомоги дітям з ендокринною патологією.

О.В. Большова – лікар вищої категорії, проходила стажування в провідних клініках США, Великої Британії, Франції, Італії. Проводить велику наукову, кон-

сультативну та лікувальну роботу, читає лекції з дитячої ендокринології для студентів НМУ ім. О.О. Богомольця та курсантів НМАПО ім. П.Л. Шупика, проводить численні семінари та конференції для дитячих ендокринологів і педіатрів нашої країни, є членом редколегій журналів «Ендокринологія», «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Український журнал дитячої ендокринології». Олену Василівну нагороджено Почесною грамотою НАМН України, відзначено подякою Київської міської держадміністрації.

З перших днів після аварії на ЧАЕС Олена Василівна багаторазово виїздила у постраждалі райони, впродовж багатьох років плідно працює в Українсько-американському проекті з довгострокового вивчення радіаційного впливу на щитоподібну залозу, була тимчасовим експертом із питань Чорнобиля при Європейській штаб-квартирі ВООЗ.

У керованому О.В. Большовою відділі щороку отримують лікування понад 800 дітей і підлітків не лише з усіх регіонів України, а й з близького та далекого зарубіжжя. Пацієнти та їх батьки щиро вдячні Олені Василівні та її колективу за турботу, кваліфіковану медичну допомогу та людяність.

Авторитет Олени Василівни у колективі безперечний. На всіх ділянках роботи вона вміє раціонально розподілити кадри, оптимально використовуючи здібності кожного, значну увагу приділяє підготовці молодих фахівців, охоче допомагає колегам під час складних ситуацій. Олена Василівна – не лише найкваліфікованіший фахівець, але й чуйна, доброзичлива людина щирої вдачі, яку обожнюють маленькі пацієнти та надзвичайно поважають колеги.

*Редколегія журналу «Ендокринологія», колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Асоціація ендокринологів України та наукова спільнота нашої країни щиро вітають Олену Василівну з ювілеєм і зичать їй міцного здоров'я та подальших творчих успіхів!*

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»  
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України  
Харківський національний медичний університет МОЗ України

### Шановні колеги!

## Запрошуємо Вас на щорічну науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті»

яка відбудеться **24-25 листопада 2016 р.** у м. Харкові

(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів,  
науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2016 рік, п. 240, стор. 89)

### Пріоритетні питання конференції:

- вплив вікового чинника на формування та характер перебігу ендокринної патології;
- сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку;
- удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій.

За матеріалами конференції передбачено видання збірника тез.

### Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет МОЗ України (просп. Науки, 4, корпус «Б»).

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

### Оргкомітет:

61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@iper.com.ua

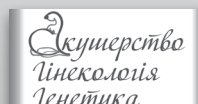
**Відповідальна особа** – Козаков Олександр Вікторович (тел. моб. +38-067-57-18-600).

## Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

### ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med\_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
  - «Практикуючий лікар»
  - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
  - «Ендокринологія»
  - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище та ім'я.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





**Асоціація  
Ендокринологів  
України**

[www.iem.net.ua/association](http://www.iem.net.ua/association)  
[www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
[www.fb.com/EndoSchool](http://www.fb.com/EndoSchool)

## Освітній Проект Школа ендокринолога 2016

Щорічний цикл регіональних заходів

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

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

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

### НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,

Президент Асоціації ендокринологів України,

д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

### ОСНОВНІ СПІКЕРИ:

д.мед.н. Соколова Л.К.  
к.мед.н. Болгарська С.В.  
д.мед.н. Кваченюк А.М.  
к.мед.н. Науменко В.Г.  
д.мед.н. Корпачева-Зінич О.В.  
к.мед.н. Тронько К.М.  
д.мед.н. Власенко М.В.  
к.мед.н. Бельчина Ю.Б.  
к.мед.н. Орленко В.Л.

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, неврологи та  
лікарі загальної практики

### УМОВИ УЧАСТІ — РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВНЕСОК, ЩО ВКЛЮЧАЄ:

- реєстрацію
- участь у всіх інтерактивних лекціях
- участь у всіх майстер-класах
- розбір клінічних випадків
- Сертифікат учасника
- навчальний сілабус
- проживання та харчування
- дружню вечерю
- екскурсійну програму

### КАЛЕНДАР

#### ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА—2016:

14-16 квітня — м. Ужгород  
8-10 вересня — м. Львів  
17-19 листопада — м. Вінниця

### Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10. e-mail: [endoschool@ukr.net](mailto:endoschool@ukr.net)

EndoSchool

Вперше

# ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

## **IMF** VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

## VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки  
у практику охорони здоров'я України

**За підтримки:**

- Президента України

**Під патронатом:**

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

**Офіційна підтримка:**

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Київської міської державної адміністрації

**Організатори:**

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- Компанія LMT

**Генеральний партнер:**

**TOSHIBA**  
Leading Innovation >>

**MEDICAEXPO**

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**PHARMAEXPO**

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

**КРАЇН** << 30 >>

**ЕКСПОНЕНТІВ** << 350 >>

**ВІДВІДУВАЧІВ** << 11 000 >>

**25-27**

**КВІТНЯ**

**2017**

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi

**60** >> **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ**

**750** >> **ДОПОВІДАЧІВ**

**100** >> **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ**

**ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ**

Генеральний стратегічний партнер:

**ЗІСЛАВСЬКИЙ**  
Інформаційний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

**ПРАКТИКА УПРАВЛІННЯ МЕДИЧНИМ ЗАКЛАДОМ**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:

**АПТЕКА**  
www.apteka.ua

Офіційні інформаційні партнери:

**УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

**ЧАСОПИС МЕДЕКСПЕРТ**

Генеральний інтернет-партнер:

**МЕДИОНТА**

**ЗДОРОВ-ІНФО**  
Здоров'я України онлайн

З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**