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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

ТОМ 22, № 2
VOLUME 22, No. 2

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова» УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017
© Видавничий дім Медкнига, 2017

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

Том 22, № 2
Volume 22, No. 2

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів), Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті http://www.endokrynologia.kiev.ua
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 11.04.17 р. (протокол № 8)

Спеціалізоване видання для медичних та фармацевтичних працівників
Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: Видавничий дім Медкнига, www.medkniga.kiev.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05
Адреса: вул. Вишгородська, 12, м. Київ, 04074, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 30.05.2017. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017
© Видавничий дім Медкнига, 2017

Зміст/ Table of contents

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

97 Прогнозування ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після лапароскопічного шлункового шунтування
Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Кривопустов М.С., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В.

102 Ризик розвитку деменції в пацієнтів зрілого віку із цукровим діабетом 2-го типу залежно від наявних ускладнень та методи його корекції
Жердьова Н.М.

108 Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб
Олійник В.А., Терехова Г.М., Булдигіна Ю.В., Федько Т.В., Клочкова В.М., Раков О.В., Лисова З.Г.

115 Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу
Марунчин Н.А., Динник О.Б., Кобиляк Н.М., Федусенко О.А., Баранник Є.О.

121 Вплив ендогенних та екзогенних естрогенів на функціональний стан мітохондрій серця щурів із цукровим діабетом 2-го типу
Горбенко Н.І., Кіприч Т.В., Боріков О.Ю., Іванова О.В.

ОГЛЯДИ

127 Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of the pathogenesis. Literature review
Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko N.D.

ORIGINAL PAPERS

97 Prediction of type 2 diabetes mellitus Remission in patients with morbid obesity after laparoscopic gastric bypass
Ioffe O.Yu., Tsiura Yu.P., Kryvopustov M.S., Stetsenko O.P., Tarasiuk T.V.

102 Dementia development risk in maturity patients with type 2 diabetes mellitus depending on the existing complications and methods of its correction
Zherdova N.M.

108 Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids
Olyinyk V.A., Terekhova G.M., Buldygina Y.V., Fedko T.V., Klochkova V.M., Rakov O.V., Lysova Z.G.

115 Attenuation coefficient measurement as novel noninvasive ultrasound method for diagnosis of hepatic steatosis
Marunchyn N., Dynnyk B., Kobyliak N., Fedusenko A., Barannyk E.

121 Effect of endogenous and exogenous estrogens on functional state of heart mitochondria in rats with type 2 diabetes
Gorbenko N.I., Kiprich T.V., Borikov A.Yu., Ivanova O.V.

REVIEWS

127 Діабет та атеросклероз. Клітинні механізми патогенезу. Огляд літератури
Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Пушкарьов В.В., Тронько М.Д.

VERTE

Зміст/ Table of contents

139 Питання безпеки біосимілярів аналогів інсулінів: факти та побоювання
Головач І.Ю.

146 Сучасні уявлення про системи сигнальної трансдукції в адренокортикоцитах (огляд літератури та власні дослідження)
Лукашеня О.С.

ЛЕКЦІЇ

162 Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа
Пастер И.П., Соколова Л.К., Тронько Н.Д.

171 Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики
Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н., Сусла А.Б.

182 Thomas Addison и его монгорафия — у истоков эндокринологии
Рыбаков С.И.

139 Matter of safety of insulin biosimilar analogues: facts and fears
Golovach I.Yu.

146 Modern views on signal transduction systems in adrenocorticocytes (literature review and own research)
Lukashenia O.S.

LECTURE

162 Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus
Pasteur I.P., Sokolova L.K., Tronko M.D.

171 Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods
Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.N., Susla A.B.

182 Thomas Addison and his monograph — at the origins of endocrinology
Rybakov S.I.

Прогнозування ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після лапароскопічного шлункового шунтування

**О.Ю. Іоффе,
Ю.П. Цюра,
М.С. Кривопустов,
О.П. Стеценко,
Т.В. Тарасюк**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Метою роботи був порівняльний аналіз використання базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem для прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після виконання лапароскопічного шлункового шунтування. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 46 пацієнтів із морбідним ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, яким було виконано лапароскопічне шлункове шунтування за методикою Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Результати.** Не виявлено значущої різниці між методами прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу за даними базального рівня С-пептиду та за даними шкали DiaRem. **Висновок.** Обґрунтовано доцільність поєднаного застосування аналізу базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem у хворих із морбідним ожирінням після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, що суттєво підвищує ефективність прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу.
Ключові слова: лапароскопічне шлункове шунтування, морбідне ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Вступ. В Україні, за даними ВООЗ 2015 року, ожиріння мають 17,1% чоловіків і 22,6% жінок серед населення віком ≥18 років [21]. Показник поширеності надмірної маси тіла, за даними ВООЗ 2013 року, у світі складає 50,5% серед чоловіків і 56,0% серед жінок [20].

Діагноз цукрового діабету (ЦД) в Україні встановлено 1 300 000 хворих, причому ЦД 2 типу (ЦД2) виявлено у 90-95% пацієнтів [2, 5]. Серед них 80% мають надмірну масу тіла або ожиріння [4]. Збільшення надмірної маси тіла призводить до суттєвого підвищення показника захворюваності на ЦД2. Так, за індексу маси тіла (ІМТ) 31-33 кг/м^2 ризик розвитку діабету зростає в 40 разів, 33-35 кг/м^2 — у 50 разів, >35 кг/м^2 — у 85 разів [9].

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

© О.Ю. Іоффе, Ю.П. Цюра, М.С. Кривопустов, О.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк

VERTE

Недостатня ефективність консервативних методів лікування ожиріння зумовила необхідність впровадження в клінічну практику баріатричних операцій [6, 17]. Аналіз віддалених результатів баріатричних операцій показав, що разом зі стійким зниженням маси тіла у хворих із морбідним ожирінням (МО) відбувається корекція коморбідних станів, насамперед це стосується артеріальної гіпертензії, ЦД2, дисліпідемії, апное уві сні [7, 15]. Виконання баріатричних операцій у хворих із МО та супутнім ЦД2 продемонструвало вірогідно ліпші результати лікування порівняно з консервативними методами зниження маси тіла та нормалізації глікемії [19].

Сьогодні лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ)«Roux-en-Y Gastric Bypass» (RYGB) розглядається як «золотий» стандарт у хірургії МО [13]. Ремісію ЦД2 після виконання ЛШШ обумовлено виключенням із процесу травлення початкових відділів тонкої кишки, зниженням продукції антиінкретинів, а прискорення пасажу їжі в дистальні відділи тонкої кишки стимулює виділення глюкагоноподібного поліпептиду 1. Розвиток так званого «інкретинового» ефекту після виконання шлункового шунтування приводить до нормалізації секреції інсуліну та відновлення толерантності до глюкози [11, 14, 18].

Мета роботи — здійснити порівняльний аналіз використання базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem для підвищення ефективності прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 у хворих на МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування.

Матеріали та методи

За період 2011-2015 роки на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — у Київській міській клінічній лікарні № 3 обстежено та проліковано 46 пацієнтів із МО та ЦД2, яким було виконано ЛШШ за методикою RYGB [1]. Період спостереження становив 12 місяців після виконання ЛШШ. Характеристику хворих наведено у **таблиці 1**.

Верифікацію діагнозу ЦД2 здійснювали за критеріями American Diabetes Association (ADA), які включають глікемію натще >6,94 ммоль/л, рівень HbA1c>6,5% [12]. Цілковиту ремісію ЦД2 оцінювали також за критеріями ADA: рівень HbA1c≤6%, глікемія натще <5,5 ммоль/л і відсутність активного фармакологічного лікування [12].

Таблиця 1. Характеристика хворих перед виконанням лапароскопічного шлункового шунтування

Кількість хворих	46
Співвідношення чоловіки/жінки	18 (39,1%) / 28 (60,9%)
Вік, роки	47,4±1,2 (32-62)
Кількість хворих, які застосовували пероральну цукрознижувальну терапію	40 (87,0%)
Кількість хворих, які застосовували інсулінотерапію	6 (13,0%)
ІМТ, кг/м^2	49,5±1,3 (30,8-66,3)
Глікемія натще, ммоль/л	9,1±0,3 (6,1-16,2)
Глікований гемоглобін (HbA1c), %	7,9±0,2 (5,3-9,7)
С-пептид, нг/мл	3,7±0,3 (0,7-8,6; медіана 3,7)

Для прогнозування ремісії ЦД2 у хворих використано ретроспективний аналіз за базальним рівнем С-пептиду [3, 10] і за шкалою DiaRem, яка включає такі чинники: вік, рівень HbA1c, застосування інсуліну та цукрознижувальних препаратів [16] **(табл. 2)**.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми MedCalc 16.8.4.

Результати та їх обговорення

Середній показник ІМТ у хворих на ожиріння перед проведенням баріатричної операції складав 49,5±1,3 кг/м^2, через 12 місяців

Таблиця 2. Шкала DiaRem

Чинник	Бали
Вік, роки	
<40	0
40-49	1
50-59	2
>60	3
HbA1c, %	
<6,5	0
6,5-6,9	2
7,0-8,9	4
>9,0	6
Цукрознижувальні препарати	
метформін	0
інші	3
Інсулін	
ні	0
так	10

Примітка: максимальна кількість балів — 22.

після оперативного втручання зменшився до 35,9±1,3 кг/м^2 (p<0,001). Індивідуальний аналіз даних показав односпрямовану динаміку ІМТ у бік зниження через 12 місяців після проведення ЛШШ для лікування МО в усіх пацієнтів. Відсоток втрати маси тіла (%WL) через 12 місяців після операції у середньому становив 28,3±1,0%, відсоток втрати надмірної маси тіла (%EWL) — 61,0±4,1%.

Згідно з критеріями ADA за рівнем Hb1Ac через 12 місяців після ЛШШ ремісія ЦД2 спостерігалась у 24 (52,2%) хворих. У 34 (73,9%) пацієнтів глюкоза плазми венозної крові натще знизилась до рівня < 5,5 ммоль/л, тобто досягла показника ремісії ЦД2. Потреба у пероральній цукрознижувальній або інсулінотерапії зникла в 32 (69,6%) хворих.

За шкалою DiaRem хворих розподілили на 5 груп: з оцінками 0-2, 3-7, 8-12, 13-17, 18-22 бали. Ретроспективно у зазначених групах визначили кількість хворих, які досягли ремісії ЦД2 **(табл. 3)**.

Найбільший відсоток цілковитої ремісії ЦД2 після виконання ЛШШ відзначено серед хворих із кількістю балів 0-2, а повну відсутність ремісії спостерігали в групі хворих із кількістю балів 18-22 за шкалою DiaRem. Отримані дані дослідження ремісії ЦД2 за цією шкалою узгоджуються з результатами Still et al. [16] і Brethauer S.A. et al. [8].

За результатами аналізу С-пептиду через 12 місяців після хірургічного лікування МО в підгрупі хворих зі значенням С-пептиду >3,7 мг/мл цілковиту ремісію ЦД2 зафіксовано у 17 (73,9%) хворих, із рівнем С-пептиду <3,7 мг/мл — у 7 (30,4%). Серед пацієнтів із базальним рівнем С-пептиду >3,7 мг/мл отримано вірогідно більший відсоток ремісії ЦД2 через 12 міс. після виконання ЛШШ, ніж серед хворих із базальним рівнем С-пептиду <3,7 мг/мл (p<0,01).

Таблиця 3. Розподіл хворих за шкалою DiaRem і відсотком ремісії ЦД2 після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, n (%)

Бали	Кількість хворих (n=46)	Кількість хворих, які досягли ремісії ЦД2 (n=24)
0-2	11 (23,9)	8 (72,7)
3-7	21 (45,7)	12 (57,1)
8-12	9 (19,6)	3 (33,3)
13-17	4 (8,7)	1 (25,0)
18-22	1 (2,2)	0 (0)

Залежність кількості вірно класифікованих позитивних прикладів здійснення прогнозу (чутливість методу) від кількості невірно класифікованих негативних його прикладів (специфічність методу) аналізували за допомогою ROC-кривих (ROC — Receiver Operator Characteristic). Значення площі під ROC-кривою дозволяє оцінити предикторну цінність прогностичної моделі. Порівняння зазначених методів прогнозування проводили на підставі розрахунку площі під кожною ROC-кривою (AUC — Area Under Curve). Отримані дані зображено на графіку **(рис.)**.

Чутливість і специфічність методу прогнозування за даними базального рівня С-пептиду склали 66,7% (95% ДІ 44,7-84,4) і 72,7% (95% ДІ 49,8-89,3) відповідно, порогове значення С-пептиду >3,7 мг/мл, AUC=0,655 (95% ДІ 0,501-0,789), p=0,0619.

Шкала DiaRem показала інші результати: чутливість — 83,3% (95% ДІ 62,6-95,3), специфічність — 45,5% (95% ДІ 24,4-67,8), порогове значення С-пептиду за даною шкалою ≤7, AUC=0,630 (95% ДІ 0,475-0,767), p=0,1223. У групі хворих, які мали 3-7 балів за шкалою DiaRem, найбільша кількість осіб досягли ремісії — 12 (57,1%). У групі хворих, які мали 0-2

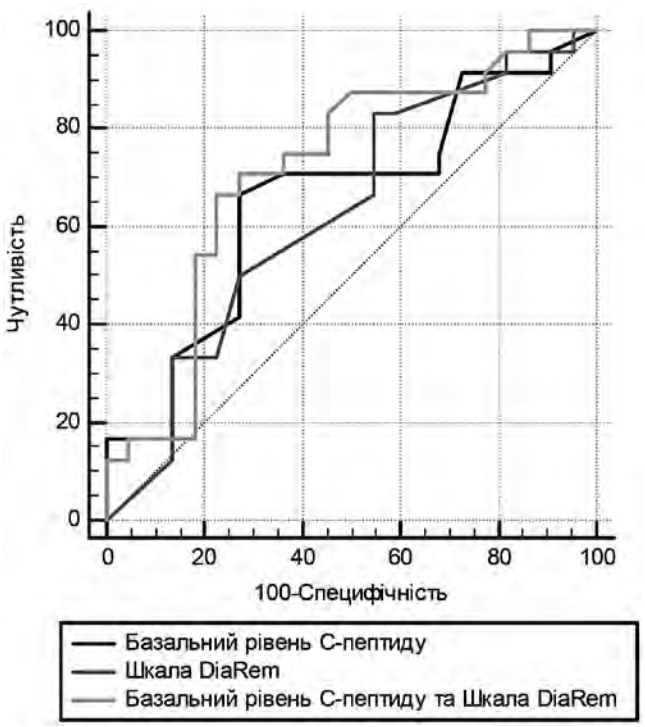

Рис. Графіки ROC-кривих для різних методів прогнозування цілковитої ремісії ЦД2

VERTE

бали за шкалою DiaRem, був найвищий відсоток осіб, які досягли ремісії — 72,7%.

Отримані дані обґрунтовують доцільність застосування зазначених методів оцінки (базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem) для прогнозування ремісії ЦД2 у хворих на МО після виконання ЛШШ. Натомість обидва методи окремо не досягли рівня статистичної значущості (p=0,0619 і p=0,1223 відповідно), тому було проаналізовано модель їх одночасного використання. Крім того, порівняння методів прогнозування за даними базального рівня С-пептиду та за допомогою шкали DiaRem визначив рівень статистичної значущості p=0,8452. Тобто, ці методи не різняться.

Результати аналізу поєднаного застосування методів прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 — базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem виявили збільшення AUC до 0,716 (95% ДІ 0,564-0,839), p=0,0206, що є статистично значущим. Можна припустити, що це збільшення AUC у даному випадку свідчить про різні точки прикладання вказаних методів для здійснення прогнозу, та вони один одного доповнюють. Отже, обґрунтовано доцільність їх поєднаного застосування в клінічній практиці у хворих із МО після виконання ЛШШ.

Висновки

1. З метою прогнозування цілковитої ремісії ЦД 2 типу у хворих на МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування можливо використовувати як аналіз базального рівня С-пептиду, так і шкалу DiaRem.
2. Не виявлено значущої різниці між методами прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 за даними базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem.
3. Доцільним є поєднане застосування аналізу базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem у хворих із МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, що суттєво підвищує ефективність прогнозування цілковитої ремісії ЦД2

Список використаної літератури

1. Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В., Кривопустов М.С. Лапароскопічне шунтування шлунка як операція вибору у хворих при морбідному ожирінні та супутньому метаболічному синдромі // Клінічна хірургія. — 2013. — № 11. — С. 17-20. (Ioffe O. Yu., Tsyura Yu.P., Stetsenkota O.P., Tarasyuk TV, Kryvopustov MS Laparoscopic gastric bypass surgery as the operation of choice in patients with morbid obesity and related metabolic // Klinichna khirurgiya. — 2013. — № 11. — P. 17-20).
2. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року» [Електронний ресурс] — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140110_2. html (Proekt rozporyadzhennya Kabinetu Ministriv Ukrainy «On approval of the Concept of the National Program «Diabetes mellitus for the period up to 2018» [Elektronni resurs] — Rezhim dostupu do resursu: http://www.moz. gov.ua / ua/portal/ Pro_20140110_ 2.html).
3. Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Кривопустов М.С., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В., Кваченюк А.М., Орленко В.Л., Тронько М.Д. Роль баріатричної хірургії в лікуванні цукрового діабету 2 типу у хворих на морбідне ожиріння // Журнал НАМН України. — 2015. — № 2. — С. 241-245. (Ioffe O. Yu., Tsyura Yu.P., Krivopustov M.S., Stetsenko A.P., Tarasyuk T.V., Kvachenyuk A.M., Orlenko V.L., Tron'ko M.D. The role of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes in patients with morbid obesity // Zhurnal NAMN Ukrainy. — 2015. — № 2. — P. 241-245).
4. Скробонська Н.А. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний). Протокол ведення хворих // Здоров'я України. — 2005. — № 118. (Skrobons'ka N.A. Type 2 diabetes mellitus (insulin independent). Protocol of managing patients // Zdorov'ya Ukrainy. — 2005. — № 118).
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу [Електронний ресурс] — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care. Type 2 diabetes [Elektronniy resurs]. — Rezhim dostupu do resursu: http://www.moz. gov.ua /docfiles/dod1118_2_2012.pdf).
6. AACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Clinical Practice Guidelines // Endocr. Pract. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 1-24.
7. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 14. — P. 1724-1737.
8. Brethauer S.A., Aminian A., Romero-Talamás H., Batayyah E., Mackey J., Kennedy L., Kashyap S.R., Kirwan J.P., Rogula T., Kroh M., Chand B., Schauer P.R. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus // Ann. Surg. — 2013. — Vol. 258, № 4. — P. 628-636.
9. Caro J.F., Dohm L.G., Pories W.J., Sinha M.K. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes // Diabetes Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5, № 8. — P. 665-689.
10. Ramos-Leví A.M., Matia P., Cabrerizo L., Barabash A., Torrejón M.J., Sánchez-Pernaute A., Torres A.J., Rubio M.A. C-peptide levels predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery // Nutr. Hosp. — 2013. — Vol. 28, № 5. — P. 1599-1603.
11. Cummings D., Overduin J., Foster-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2608-2615.
12. Buse J.B., Caprio S., Cefalu W.T., Ceriello A., Del Prato S., Inzucchi S.E., McLaughlin S., Phillips G.L. 2nd, Robertson R.P., Rubino F., Kahn R., Kirkman M.S. How do we define cure of diabetes? // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 11. — P. 2133-2135.
13. Lee W.J., Ser K.H., Lee Y.C., Tsou J.J., Chen S.C., Chen J.C. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience // Obesity Surgery. — 2012. — Vol. 22, № 12. — P. 1827-1834.
14. Mason E.E. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes // Obes. Surg. — 2005. — Vol. 15, № 4. — P. 459-461.
15. Pories W.J. Bariatric surgery: risks and rewards // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, Suppl. 1. — P. 89-96.
16. Still C.D., Wood G.C., Benotti P., Petrick A.T., Gabrielsen J., Strodel W.E., Ibele A., Seiler J., Irving B.A., Celaya M.P., Blackstone R., Gerhard G.S., Argyropoulos G. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2014. — Vol. 2, N1. — P. 38-45.

17. Stroh C., Birk D., Flade-Kuthe R., Frenken M., Herbig B., Höhne S., Köhler H., Ludwig K., Pick P., Horbach T., Krause S., Schäfer L., Weiner R., Wolff S., Wolf A.M., Schmidt U., Manger T.; Arbeitsgruppe Adipositaschirurgie. Quality assurance in bariatric surgery in Germany — results of the German multicentre trial 2005 and 2006 // Zentralbl. Chir. — 2008. — Vol. 135, № 5. — P. 473-478.
18. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 236, № 5. — P. 554-559.
19. Levy P., Fried M., Santini F., Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes // Obesity Surgery. — 2007. — Vol. 17, № 9. — P. 1248-1256.
20. WHO. Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://apps.who.int/gho/data /view.main, accessed 21 May 2013).
21. WHO. World Health Statistics 2015 [Електронний ресурс] / WHO // WHO website. — 2015. — Режим доступу до ресурсу: http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf.

(Надійшла до редакції 10.04.2017 р.)

Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2-го типа у больных с морбидным ожирением после лапароскопического желудочного шунтирования

А.Ю. Иоффе, Ю.П. Цюра, Н.С. Кривопустов, А.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Целью работы был сравнительный анализ использования базального уровня С-пептида и шкалы DiaRem для прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа у больных с морбидным ожирением после выполнения лапароскопического желудочного шунтирования. **Материалы и методы.** В исследование включено 46 пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, которым было выполнено лапароскопическое желудочное шунтирование по методике Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Результаты.** Не выявлено значимой разницы между методами прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа по данным базального уровня С-пептида и по данным шкалы DiaRem. **Выводы.** Обоснована целесообразность сочетанного применения анализа базального уровня С-пептида и шкалы DiaRem у больных с морбидным ожирением после выполнения лапароскопического желудочного шунтирования, что существенно повышает эффективность прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: лапароскопическое желудочное шунтирование, морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Prediction of type 2 diabetes mellitus Remission in patients with morbid obesity after laparoscopic gastric bypass

O.Yu. Ioffe, Yu.P. Tsiura, M.S. Kryvopustov, O.P. Stetsenko, T.V. Tarasiuk
O.O. Bogomolets National Medical University

Abstract. The **aim** was a comparative analysis of using basal levels of C-peptide and DiaRem scale for predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity after the laparoscopic gastric bypass surgery. **Material and methods.** The study included 46 patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus, who underwent laparoscopic gastric bypass surgery by the method Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Results.** There was no statistically significant difference between the methods of predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus, according to the basal levels of C-peptide and the DiaRem scale. **Conclusion.** The expediency of combined using the analysis of basal levels of C-peptide and scale DiaRem in patients with morbid obesity after the laparoscopic gastric bypass surgery, which significantly increases the efficiency of predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: laparoscopic gastric bypass surgery, morbid obesity, type 2 diabetes mellitus.

Оригінальні дослідження

Ризик розвитку деменції в пацієнтів зрілого віку із цукровим діабетом 2-го типу залежно від наявних ускладнень та методи його корекції

Н.М. Жердьова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. ЦД і деменція — хронічні захворювання, що призводять до розвитку ускладнень та інвалідизації хворих. Вчасне виявлення чинників ризику ускладнень ЦД, у тому числі деменції, та розробка заходів зі зниження їх впливу допомагатимуть знизити інвалідизацію населення. **Мета** — розрахунок 10-річного прогнозу розвитку деменції в пацієнтів зрілого віку із ЦД2. **Матеріали та методи.** Обстежено 81 пацієнта із ЦД2, віком 45-59 років, серед них 43 жінки та 38 чоловіків. Пацієнтів розподілили на групи: із діагностованою ДР і без, із гіпоглікемією та без, із депресивними розладами та без них. Для виявлення депресивних розладів використовували опитувальник Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). До групи з ДР відносили хворих з 2-4-ю стадіями. Діабетичну нейропатію діагностували за допомогою градуйованого камертону. Прогноз розвитку деменції проводили за допомогою шкали ризику 10-річного прогнозу розвитку деменції. **Результати.** Прогноз ризику деменції в пацієнтів зрілого віку із ЦД2 з гіпоглікеміями виявився в 1,8 раза гіршим за такий для пацієнтів без гіпоглікемій, із депресією — в 1,82 раза порівняно з таким для хворих без депресивних розладів, із ДР в 1,39 раза порівняно з таким для пацієнтів без ДР. **Висновки.** Доцільним є проведення патогенетичної терапії діабетичної нейропатії Діаліпоном (альфа-ліпоєвою кислотою) з додаванням Огранії (прегабаліну) для зниження проявів не лише больової нейропатії, а й тривоги та запобігання розвитку депресії.

Ключові слова: цукровий діабет, депресія, деменція, прогноз, альфа-ліпоєва кислота, прегабалін.

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.М. Жердьова

За даними IDF, 2015 року у світі нараховувалось 415 млн хворих на цукровий діабет (ЦД) віком від 20 до 79 років [1]. Відповідно до статистики Організації з вивчення хвороби Альцгеймера, кількість хворих із деменцією складає 46,8 млн [2]. ЦД і деменція — хронічні захворювання, що призводять до розвитку ускладнень та інвалідизації хворих. Зрозуміло, що вчасне виявлення чинників ризику розвитку ускладнень ЦД, у тому числі деменції та розробка заходів зі зниження їх впливу допомагатимуть запобігати інвалідизації населення. Як відомо, у пацієнтів із ЦД розвиваються такі хронічні ускладнення, як нейропатія, ретинопатія (ДР), нефропатія, синдром діабетичної стопи (СДС), гіпоглікемічні стани, депресивні розлади та порушення когнітивних функцій. За даними мета-аналізу досліджень, ці пацієнти мають гірші показники пам'яті, швидкості обробки інформації, виконавчих функцій порівняно з особами без ЦД [3, 4]. Навіть у пацієнтів із порушенням толерантності до вуглеводів, вперше виявленим ЦД і метаболічним синдромом виявляються такі ж, як і у хворих із маніфестним ЦД, порушення когнітивної функції [5-7]. Деякі автори вважають, що когнітивна дисфункція виникає на стадії прediабету та прогресує з часом [8-10].

Безумовно, компенсація ЦД впливає на рівень показників когнітивного тестування. Так, у дослідженні ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk), яке включало піддослідження з оцінки пам'яті ACCORD-MIND, за результатами обстеження 2977 пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2), було виявлено зв'язок між підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну та зниженням когнітивної функції [11, 12]. Часті гіпоглікемії можуть призводити до нейроглікопенії та порушень функцій мозку. Відомо, що деменція після тяжких гіпоглікемій проявляється переважно в пацієнтів похилого віку, адже з віком когнітивний резерв зменшується [13]. Більше зниження когнітивних ресурсів виявлено в пацієнтів із СДС, ампутаціями та мікроваскулярними захворюваннями порівняно з хворими на ЦД без ускладнень [14, 15]. Пацієнти із ЦД в 1,4-3 рази частіше потерпають від супутньої депресії, ніж особи без ЦД. У проспективному дослідженні, проведеному серед 4117 пацієнтів із ЦД, встановлено, що наявність депресії та ступінь її проявів пов'язано з порушенням самоконтролю та недотриманням схеми призначеного лікування (OR=1,98; CI: 1.31-29.8; p<0,001), наявністю артеріальної гіпертензії (OR=2,06; CI: 1.47-2.88; p<0,001) і рівнем ліпопротеїнів низької щільності (OR=2,43; CI: 1.19-4.97; p<0,01) [16].

Група дослідників Утрехтського медичного університету Рудольфа Магнуса розробила та валідизувала шкалу 10-річного ризику розвитку деменції в пацієнтів із ЦД з урахуванням таких чинників, як вік, рівень освіти, ускладнення ЦД (**рис. 1**). Вік, з якого починається розрахунок, складає 60 років, що обґрунтовано даними про те, що до цього віку різниці в прогресуванні деменції між групами контролю та хворими на ЦД немає, а після цієї вікової межі в останніх відбувалось різке зниження когнітивної функції [17]. Але це дослідження проведено серед Нідерландського населення, де існує страхова медицина, і пацієнти регулярно проходять обстеження.

Отже, ускладнення ЦД, декомпенсація захворювання, наявність депресії призводять до зниження когнітивного резерву, що поглиблює проблеми самоконтролю, знижує комплаєнтність до приймання препаратів і спричинює небажання лікуватися. Тому **метою** даного дослідження був розрахунок 10-річного прогнозу розвитку деменції в пацієнтів із ЦД2 зрілого віку.

Матеріали та методи

Обстежено 81 пацієнта із ЦД2 віком 45-59 років, серед них 43 жінки та 38 чоловіків, яких розподілили на групи: з діагностованою ДР і без, із гіпоглікемією та без, із депресивними розладами та без них.

Критеріями виключення з дослідження були наявність ЦД1, зловживання алкоголем, черепно-мозкової травми або інсульту в анамнезі, професійних захворювань, які б могли вплинути на результати дослідження.

З метою виявлення депресивних розладів використовували опитувальник Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).

Проведення офтальмологічного огляду включало: огляд у бічному освітленні (оцінка стану повік, сльозних органів, кон'юнктиви),

VERTE

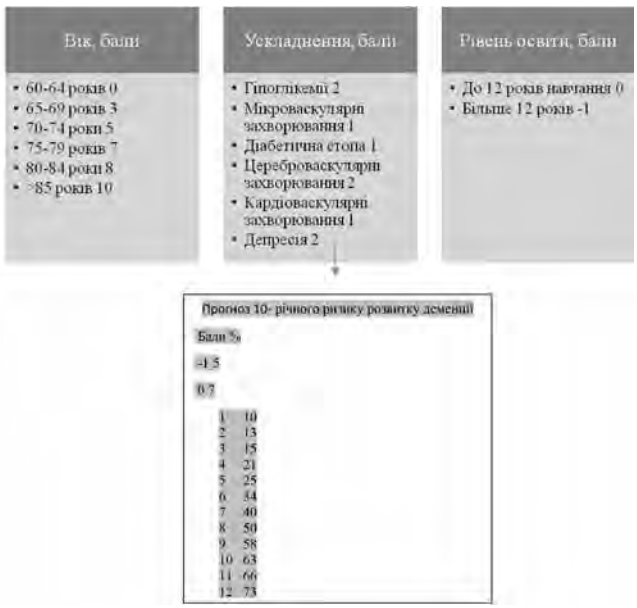

Рис. 1. Шкала ризику 10-річного прогнозу розвитку деменції. Адаптовано від [17]

візометрію (визначення гостроти зору); тонометрію (вимірювання внутрішнього очного тиску безконтактним портативним транспальпебральним тонометром); біомікроскопію переднього відрізку ока; огляд очного дна (методами прямої та зворотної офтальмоскопії з попередньою інсталяцією мідріатика (ірифрину).

Оцінку змін очного дна та встановлення діагнозу ДР здійснювали за визнаною у світі класифікацією:

1) початкові зміни (непроліферативна стадія);
2) препроліферативна стадія;
3) проліферативна стадія;
4) термінальна або стадія незворотних (термінальних) змін сітківки.

До групи ДР включали хворих із 2-4-ю стадіями ДР.

Діабетичну нейропатію діагностували за допомогою градуйованого камертона.

Прогноз розвитку деменції проводили за допомогою шкали ризику 10-річного прогнозу розвитку деменції.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS v. 23 для Windows. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння груп із поправкою на вік, рівень освіти та стать. Також для порівняння даних між групами використовували T-test. Розбіжності між показниками вважали вірогідними за $p<0,05$.

Таблиця. Характеристика пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності ускладнень

Показник	Ретинопатія		Гіпоглікемії		Депресія	
	є n=18	немає n=63	є n=17	немає n=64	є n=14	немає n=52
Вік, роки	55,83± 0,40	54,80± 0,90	55,11± 0,39	55,01± 1,00	54,00± 0,97	55,71± 0,42
Рівень освіти, роки	13,88± 0,62	14,38± 0,27	14,47± 0,44	14,21± 0,30	14,28± 0,91	14,53± 0,25
Тривалість ЦД, роки	14,25± 2,07	8,83± 1,05*	16,88± 3,51	8,22± 0,80*	11,28± 3,08	9,94± 1,28
САТ, мм рт. ст.	145,94± 3,50	143,19± 2,49	149,41± 4,58	142,31± 2,32	142,71± 4,86	143,00± 2,52
ДАТ, мм рт. ст.	83,50± 2,55	82,66± 1,41	83,88± 2,84	82,57± 1,37	82,28± 3,09	83,88± 1,58
HbA1c,%	9,42± 0,34	8,55± 0,18*	9,17± 0,22	8,64± 0,19	8,60± 0,36	8,54± 0,21
Вібраційна чутливість, у.о.	2,94± 0,50	4,96± 0,29*	3,52± 0,59	4,78± 0,30	4,42± 0,63	4,46± 0,34
ІМТ, кг/м^2	32,98± 1,30	31,95± 0,72	32,44± 0,67	32,11± 1,66	28,93± 0,96	32,98± 0,83
ШКФ, мл/ хв./1,73 м^2	68,88± 3,10	81,17± 1,79*	71,47± 2,48	80,29± 1,92*	78,50± 4,70	79,48± 2,11

*Примітка: САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, ІМТ — індекс маси тіла, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, * — вірогідна різниця з показником групи з ускладненнями ($p<0,05$).*

Результати та їх обговорення

Серед обстежених ДР виявлено у 22,2% випадків, гіпоглікемії за останні 3 місяці — у 21,0%, депресивні розлади — у 38,3%.

Як видно з **таблиці**, за віком, рівнем освіти, ІМТ, САТ і ДАТ вірогідної різниці між групами з ускладненнями та без них не було. Водночас у групі пацієнтів із ДР тривалість ЦД була вірогідно більшою, компенсація захворювання — гіршою, вібраційна чутливість і ШКФ — зниженими порівняно з показниками хворих без ДР. У групі пацієнтів із гіпоглікеміями тривалість ЦД також була значуще більшою, та спостерігалося зниження ШКФ порівняно з показником пацієнтів без гіпоглікемій. Показники групи пацієнтів із депресією вірогідно не відрізнялися від таких пацієнтів без депресії. Вірогідної різниці між показниками вібраційної чутливості між групами не було, але в усіх групах відзначено значне його зниження.

У пацієнтів із гіпоглікеміями прогноз ризику деменції виявився в 1,8 раза гіршим по-

рівняно з таким для пацієнтів без гіпоглікемій, у групі з депресією — в 1,82 раза порівняно з таким для хворих без депресивних розладів, у групі з ДР — в 1,39 раза порівняно з показником для пацієнтів без ДР (**рис. 2**).

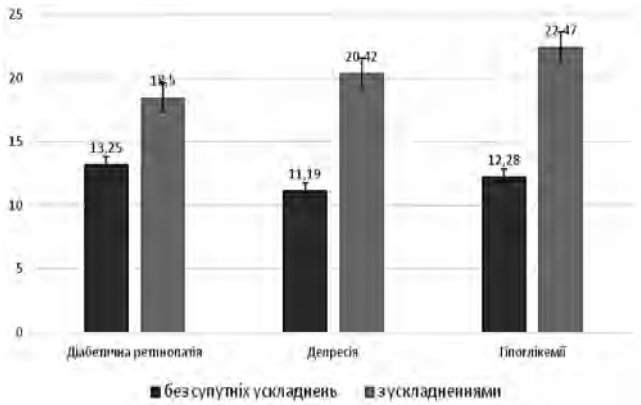

Рис. 2. Показники 10-річного ризику деменції

Першою та головною умовою зниження частоти розвитку когнітивних порушень є досягнення компенсації ЦД і зменшення кількості епізодів гіпоглікемії шляхом добору адекватної цукрознижувальної терапії з включенням препаратів, що не провокують розвиток гіпоглікемій. У даному дослідженні всі пацієнти мали зниження вібраційної чутливості, що в подальшому за відсутності відповідного лікування може призвести до розвитку больової нейропатії та СДС, а це, у свою чергу, спричинює погіршення якості життя та, як наслідок, розвиток депресії. Тому необхідно проводити патогенетичну терапію, у тому числі за допомогою альфа-ліпоєвої кислоти. Якщо в пацієнтів є ознаки больової нейропатії, до схеми лікування згідно з протоколом додають знеболюючі препарати, зокрема прегабалін. У даному дослідженні використовували препарати: Діаліпон® Фармак (альфа-ліпоєва кислота) та Огранія® Фармак (прегабалін).

Доказова база позитивного впливу в лікуванні діабетичної нейропатії за допомогою альфа-ліпоєвої кислоти є досить великою, до того ж доведено, що цей препарат відновлює функції мітохондрій. Як відомо, мітохондрії виконують багато важливих функцій, але головна їх задача — утворення аденозинтрифосфату, який є універсальним джерелом енергії для всіх біохімічних процесів в організмі [18]. Серед препаратів для лікування діабетичної больової нейропатії група антиконвульсантів є найбільш ефективною. Механізм їх дії ґрунтується на здатності зв'язуватися з альфа-2-дельта-субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів периферичних сенсорних нейронів. Це приводить до зниження входу кальцію в пресинаптичний нейрон, внаслідок чого зменшується вивільнення головних медіаторів болю (глутамату, норадреналіну та субстанції Р) перезбудженими нейронами, що супроводжується редукцією больового синдрому. Габапентин і прегабалін мають добру стерпність і високу ефективність, що проявляється вже на першому тижні лікування. Але прегабалін швидше всмоктується в кров і має більшу біодоступність (90%) порівняно з габапентином (33-66%). Завдяки цьому препарат ефективний у менших дозах, спричинює менше побічних ефектів, надто седації, причому вираженість їх є також меншою [19, 20]. Крім того, він справляє ще один позитивний вплив, а саме зменшує прояви тривоги та гальмує подальший розвиток депресії. Зниження депресивних проявів спостерігали в декількох дослідженнях із різними дозами прегабаліну: 150 мг/добу, 300-450 мг/добу та 600 мг/добу [21, 22]. Ще в одному 12-тижневому дослідженні, проведеному за участю 94 літніх пацієнтів, прегабалін додавали до терапії антидепресантами. Титрували прегабалін впродовж 4 тижнів до дози 225 мг/добу. Значуще зниження проявів депресії спостерігали вже на 4-му тижні лікування ($p<0,01$), і ще помітніше поліпшення стану пацієнтів відбулося між 8-м і 12-м тижнями ($p<0,01$). Це дослідження показало добру терапевтичну відповідь на прегабалін у пацієнтів із депресією з мінімальною кількістю побічних ефектів [23]. На відміну від цього, габапентин справляє лише знеболюючий ефект.

Відповідно до вимог FDA, терапевтична еквівалентність препарату встановлюється в ході досліджень фармацевтичної еквівалентності та біоеквівалентності. Якщо сумнівів в еквівалентності немає, то препарату присвоюється відповідний код, що починається з літери «А», це також означає, що він може розглядатися як можливий референтний препарат (тобто препарат порівняння). За результатами дослідження лікарського засобу Огранія (прегабалін 75 мг, 150 мг, 300 мг, капсули виробництва

VERTE

ПАТ «Фармак», Україна) зроблено висновки, що цей препарат in vitro є біоеквівалентним оригінальному прегабаліну в зареєстрованому дозуванні. Тобто, в арсеналі лікарів України з'явився ще один ефективний лікарський засіб із доведеною біоеквівалентністю за українською ціною, що допоможе досягти значних успіхів у лікуванні пацієнтів з ускладненнями ЦД 2-го типу.

Висновки

1. У пацієнтів літнього віку із ЦД2 із гіпоглікеміями прогноз ризику деменції є в 1,8 раза гіршим порівняно з таким для пацієнтів без гіпоглікемій, із депресією — в 1,82 раза порівняно з таким для хворих без депресивних розладів, із ДР — в 1,39 раза порівняно з показником для пацієнтів без ДР.
2. Заходи зниження ризику розвитку деменції мають включати компенсацію ЦД, запобігання гіпоглікеміям, депресивним розладам, а також зниження артеріальної гіпертензії та профілактику розвитку діабетичної нейропатії.
3. У патогенетичній терапії діабетичної нейропатії доцільно використовувати Діаліпон® (альфа-ліпоєву кислоту) та Огранію (прегабалін) для зниження проявів не лише больової нейропатії, а й тривоги, та запобігання розвитку депресії.

Список використаної літератури

1. www.IDF.org.
2. www.worldalzreport2015.org
3. Palta P., Schneider A.L., Biessels G.J., Touradji P., Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2014. — Vol. 20. — P. 278-291.
4. Van den Berg E., Kloppenborg R.P., Kessels R.P., Kappelle L.J., Biessels G.J. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: a systematic comparison of their impact on cognition // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — Vol. 1792, № 5. — P. 470-481.
5. Crichton G.E., Elias M.F., Buckley J.D., Murphy K.J., Bryan J., Frisardi V. Metabolic syndrome, cognitive performance, and dementia // J. Alzheimers Dis. — 2012. — Vol. 30, Suppl. 2. — P. 77-87.
6. Lamport D.J., Lawton C.L., Mansfi eld M.W., Dye L. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2009. — Vol. 33. — P. 394-413.
7. Ruis C., Biessels G.J., Gorter K.J., van den Donk M., Kappelle L.J., Rutten G.E. Cognition in the early stage of type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32. — P. 1261-1265.
8. Euser S.M., Sattar N., Witteman J. C.M., Bollen E.L.E.M., Sijbrands E.J.G., Hofman A., Perry I.J., Breteler M.M.B., Westendorp R.G.J., and for PROSPER and the Rotterdam Study. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. — Diabetes. — 2010. — Vol. 59, № 7. — P. 1601-1607.
9. Van den Berg E., Reijmer Y.D., de Bresser J., Kessels R.P., Kappelle L.J., Biessels G.J. and the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53. — P. 58-65.
10. Yaffe K., Falvey C., Hamilton N., Schwartz A.V., Simonsick E.M., Satterfield S., Cauley J., Rosano C., Launer L., Strotmeyer E.S., Harris T. Diabetes, glucose control, and 9 year cognitive decline among non-demented older adults // Arch. Neurol. — 2012. — Vol. 69, № 9. — P. 1170-1775.
11. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Williamson J.D., Lazar R.M., Lovato L., Miller M.E., Coker L.H., Murray A., Sullivan M.D., Marcovina S.M., Launer L.J. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk indiabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 221-226.
12. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K., Quesenberry C.P., Jr., Selby J. V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. — 2009. — Vol. 301, № 15. — P. 1565-1572.
13. Bendtson I., Gade J., Theilgaard A., Binder C. Cognitive function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after nocturnal hypoglycaemia // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, № 9. — P. 898-903.
14. Natovich R., Kushnir T., Harman-Boehm I., Margalithttp://care.diabetesjournals.org/content/39/7/1202 — aff-3 D., Siev-Nerhttp://care.diabetesjournals.org/content/39/7/1202 — aff-5 I., Tsalichin D., Volkovhttp://care.diabetesjournals.org/content/39/7/1202 — aff-1 I., Giveon S., Rubin-Asherhttp://care.diabetesjournals.org/content/39/7/1202 — aff-8 D., Cukierman-Yaffe T. Cognitive dysfunction: part and parcel of the diabetic foot // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, № 7. — P. 1202-1207.
15. Marseglia A., Xu W., Rizzuto D., Ferrari C., Whisstock C., Brocco E., Fratiglioni L., Crepaldi G., Maggi S. Cognitive functioning among patients with diabetic foot // J. Diabetes Complications. — 2014. — Vol. 28, № 6. — P. 863-868.
16. Katon W., Russo J., Lin E.H., Heckbert S.R., Ciechanowski P., Ludman E.J, Von Korff M. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up // Psychosomatics. — 2009. — Vol. 50, № 6. — P. 570-579.
17. Exalto L.G., Biessels G.J., Karter A.J., Huang E.S., Katon W.J., Minkoff J.R., Whitmer R.A. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2013. — Vol. 1, № 3. — P. 183-190.
18. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40-47. (Sukhorukov V. S. To the development of rational bases of energotropic therapy //Ratsional'naya farmakoterapiya. — 2007. — № 2. — P. 40-47).
19. Arezzo J.C., Rosenstock J., LaMoreaux L., Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial // BMC Neurol. — 2008. — Vol. 8. — P. 33.
20. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentic dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25. — P. 81-104.
21. Showraki M. Pregabalin in the treatment of depression // J. Psychopharmacol. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 883-884.
22. Stein D.J., Baldwin D.S., Baldinetti F., Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2008. — Vol.18, № 6. — P. 422-430.
23. Karaiskos D., Pappa D., Tzavellas E., Siarkos K., Katirtzoglou E., Papadimitriou G.N., Politis A. Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder: an open-label study // Int. J. Geriatr. Psychiatry. — 2013. — Vol. 28, № 1. — P. 100-105.

(Надійшла до редакції 05.04.2017 р.)

Риск развития деменции у пациентов зрелого возраста с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от имеющихся осложнений и методы его коррекции

Н.М. Жердева

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Сахарный диабет и деменция — хронические заболевания, которые приводят к развитию осложнений и инвалидизации больных. Своевременное выявление факторов риска развития осложнений СД, в том числе деменции, и разработка мероприятий по снижению их влияния помогут снизить инвалидизацию населения. **Цель** — расчет 10-летнего прогноза развития деменции у пациентов зрелого возраста с СД2. **Материалы и методы.** Обследованы 81 пациент с СД2 в возрасте 45-59 лет, среди них 43 женщины и 38 мужчин. Пациентов распределили на группы: с диагностированной ДР и без нее, с гипогликемией и без, с депрессивными расстройствами и без них. Для выявления депрессивных расстройств использовали опросник Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). В группу с ДР относили больных со 2-4-й ее стадиями. Диабетическую нейропатию диагностировали с помощью градуированного камертона. Прогноз развития деменции определяли с помощью шкалы риска 10-летнего прогноза развития деменции. **Результаты.** Прогноз риска деменции для пациентов зрелого возраста с СД2 с гипогликемией оказался в 1,8 раза худшим по сравнению с таким для пациентов без гипогликемий, с депрессией — в 1,82 раза по сравнению с таким для больных без депрессивных расстройств, с ДР — в 1,39 раза по сравнению с показателем группы без ДР. **Вывод.** Целесообразным является проведение патогенетической терапии диабетической нейропатии Диалипоном (альфа-липоевой кислотой) с добавлением Оградии (прегабалина) для снижения проявлений не только болевой нейропатии, но и тревоги, и предупреждения развития депрессии.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, деменция, прогноз, альфа-липоевая кислота, прегабалин.

Dementia development risk in maturity patients with type 2 diabetes mellitus depending on the existing complications and methods of its correction

N.M. Zherdova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. Diabetes, dementia, chronic diseases that lead to complications and disability in patients. Timely detection of risk factors that lead to the development of diabetes complications, including the development of dementia, and to find opportunities to reduce their impact, will help reduce the disability population. **The aim** of the study was to calculate the 10-year forecast for the development of dementia in patients with type 2 diabetes adulthood. **Materials and methods.** 81 patients were examined with type 2 diabetes aged 45 to 59 years, of which 43 people were women and 38 — men. Patients were divided into groups: diagnosed with diabetic retinopathy and without it, with and without hypoglycemia, depressive disorders with or without them. In order to identify depression questionnaire used Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). In the group with diabetic retinopathy include patients with 2-4 stages. Diabetic neuropathy was diagnosed by means of a graduated tuning fork. Prediction dementia risk was performed using a 10-year scale prediction of dementia. **Results.** Forecast risk of dementia in patients with type 2 diabetes adulthood with hypoglycemia 1.8 times worse than patients without hypoglycemia, depression — In 1.82 times compared with those without depression, with DR compared to 1.39 with a group of persons without DR. **Conclusion.** Carrying out of pathogenetic therapy of diabetic neuropathy, Dialipon (alpha-lipoic acid) and the possibility of adding Ograniya (pregabalin) to reduce not only the manifestations of painful neuropathy, but also reduced the manifestations of depression.

Keywords: diabetes, depression, dementia, forecast, alpha lipoic acid, pregabalin.

Оригінальні дослідження

Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб

В.А. Олійник, Г.М. Терехова, Ю.В. Булдигіна, Т.В. Федько, В.М. Клочкова, О.В. Раков, З.Г. Лисова

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

Резюме. Мета — дослідження впливу різних схем лікування препаратами глюкокортикоїдів на перебіг автоімунної офтальмопатії та рівень антитіл до рецептора ТТГ (Ат-рТТГ) у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ). **Матеріали та методи.** Обстежено 189 хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією. Визначали рівні в крові ТТГ, тиреоїдних гормонів й АТ-рТТГ впродовж тиреостатичної терапії та в процесі лікування глюкокортикоїдами (порівняння ефективності застосування «альтернуючої» схеми лікування преднізолоном і пульс-терапії метилпреднізолоном). **Результати.** За результатами аналізу динаміки клінічних проявів офтальмопатії, даних ультразвукового дослідження тканин орбіт, змін рівнів АТ-рТТГ впродовж лікування виявлено, що в пацієнтів із ДТЗ та офтальмопатією, які отримували «альтернуючу» схему приймання глюкокортикоїдів, зберігалися більш виражені клінічні ознаки офтальмопатії та зміни тканин орбіт за даними УЗД, рівень АТ-рТТГ вірогідно перевищував показники хворих із пульс-терапією метилпреднізолоном навіть через 6 місяців лікування. **Висновок.** Показано більші ефективність і безпечність пульс-терапії метилпреднізолоном порівняно з «альтернуючою терапією».

Ключові слова: щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, автоімунна офтальмопатія, антитіла до рецептора ТТГ, лікування.

Автоімунна офтальмопатія — самостійне автоімунне захворювання, що є комплексним ураженням тканин орбіти, супроводжується інфільтрацією, набряком і проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів, сполучної тканини (інші назви — злоякісний екзофтальм, ендокринна офтальмопатія, тиреотоксична офтальмопатія).

* 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.А. Олійник, Г.М. Терехова, Ю.В. Булдигіна, Т.В. Федько, В.М. Клочкова, О.В. Раков, З.Г. Лисова

Автоімунна офтальмопатія може розвиватися як самостійне, незалежне від патології щитоподібної залози (ЩЗ) захворювання, так і в поєднанні з ДТЗ або автоімунним тиреоїдитом. За даними різних авторів, автоімунна офтальмопатія трапляється в 5-20% хворих на ДТЗ. До теперішнього часу тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка

має властивості нефункціонального автоантигену. Ці дані підтверджено дослідженнями, у яких показано, що фібробласти ретробульбарної тканини містять РНК, яка кодує позаклітинний домен рецептора ТТГ, і за автоімунної офтальмопатії виявлено мікромутацію в цьому домені рецептора ТТГ, що веде до заміни амінокислоти треонін на пролін.

Такі мутантні рецептори ТТГ у фібробластах тканин орбіти за офтальмопатії та наявності ДТЗ можуть мати унікальні імуногенні властивості та брати участь у патогенезі автоімунної офтальмопатії [1]. Цей автоантиген фібробластів може розпізнаватися специфічними лімфоцитами. Наступна інфільтрація тканин орбіти активованими цитокінпродукуючими лімфоцитами супроводжується надмірним синтезом гідрофобних глікозаміногліканів і додатковою проліферацією фібробластів, що веде до прогресування офтальмопатії [2]. Збільшення об'єму ретробульбарних тканин на цьому тлі може бути вторинним відносно місцевого набряку тканин та утворення нових жирових клітин із клітин-попередників. Подальші дослідження [3] показали, що під впливом неуточнених чинників преадипоцитні фібробласти тканин орбіт диференціюються в зрілі адипоцити, які експресують підвищену кількість рецепторів ТТГ. За таких умов експресії в цих тканинах рецептор ТТГ може уособлювати тканинний антиген. Внаслідок цього накопичуються комплекси рецептор ТТГ — Т-лімфоцит, що призводить до вивільнення в тканинах орбіти прозапальних цитокінів, антитіл до рецептора ТТГ та інших місцевих чинників, які підсилюють наступний адипогенез, синтез глікозаміногліканів та експресію імуномодуляторних білків. Усе це призводить до збільшення маси жирової та сполучної тканин, провокує розвиток екзофтальму, порушення функції м'язів ока та набряк. Отже, визначення рівнів антитіл до рецептора ТТГ за офтальмопатії у хворих на ДТЗ може дозволити з'ясувати активність процесу та визначитися з лікуванням.

Діагностика офтальмопатії на сучасному етапі включає проведення низки інструментальних методів обстеження, які, крім загальних офтальмологічних процедур, включають ультразвукову оцінку стану тканин орбіти, проведення комп'ютерної томографії орбіт, визначення антитіл, специфічних до тканин орбіти [4]. Єдина загальноприйнята класифікація ендокринної офтальмопатії сьогодні відсутня [5]. Із запропонованих найвідомішою є класифікація G. Werner — NOSPECS [6]. Класифікація передбачає розподіл очних симптомів на шість класів і рекомендується EUGOGO для використання [7]:

0 — відсутність змін;

1-й клас — лише ретракція верхньої повіки, яка є досить вираженою за наявності тиреотоксикозу та спонтанно зникає за евтиреозу (1-a — незначні зміни; 1-b — помірно виражені; 1-c — значно виражені);

2-й клас — до вказаних вище змін приєднується набряк м'яких тканин (параорбітальний набряк), інколи із набряком і почервонінням кон'юнктиви (2-a — незначні зміни; 2-b — помірно виражені; 2-c — значно виражені);

3-й клас — до перерахованих вище симптомів приєднується екзофтальм і протрузія очного яблука (3-a — незначні зміни, на 3-4 мм більше за норму; 3-b — помірно виражені, на 5-7 мм більше за норму; 3-c — значно виражені, перевищують норму більше ніж на 7 мм);

4-й клас — залучення до патологічного процесу екстаокулярних м'язів (зазвичай із наявністю диплопії); (4-a — мінімальні зміни, диплопія без обмеження рухів очних яблук, ознаки пильного погляду в одному або більше напрямах; 4-b — помірні зміни, ознаки обмеження руху очних яблук без фіксації положення; 4-c — виражені очні зміни (фіксоване очне яблуко);

5-й клас — ураження рогівки (кератит) внаслідок екзофтальму (5-a — сухість; 5-b — виразки; 5-c — помутніння, некроз, перфорація);

6-й клас — зниження гостроти зору внаслідок змін на очному дні та залучення в процес зорового нерва (6-a — незначно виражені, гострота зору 1,0-0,3; 6-b — помірно виражені, гострота зору 0,3-0,1; різко виражені, гострота зору <0,1).

Для визначення тактики ведення хворих обов'язковим є встановлення активності ендокринної офтальмопатії. Сьогодні для цього користуються шкалою бальної оцінки клінічної активності CAS, яка пропонує оцінку симптомів офтальмопатії за шкалою та підрахунком суми балів. За значень CAS≥3 офтальмопатія вважається активною [8].

VERTE

Вибір тактики лікування офтальмопатії у хворих на ДТЗ залежить від вираженості та тяжкості її клінічних проявів. Існують загальні принципи лікування, що включають тривале збереження стану евтиреозу у хворих на ДТЗ, відмову від куріння тютюну, обмеження вживання солоних, гострих харчових продуктів, обмеження споживання рідини хворими, обов'язкове носіння сонцезахисних окулярів, застосування очних крапель, дію яких спрямовано на зволоження склери та кон'юнктиви.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з офтальмопатією середньої тяжкості та тяжкою передбачає використання імуносупресивної терапії препаратами глюкокортикоїдів. Найбільш поширеним наразі препаратом, що використовується для тривалого лікування хворих на ДТЗ з офтальмопатією в активній фазі, є метилпреднізолон. Ефективність використання метилпреднізолону в пульс-терапії для лікування офтальмопатії, визначення впливу різних схем дозування цього препарату на перебіг автоімунної офтальмопатії сьогодні в Україні та світі вивчено недостатньо [9]. У більшості досліджень обговорюється можливість використання в лікуванні хворих на ДТЗ з офтальмопатією метилпреднізолону в дозах від 125 мг/добу до 250 мг/добу, внутрішньовенно з наступним застосуванням таблетованої форми метилпреднізолону в добовому дозуванні від 1 мг/кг до 1,5 маси тіла хворого за «альтернуючою» схемою впродовж 8-24 тижнів. Більшість авторів вказують на нестійкий ефект такого лікування та великий ризик розвитку ускладнень, зокрема, печінкової недостатності, підвищення артеріального тиску, порушень вуглеводного обміну.

У лікуванні пацієнтів з офтальмопатією застосовують пероральну терапію преднізолоном у дозі 80-100 мг на день із поступовим зниженням дози впродовж щонайменше 12 тижнів. Таке лікування також супроводжується нестійким ефектом і небажаною побічною дією — порушенням вуглеводного обміну, збільшенням індексу маси тіла, вегетативно-судинними проявами, збільшенням артеріального тиску [10].

Також відомий спосіб лікування офтальмопатії шляхом пульс-терапії метилпреднізолоном по 500 мг/добу 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів зі зниженням дози до 250 мг/добу 1 раз на тиждень ще впродовж 6 тижнів [11].

Більшість дослідників вказують на низьку ефективність застосування в лікуванні місцевого введення препаратів глюкокортикоїдів у вигляді ретробульбарних і субкон'юнктивальних ін'єкцій, високий ризик розвитку фіброзу ретробульбарної клітковини та вважають проведення такого лікування недоцільним.

Досліджень, які б враховували ефективність тривалої консервативної терапії пацієнтів з автоімунною офтальмопатією тиреостатиками, радіойодтерапії, хірургічного лікування ДТЗ у поєднанні з різними схемами застосування глюкокортикоїдів, поки проведено не було.

Отже, офтальмопатію у хворих на ДТЗ можна розглядати як хронічне неспецифічне захворювання, коли до патологічного процесу залучаються всі тканини орбіти. Патологія проявляється змінами різного ступеня періорбітальних, ретроорбітальних тканин, кон'юнктиви, рогівки, очних м'язів і складає серйозну загрозу втрати зорових функцій, знижує якість життя хворих, характеризується набряком і лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини й екстраокулярних м'язів із наступним розвитком фіброзу. Від 3 до 5% хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією мають тяжкий перебіг захворювання, який супроводжується болем, виникає загроза втрати зору, запалення з можливим розвитком виразки рогівки або компресійної оптичної нейропатії [12]. Відзначають, що спонтанна регресія клінічних проявів ендокринної офтальмопатії на тлі корекції функції ЩЗ має місце в 47-64% усіх випадків, а специфічного лікування потребують від 3% до 35% хворих [4, 13].

Мета дослідження — вивчення впливу лікування препаратами глюкокортикоїдів на перебіг автоімунної офтальмопатії та рівень АтрТТГ у хворих на ДТЗ.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в атестованому відділенні функціональної діагностики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Свідоцтво про атестацію № 2604/4692, видано 27.07.11 р.).

З метою встановлення/підтвердження діагнозу проводили обов'язкове обстеження паці-

єнтів (після отримання їх згоди) із застосуванням клінічних, лабораторних та інструментальних методів, що включало збирання анамнестичних даних, скарг, огляд пацієнтів, біохімічні та гормональні аналізи крові, електрокардіографію, огляд офтальмологом, ультразвукове дослідження тканин орбіти. Для визначення загального стану хворих на ДТЗ з офтальмопатією, характеристики якості їх життя проведено аналіз самооцінки стану здоров'я пацієнтами на підставі даних анкетування. Використовували стандартні анкети для самооцінки рівня здоров'я, запропоновані ВООЗ. Хворі заповнювали анкети самостійно, результати аналізували по завершенні лікування.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження за стандартною методикою (з апаратами «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС. 941217.01343 ИЗ).

Функціональний стан ЩЗ досліджували за вмістом гормонів (тиреотропного гормону — ТТГ, вільного тироксину — $вТ_4$, вільного трийодтироніну — $вТ_3$) у сироватці венозної крові методом радіоімунного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Amersham» (Велика Британія). Для дослідження рівня АТ-рТТГ у сироватці крові застосовували імуноферментний метод із використанням стандартних наборів фірми «Medizim» (Німеччина). Нормальними значеннями АТ-рТТГ вважали показники, що не перевищували 1,5 мОд/л. Усім пацієнтам проводили обстеження на початку консервативної терапії та через 6 місяців лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p<0,05$.

Обстежено 189 осіб (жінок і чоловіків), хворих на ДТЗ середньої тяжкості. Вік хворих складав 38,5±2,5 року, тривалість захворювання — 1,3±0,7 року. Результати гормонального обстеження хворих перед початком лікування наведено в **таблиці 1**. До контрольної групи увійшли 20 здорових жінок аналогічного віку.

Таблиця 1. Гормональні показники хворих на ДТЗ

Група	ТТГ, мОд/л	$вТ_4$, пмоль/л	АТПО, Од/л	АТ-рТТГ, Од/л
ДТЗ (n=189)	0,12 ±0,02*	39,2 ±0,9*	295,3±1,4*	38,6±1,9*
Контроль (n=20)	1,8±0,4	18,6±1,2	22,5±1,9	1,2±0,2

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

В усіх пацієнтів виявлено клінічні ознаки тиреотоксикозу, збільшення розмірів ЩЗ до I-II ступеня (за класифікацією ВООЗ, 2004 р.) — за даними УЗД об'єм ЩЗ складав від 10,3 $см^3$ до 71,9 $см^3$, у середньому 28,0±1,65 $см^3$.

За результатами клінічного та інструментального обстеження виявлено такі кардіальні прояви: тахікардія — 100% пацієнтів, підвищення пульсової амплітуди — 100%, пролапс мітрального клапана — 28%, високий пульсовий артеріальний тиск — 100%, екстрасистолічна аритмія — 40%, збільшення швидкості кровобігу (підвищення хвилинного об'єму серця) — 85%, синдром ранньої реполяризації шлуночків серця — 18% хворих.

У 20 хворих були тяжкі прояви офтальмопатії, визначалися високі рівні АТ-рТТГ у крові. Лікування цих хворих препаратами тиреостатиків із метою компенсації тиреотоксикозу, сечогінними, місцева терапія (введення препаратів глюкокортикоїдів парабульбарно) не приводили до позитивної динаміки клінічних проявів, УЗД-параметрів тканин орбіти та рівнів АТ-рТТГ. За результатами аналізу ступеня офтальмопатії за NOSPECS у цих хворих виявлено переважно 3-а та 3-b класи змін. Клінічні прояви офтальмопатії були активними та відповідали 4-6 балам за шкалою CAS. З огляду на відсутність позитивної динаміки проявів офтальмопатії після досягнення евтиреоїдного стану цим хворим було призначено лікування препаратами глюкокортикоїдів. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від типу лікування. Хворі першої групи (10 осіб) мали високі рівні АТ-рТТГ (22,64±1,2 мОд/л) і не демонстрували динаміки проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії, отримували лікування преднізолоном у добовій дозі 50 мг через день протягом 3 місяців з обов'язковим контролем показників вуглеводного обміну, функціонального стану печінки, електрокардіограми. Пацієнти другої групи (10 осіб) також мали високі рівні АТ-рТТГ (21,56±1,5 мОд/л), не демонстрували динаміка проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії, але отримували метилпреднізолон за схемою пульс-терапії в добовій дозі 750 мг внутрішньовенно крапельно, повільно. Проведено 3 курси крапельних введень із перервою в 10 днів.

VERTE

Результати та їх обговорення

Практично в усіх обстежених виявлено офтальмопатію різного ступеня. За результатами клінічного обстеження зафіксовано скарги на випинання очних яблук (98%), сльозоточивість (96%), відчуття «піску в очах» (94%), кон'юнктивальну ін'єкцію (92%). Показники екзофтальмометрії було збільшено — 20,07±0,1 мм проти 11,8±0,05 мм у контролі. Ступінь за NOSPECS — 3b-4a, активність за CAS — 6 балів. УЗД тканин орбіти виявило збільшення товщини внутрішнього прямого (у середньому 6,9±0,45 мм) і зовнішнього прямого (7,2±0,34 мм) м'язів, що було вірогідно вищим за показники контрольної групи ($p<0,05$). Відзначено збільшення товщини ретробульбарної клітковини (21,2±0,4 мм) відносно показників контролю ($p<0,05$). У більшості хворих виявлено набряк хоріоретинального комплексу та міопатію очних м'язів. Проведення тиреостатичної терапії в поєднані з місцевим лікуванням (застосування очних крапель, що включають глюкокортикоїди), сечогінними препаратами, зміною способу життя, обмеженням куріння тютюну поліпшувало стан хворих, але не призводило до істотних змін стану тканин орбіти та регресу клінічних проявів офтальмопатії.

За результатами анкетування 87 хворих оцінили стан свого здоров'я як задовільний, 102 — як поганий. Усі хворі зазначили зміни своєї зовнішності та зниження працездатності. 62 пацієнти вказали на зниження гостроти зору, погіршення настрою та зниження здатності до сприйняття інформації. 116 осіб відзначили швидкоплинні зміни настрою та емоційну лабільність. Переважна більшість хворих відповіли, що більшість часу не вважають себе задоволеними та дуже зрідка щасливими. Отже, можна дійти висновку про зниження самооцінки та якості життя хворих на ДТЗ з офтальмопатією.

Позитивну динаміку самооцінки рівня здоров'я хворими відзначено по досягненні евтиреоїдного стану: 96 пацієнтів визначали стан свого здоров'я як добрий, 73 — як задовільний і лише 20 осіб з ознаками офтальмопатії тяжкого перебігу вважали стан свого здоров'я поганим. Виявлено збільшення числа пацієнтів, які вважали себе працездатними як і раніше, зменшилася кількість хворих, які вказували на швидкоплинні зміни настрою та зниження здатності до сприйняття інформації.

У хворих на ДТЗ з офтальмопатією виявлено значне підвищення концентрації в крові АТ-рТТГ, яка на тлі тиреостатичної терапії вірогідно знижувалася ($p<0,05$). У пацієнтів першої групи, які отримували «альтернуючу» схему лікування препаратами глюкокортикоїдів, у процесі лікування збільшилася маса тіла, відбулися зміни зовнішності, у 3 пацієнтів підвищився рівень глюкози в крові, що вимагало додаткової корекції дієти. В 1 пацієнтки загострилася виразкова хвороба шлунка. Оцінка стану органа зору виявила у 8 пацієнтів клас змін 3b, у 2-4a за NOSPECS (активність за CAS — 6 балів). Після лікування відбувся регрес проявів офтальмопатії (клас 2a-2b за NOSPECS; активність за CAS — 3 бали) та вірогідне зниження рівня АТ-рТТГ **(табл. 2)**.

Хворі 2-ї групи отримували лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії, перед початком лікування мали високі рівні АТ-рТТГ. Зміни в органі зору відповідали у 5 хворих класу 4a, у 3-3b та у 2-3a за NOSPECS (активність за CAS — 6 балів). Динаміки проявів офтальмопатії на тлі тиреостатичної терапії не було. Після лікування результати гормонального обстеження засвідчили збереження евтиреоїдного стану та вірогідне ($p<0,05$) зниження рівнів АТ-рТТГ **(табл. 3)**.

В усіх хворих цієї групи значно поліпшився загальний стан, зменшилися набряк тканин орбіти, товщина ретробульбарної жирової кліт-

Таблиця 2. Динаміка рівнів АТ-рТТГ у хворих на ДТЗ, ускладнений офтальмопатією, у процесі лікування глюкокортикоїдами за «альтернуючою» схемою

Термін спостереження	АТ-рТТГ (Од/л)
На початку лікування	22,64±1,2
Через 6 місяців	8,48±0,75*
Через 12 місяців	6,72±1,3*

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

Таблиця 3. Динаміка рівнів АТ-рТТГ у хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією в процесі лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії

Термін спостереження	АТ-рТТГ (Од/л)
Перед початком лікування	21,56±1,5
Через 6 місяців	1,93±0,6*
Через 12 місяців	1,02±0,7*

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

ковини та очних м'язів. Зменшення вираженості протрузії очних яблук було суттєвішим, ніж у хворих 1-ї групи. Відзначено зменшення проявів офтальмопатії (клас 2а за NOSPECS; активність за CAS — 2 бали). Наступне тривале спостереження (протягом 9 місяців) засвідчило відсутність небажаних побічних ефектів та ускладнень. Змін у серцево-судинній системі, печінці та жовчному міхурі не спостерігалось. У хворих 1-ї групи рівень АТ-рТТГ вірогідно ($p<0,05$) перевищував такий у хворих 2-ї групи навіть через 6 місяців лікування. Отже, доведено ефективність і безпечність застосування нової схеми лікування за допомогою метилпреднізолону в добовій дозі 750 мг, що веде до регресу проявів офтальмопатії та зниженню рівнів АТ-рТТГ, підвищенню якості життя пацієнтів.

Висновки

1. Офтальмопатія на тлі дифузного токсичного зоба призводить до значного зниження самооцінки та якості життя хворих, може ставати причиною інвалідизації людей молодого та середнього віку.
2. У хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією за даними УЗД орбіт виявлено збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини, набряк хоріоретинального комплексу та міопатію м'язів орбіти.
3. У хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією значно підвищенно концентрацію в крові стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ, а внаслідок тиреостатичної терапії їх рівень вірогідно знижується.
4. Лікування хворих на ДТЗ з автоімунною офтальмопатією препаратами глюкокортикоїдів за «альтернуючою» схемою призводить до незначних регресу проявів офтальмопатії та зниження рівня АТ-рТТГ. Серед недоліків цього методу лікування слід зазначити небажані ефекти у вигляді збільшення маси тіла, змін зовнішності, в окремих пацієнтів — підвищення глікемії.
5. Доведено ефективність і безпечність застосування схеми лікування за допомогою метилпреднізолону в добовій дозі 750 мг, що веде до регресу проявів офтальмопатії та зниженню рівнів АТ-рТТГ ($p<0,05$), підвищенню якості життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. — Москва, «Морион». — 2006. — С. 1072. (Dedov I.I., Melnitchenko G.A. Rational pharmacotherapy of the endocrine system diseases and metabolism desorders. — Moscow, «Morion». — 2006. — P. 1072).
2. Bahn R.S. Graves' Ophthalmopathy // New England J. Medicine. — 2010. — Vol. 362, № 8. — P. 726-738.
3. Valyasevi R.W., Erickson D.Z., Harteneck D.A., Dutton C.M., Heufelder A.E., Jyonouchi S.C., Bahn R.S. Differentiation of human orbital preadypocyte fibroblasts induces expression of functional thyroid receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2557-2562.
4. Wiersinga W.M. Management of Graves' ophthalmopathy // Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 3. — P. 396-404.
5. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // Пробл. эндокринол. — 2006. — № 5. — С. 11-14. (Brovkina A.F., Stojukhina A.S. Classification of endocrine ophthalmopathy // Probl. endocrinol. — 2006. — № 5. — P. 11-14).
6. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Grave's disease // Am. J. Ophthalmol. — 1977. — Vol. 83. — P. 725-727.
7. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G., Mourits M.P., Baldeschi L., Boboridis K., Boschi A., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marcocci C., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pinchera A., Pitz S., Prummel M.F., Sartini M.S., Stahl M., von Arx G. Clinical assessment of patients with Grave's Orbitopathy: the European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalist, specialist and clinical researchers // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — P. 207-211.
8. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach // Br. J. Ophthalmology. — 1989. — Vol. 73. — P. 639-644.
9. Черенько М.С., Дашук Т.І. Хвороба Грейвса: діагностика, лікування, інтерпретація сироваткової концентрації тиреоїдстимулюючих антитіл, кальцію, кальцитоніну // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.—2010. — Т. 31, № 2. — С. 21-24. (Cherenko M.S., Dashuk T.I. Grave's disease: diagnosis, treatment, the interpretation of serum concentrations of thyroid stumulated antibodies, calcium, calcitonin // Clin. Endocr. and endocr. surgery. — 2010. — Vol. 31, № 2. — P. 21-24).
10. Николюк А.М., Вершиніна М.Д. Вивчення ефективності комплексного лікування набрякової форми ендокринної офтальмопатії // Галицький лікарський вісник. — 2013. — Т. 19, № 3 (ч. 1). — С. 33-37. (Nikolyuk A.M., Vershynina M.D. The investigation of the complex treatment efficacy for the edematous form of endocrine ophthalmopathy // Galytsky likarsky visnyk. — 2013. — Vol. 19, № 3 (part. 1). — P. 33-37).
11. Виноградская О.И. Лечении эндокринной офтальмопатии: эффективность и безопасность различных режимов пульс-терапии метилпреднизолоном: автореф. канд.. дисс. ... 14.01.14. — Москва, 2014. — 23 с. (Vynogradskaya O.I. The treatment of endocrine ophthalmopathy: the efficacy and safety of the different regimen of methylprednisolone puls-therapy: avtoref. cand. diss. ... 14.01.14. — Moscow, 2014. — 23 p.).
12. Ткаченко В.И. Аутоиммунная офтальмопатия в практике семейного врача: (часть 1 — обзор литературы) // Сімейна медицина. — 2013. — № 1. — С. 79-82. (Tkachenko V.I. Autoimmune ophthalmopathy in the practice of the family doctor: review of the literature, part 1 // Simeina meditsine. — 2013. — № 1. — P. 79-82.
13. Vinogradskaya O., Fadeyev V., Lipatov D. Assessment of quality of life in Russian patients with Graves' orbitopathy // 35th Annual Meeting of The European Thyroid Association (10-14 September, 2011), Krakow, Poland. — 2011. — P. 51.

(Надійшла до редакції 30.01.2017 р.)

VERTE

Лечение глюкокортикоидами аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом

В.А. Олейник, Г.М. Терехова, Ю.В. Булдыгина, Т.В. Федько, В.Н. Клочкова, О.В. Раков, З.Г. Лысова
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель — исследование влияния различных схем лечения препаратами глюкокортикоидов на течение аутоиммунной офтальмопатии и уровень антител к рецептору ТТГ (Ат-рТТГ) у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ). **Материалы и методы.** Обследованы 189 больных ДТЗ с автоиммунной офтальмопатией. Определяли уровни в крови ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ на протяжении тиреостатичної терапии и в процессе лечения глюкокортикоидами (сравнение эффективности применения «альтернирующей» схемы лечения преднизолоном и пульс-терапии метилпреднизолоном). **Результаты.** По результатам анализа динамики клинических проявлений офтальмопатии, данных ультразвукового исследования тканей орбит, изменений уровней АТ-рТТГ в процессе лечения выявлено, что у пациентов с ДТЗ и офтальмопатией, которые получали «альтернирующую» схему приема глюкокортикоидов, сохранялись более отчетливые клинические признаки офтальмопатии и изменения тканей орбит, а уровень АТ-рТТГ достоверно превышал показатель больных с пульс-терапией метилпреднизолоном даже через 6 месяцев лечения. **Вывод.** Продемонстрированы большие ефективность и безопасность пульс-терапии метилпреднизолоном по сравнению с «альтернирующей терапией».

Ключевые слова: щитовидная железа, диффузный токсический зоб, аутоиммунная офтальмопатия, антитела к рецептору ТТГ, лечение.

Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids

V.A. Olyinyk, G.M. Terekhova, Y.V. Buldygina, T.V. Fedko, V.M. Klochkova, O.V. Rakov, Z.G. Lysova
SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract. Aim is to study the effect of various treatment schemes with glucocorticoids on the course of autoimmune ophthalmopathy and the level of antibodies to the TSH receptor (antibody to rTSH) in patients with diffuse toxic goiter (DTG). **Materials and methods. I**n total 189 patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy were examined. The blood levels of TSH, thyroid hormones and antibody to rTSH were determined during thyreostatic therapy and treatment by glucocorticoids (comparing the effectiveness of «alternating» treatment scheme with prednisolone and pulse therapy). **Results.** When analyzing the dynamics of ophthalmopathy clinical manifestations, the data of ultrasound examination of the orbit tissues, changes in the levels of antibody to rTSH during the course of treatment, it was revealed, that patients with DTG and ophthalmopathy who were taken «alternating» glucocorticoids regimen, kept the more distinct clinical signs of ophthalmopathy and orbit tissue changes (according the sonography data) the level of antibody to rTSH significantly exceeded that of patients treated with metilprednisolone pulse therapy, even in 6 months after treatment. **Conclusion.** Pulse therapy with prednisolone is more effective and safe comparing with other regimens of therapy.

Keywords: thyroid gland, diffuse toxic goiter, autoimmune ophthalmopathy, TSH receptor antibody, treatment.

Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу

Н.А. Марунчин[1], О.Б. Динник[2], Н.М. Кобиляк[1], О.А. Федусенко[3], Є.О. Баранник[4]

[1] Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
[2] Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ
[3] Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
[4] Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

Резюме. Дослідження проведено з метою розробки та впровадження в клінічну практику нового методу для діагностики та подальшого контролю ефективності лікування стеатогепатозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) у 949 пацієнтів. Діагноз жирової хвороби печінки (ЖХП) встановлювали за критеріями Хамагочі. Вимір коефіцієнта затухання (ВКЗ) у правій і лівій частках печінки проводили на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1-6 МГц. Для визначення діагностичної точності ВКЗ у 142 пацієнтів оцінено дані комп'ютерної томографії (КТ) ОСП у нативній фазі та параметра контрольованого затухання (CAP) на приладі Fibroscan (Echosens, Франція). **Результати.** У дослідженні обґрунтовано доцільність застосування ВКЗ у пацієнтів зі стеатогепатозом. **Висновки.** Доведено, що результати ВКЗ корелюють із показниками КТ і CAP. ВКЗ можна застосовувати як новий метод неінвазійної діагностики стеатогепатозу, він дозволяє кількісно оцінити ступінь прогресування стеатозу.

Ключові слова: жирова хвороба печінки, вимір коефіцієнта затухання, ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія.

Вступ. Жирова хвороба печінки має алкогольний або неалкогольний ґенез [1]. Відомо, що золотим стандартом діагностики стетаогепатозу є пункційна біопсія, яка дозволяє диференціювати стеатоз і стеатогепатит [2]. Але недоліком пункційної біопсії печінки є залежність від кваліфікації морфолога, обмеження поля зору 1/500 000 органа, відсутність динамічного спостереження, ризик ускладнень — болю (0,056-83%), кровотечі (0,03-0,05%), бактеріємії (0,08%), жовчного перитоніту (0,03-0,22%), пневмо- або гемотораксу (0,08-0,28%), підшкірної емфіземи (0,014%), запалення в місці пункції, а також летальність (0,01-0,1%) [3, 4]. КТ дозволяє визначити топіку та поширеність

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

© Н.А. Марунчин, О.Б. Динник, Н.М. Кобиляк, О.А. Федусенко, Є.О. Баранник

VERTE

патологічного процесу, візуалізувати структуру органа, провести точний аналіз щільності паренхіми. Причому для КТ-діагностики стеатогепатозу характерним є зниження затухання рентгенівського випромінювання, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда та проявляється зниженням щільності паренхіми печінки. Чутливість і специфічність КТ для діагностики стеатозу печінки понад 30% становить 73-100% [3]. Для кількісної оцінки стеатозу печінки застосовується магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє визначити співвідношення вмісту жиру та води в тканині [7-9]. УЗД є методом першої лінії для діагностики жирового гепатозу. Вона широко застосовується в медичних закладах і є економічно доступною. Ехографія може діагностувати стеатоз помірного та тяжкого ступенів, проте визначити кількість жиру в гепатоцитах цим методом неможливо у зв'язку з вираженими відмінностями в ехогенності печінки в здорових людей. Проводять також оцінку критеріїв Hamaguchi M., до яких належать гепатомегалія, згасання УЗ по товщині печінки в передньо-задньому напрямку, збіднення судинного малюнку [10, 11]. В основі методу оцінки стеатозу на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) — controlled attenuation parameter (CAP) [5, 6] є кореляція ступеня затухання УЗ тканини печінки в дБ/м зі ступенем стеатозу за морфологічною шкалою SAF/NAS [12, 13]. Але в рекомендаціях EASL 2016 зазначено, що необхідним є подальше накопичення даних для оцінки CAP у діагностиці НАЖХП [2]. Українські вчені 2014-2016 роками розробили технологію кількісного вимірювання жиру в гепатоцитах у режимі реального часу виміру коефіцієнта затухання (ВКЗ) у двовимірних зрізах (2D) паренхіми печінки в дБ/см (Patent UA № 2014 111234).

Мета дослідження — обґрунтування застосування ВКЗ у пацієнтів із жировою хворобою печінки (ЖХП).

Матеріали та методи

Впродовж останніх двох років проведено УЗД органів черевної порожнини 949 пацієнтам із ЖХП, діагноз якої встановлено за критеріями Хамагочі у В-режимі, згідно з якими визначали звукопровідність паренхіми печінки або згасання УЗ по товщині печінки в передньо-задньому напрямку. Пацієнтів за етіологією ЖХП розподілили на такі групи: пацієнти з вірусними гепатитами (550), з АЖХП (210), з автоімунним гепатитом (5), а також пацієнти з (НАЖХП) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) із виключенням вірусної етіології (187). Групу контролю склали 51 особа без ознак ЖХП. Крім цього, оцінювали положення печінки, її часток, проводили біометрію їх передньозаднього розміру на тлі спокійного дихання пацієнта. Визначали стан контуру печінки, передньо-нижній кут і ехоструктуру. Після цього робили ВКЗ на апараті Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1-6 МГц. Використовували покроковий алгоритм стеатографії/стеатометрії (СМ) в реальному часі [1]. Для цього необхідно обрати вікно акустичного доступу у В-режимі, визначити глибину ділянки інтересу картування (ОІК), яка не має бути ближчою до капсули печінки більше ніж на 1,5-2 см. Для ВКЗ УЗ хвиля має бути глибиною до 4 см. Ширина ОІК складала від 2 см до 3 см без включення капсул і воріт печінки, діафрагми, жовчного міхура. Алгоритм виключає вимірювання портальних шляхів, печінкових вен і не впливає на результат. Необхідно зауважити, що на ВКЗ не впливає глибина дихання, стискання печінки датчиком. Причому рекомендують використовувати щонайменше три виміри ВКЗ для отримання середнього результату, перевага надається стеатометрії (СМ) правої частки печінки. Шкала одиниці УЗ затухання в дБ/см калібрується фантомом см. Як референтний метод діагностики проведено КТ у 142 хворих і дослідження на приладі Фіброскан (Франція). Показанням до проведення КТ ОЧП є наявність осередкових уражень печінки із ЖХП за даними УЗД. Під час КТ оцінювали ЖХП неушкодженої тканини за допомогою загальноприйнятих одиниць Хаунсфілда (пороговий рівень стеатозу складає 45 одиниць Хаунсфілда). Діагностичу групу складали 91 пацієнт зі стеатогепатозом, групу контролю — 51 особа без ЖХП. У 49 пацієнтів із ЖХП використано методику CAP на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) з метою визначення наявності/відсутності кореляційного зв'язку між ВКЗ і CAP, оскільки CAP є валідизованою методикою оцінки стеатогепатозу, адже як референтний метод було використано «золотий стандарт» — пункційну біопсію печінки.

Результати та їх обговорення

Для оцінки діагностичної точності ВКЗ у пацієнтів зі стеатогепатозом та в групі контролю проведено КТ ОЧП як референтний метод. У нативній фазі стеатоз печінки розраховували в одиницях Хаунсфілда. За наявності ЖХП щільність печінкової паренхіми за даними КТ знижується (пороговий рівень стеатозу складає 45 одиниць Хаунсфілда). У пацієнтів із ЖХП виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між ВКЗ і даними КТ (r= –0,622, p<0,001; **рис. 1**). У групі контролю коефіцієнт кореляції складав r= –0,357 (p=0,004; **рис. 2**) [14, 15]. Ці дані відображають статистично значущий зв'язок між ВКЗ та одиницями Хаунсфілда за даними КТ на тлі ЖХП та в групі контролю, оскільки за ЖХП низький рівень щільності паренхіми печінки за рахунок стеатозу має негативний зв'язок із ВКЗ.

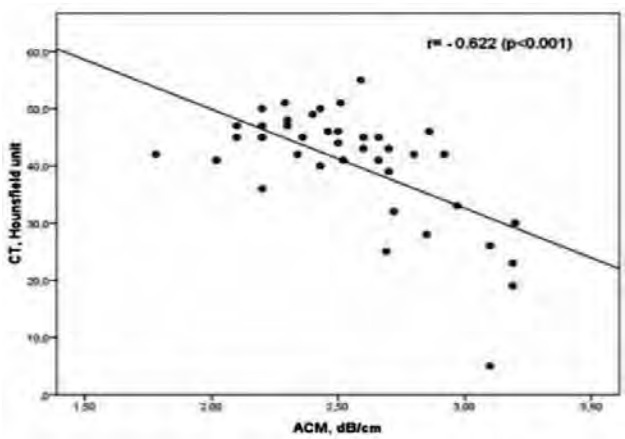

Рис. 1. Кореляційний зв'язок між показниками ВКЗ і КТ у пацієнтів із жировим гепатозом

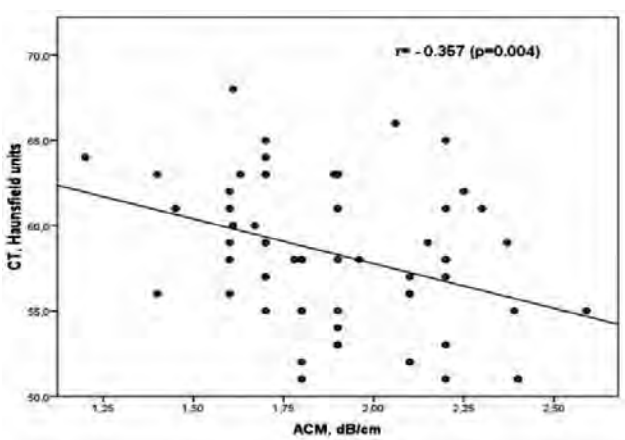

Рис. 2. Кореляція показників ВКЗ і КТ та в групі контролю

Для підтвердження діагностичної точності ВКЗ проведено ROC-аналіз. AUROC ВКЗ для оцінки стеатозу печінки склав 0,925 (95% ДІ 0,877-0,973). Порогове значення відповідало >2,27 дБ/см із чутливістю 91,5%, специфічністю 77,3%, позитивним прогностичним значенням 84,6% і негативним прогностичним значенням 83,8% (p<0,001), що підтверджує діагностичну точність ВКЗ (**табл.; рис. 3**).

За результатами порівняння значень ВКЗ і САР на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) у 49 пацієнтів із ЖХП встановлено позитивний середньої сили кореляційний зв'язок (r=0,630, p<0,001; **рис. 4**).

Це свідчить про діагностичну точність ВКЗ порівняно з САР у визначенні ЖХП, оскільки саме методика САР дозволяє стадіювати стеатоз за шкалою атенуації, запропонованою

Таблиця. Діагностична цінність ВКЗ для діагностики стеатозу печінки із використанням КТ як референтного методу

Показник	НАЖХП проти контролю
Порогове значення	>2,27
Чутливість, %	77,3
Специфічність, %	91,5
NPV, %	83,8
PPV, %	84,6
AUROC	0,925
95% ДІ	0,877-0,973
P (AUROC)	<0,001

Примітка: NPV — негативна прогностична цінність, PPV — позитивна прогностична цінність, AUROC — площа під ROC-кривою, 95% ДІ — 95% довірчий інтервал для AUROC.

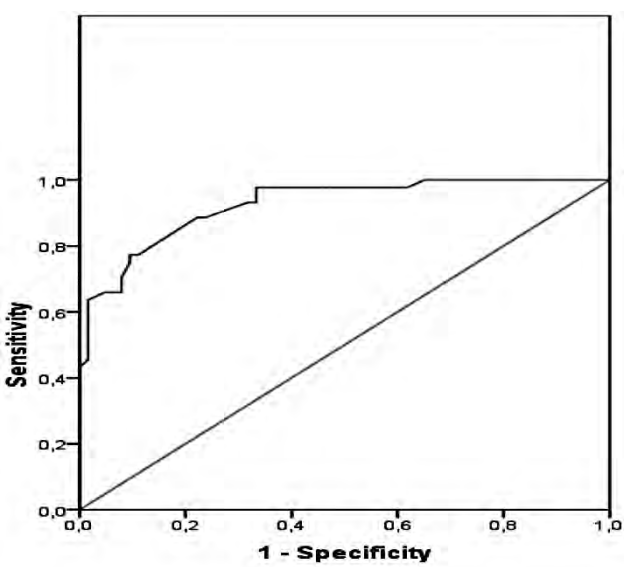

Рис. 3. Графік чутливості та специфічності ВКЗ (77,3% і 91,5% відповідно) при КТ ОЧП

VERTE

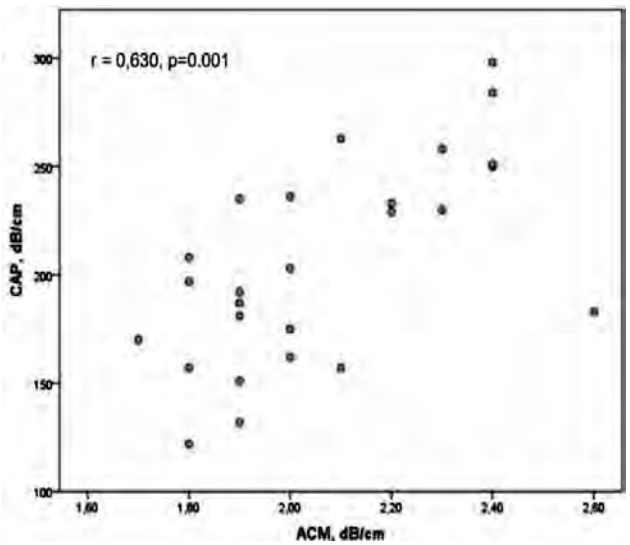

Рис. 4. Кореляція показників ВКЗ і САР

Sasso M. et al., і є валідизованою за морфологічною шкалою жирової інфільтрації (шкала активності ЖХП) [16]:

1. S0 відповідає ступеню норма (частка гепатоцитів із жиром складає від 0% до 5%): від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см **(рис. 5)**.
2. S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 5,1% до 33%): від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см **(рис. 6)**.
3. S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 33,1% до 66%): від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см **(рис. 7)**.
4. S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає понад 66%): >2,90 дБ/см **(рис. 8)**.

На рис. 5 зображено стеатограму пацієнта А із ЦД2 із рівнем ВКЗ 1,81 дБ/см (S0), що відповідає нормі, тобто стеатозу немає; на рис. 6 — пацієнта Б із ЦД2 із рівнем ВКЗ 2,23 дБ/см (S1), що є в межах легкого ступеня стеатозу; на рис. 7 — пацієнта В із ЦД2 із рівнем ВКЗ 2,67 дБ/см (S2), що є в межах помірного ступеня стеатозу; на рис. 8 — пацієнта Г із ЦД2 із рівнем ВКЗ 3,02 дБ/см (S3), що характеризує тяжкий стеатоз. За даними літератури, саме кількісне визначення ступеня НАЖХП є нагальною клінічною проблемою [2]. Тому

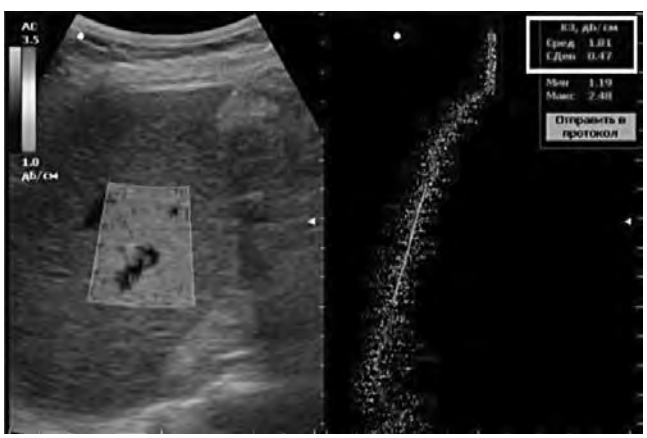

Рис. 5. Пацієнт А із ЖХП S0 (стеатоз відсутній)

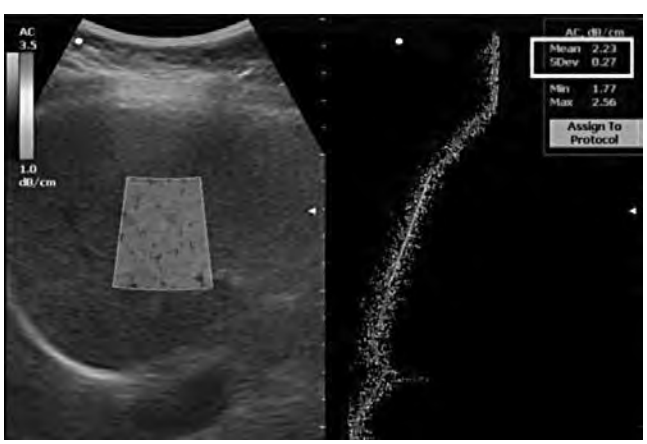

Рис. 6. Пацієнт Б із ЖХП S1 (легкий стеатоз)

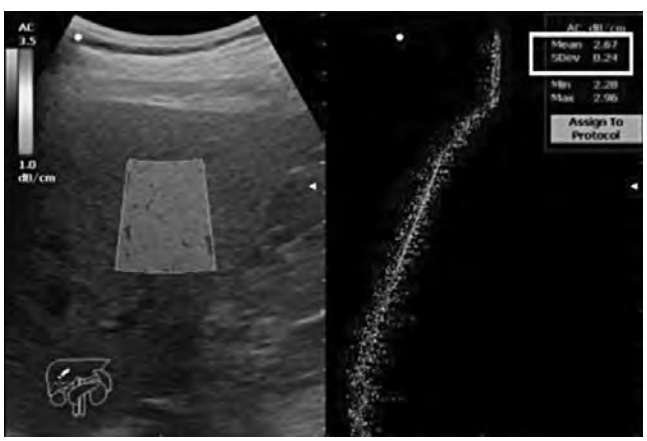

Рис. 7. Пацієнт В із ЖХП S2 (помірний стеатоз)

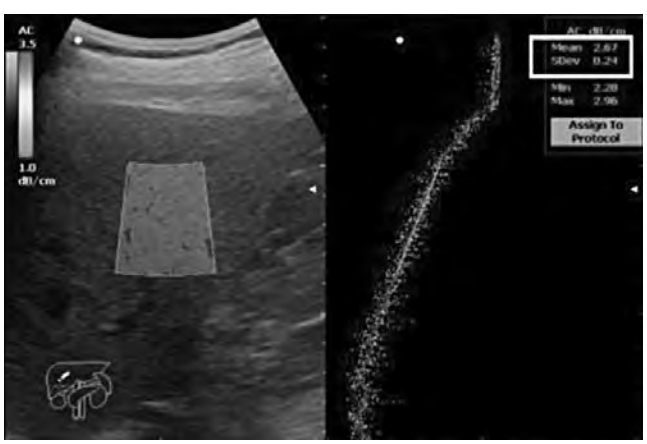

Рис. 8. Пацієнт Г із ЖХП S3 (тяжкий стеатоз)

кількісна оцінка жиру в печінці в пацієнтів із ЦД2 за допомогою ВКЗ є необхідною для первинної діагностики, вибору подальшої тактики ведення пацієнта, контролю прогресування патології та ефективності лікування.

Висновки

1. ВКЗ є новим ультразвуковим методом первинної неінвазійної кількісної діагностики жирової хвороби печінки в реальному часі. Це підтверджується наявністю статистично значущого кореляційного зв'язку ВКЗ і даних КТ як референтного методу діагностичної точності, а також результатами ROC-аналізу.
2. ВКЗ дозволяє кількісно визначити стадію жирового гепатозу в пацієнтів із вірусними, автоімунними гепатитами, алкогольним ураженням печінки та з НАЖХП на тлі ЦД2, а також охарактеризувати прогресування ЖХП.
3. ВКЗ є методом вибору діагностики стеатозу печінки порівняно із CAP Фіброскану (Echosens, Франція), оскільки дані ВКЗ статистично значущо корелюють із показниками CAP. ВКЗ інтегрований у звичайний УЗ прилад і є економічно доцільним.

Список використаної літератури

1. Дынник О.Б., Федусенко А.А., Кобыляк Н.Н., Линская А.В. 6 измерений ультразвуковой діагностики диффузных заболеваний печени // Променева діагностика, променева терапія. — 2016. — № 3-4. — С. 69-84. (Dynnik O.B., Fedusenko A.A., Kobylyak N.N., Linskaya A.V. 6 measurings of ultrasonic diagnosis of diffuse liver diseases // Promeneva diagnostika, promeneva terapiya. — 2016. — № 3-4. — C. 69-84).
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 64. — P. 1388-1402.
3. Кобиляк Н.М., Динник О.Б., Кирієнко Д.В. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2015. — № 5 (69). — С. 89-99. (Kobylyak N.M., Dynnyk O.B., Kirienko D.V. Modern approach to diagnosis and screening of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal. — 2015. — № 5 (69). — P. 89-99).
4. Боднар П.М., Динник О.Б., Михальчишин Г.П., Берегова Т.В. Оцінка еластографії в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки // Журнал НАМН України. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 422-430. (Bodnar P.M., Dynnyk O.B., Mykhal'chyshyn H.P., Beregova T.V. Elastography estimation of shear wave in diagnosis of experimental nonalcoholic fatty liver disease // Zhurnal NAMN Ukrayiny. — 2011. — Vol. 17, № 4. — C. 422-430).
5. Foucher J., Castéra L., Bernard P.H., Adhoute X., Laharie D., Bertet J., Couzigou P., de Lédinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 18, № 4. — P. 411-412.
6. Iwasaki M., Takada Y., Hayashi M., Minamiguchi S., Haga H., Maetani Y., Fujii K., Kiuchi T., Tanaka K. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation // Transplantation. — 2004. — Vol. 78, № 10. — P. 1501-1505.
7. Mazhar S.M., Shiehmorteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, № 2. — P. 135-140.
8. Longo R., Pollesello P., Ricci C., Masutti F., Kvam B.J., Bercich L., Crocè L.S., Grigolato P., Paoletti S., de Bernard B. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis // J. Magn. Reson. Imaging. — 1995. — Vol. 5, № 3. — P. 281-285.
9. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D., Browning J.D., Reingold J.S., Grundy S., Hobbs H.H., Dobbins R.L. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 288, № 2. — P. 462-468.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с. (Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary systemsa. — Moscow: Geotar Meditsina, 1999. — 864 p.).
11. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, № 12. — P. 2708-2715.
12. Myers R.P., Pollett A., Kirsch R., Pomier-Layrargues G., Beaton M., Levstik M., Duarte-Rojo A., Wong D., Crotty P., Elkashab M. A noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography // Disclosures Liver International. — 2012. — Vol. 32, № 6. — P. 902-910.
13. Umchid S. Frequency dependent ultrasonic attenuation coefficient measurement. 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME). — 2008.
14. Dynnyk O., Fedusenko O., Kobyliak N. Multi-parametric ultrasound (mp-US) paradigm in the chronic diffuse liver disease diagnosis. Abstract session. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver // Ann. Hepatol. — 2016. — Vol. 15, № 6. — P. 953-982.
15. Dynnyk O., Kobyliak N., Fedusenko O. Attenuation coefficient measurement (ACM) as novel real time ultrasound approach for hepatic steatosis: from accuracy to comparison with other technique. Abstract session. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver // Ann. Hepatol. — 2016. — Vol. 15, № 6. — P. 953-982.
16. Sasso M., Tengher-Barna I., Ziol M., Miette V., Fournier C., Sandrin L., Poupon R., Cardoso A. — C., Marcellin P., Douvin C., de Ledinghen V., Trinchet J. — C., Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter (CAP™) for non-invasive assessment of steatosis using FibroScan®: validation in chronic hepatitis C // J. Viral Hepatitis. — 2011. — Vol. 19. — P. 224-253.

(Надійшла до редакції 06.04.2017 р.)

VERTE

Измерение коэффициента затухания — новый неинвазивный метод ультразвуковой диагностики стеатогепатоза

Н.А. Марунчин[1], О.Б. Дынник[2], Н.М. Кобыляк[1], А.А. Федусенко[3], Е.О. Баранник[4]

[1] Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
[2] Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев
[3] Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
[4] Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков

Резюме. Исследование проведено с целью разработки и введения в клиническую практику нового метода для диагностики и контроля эффективности лечения стеатогепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) 949 пациентам, у которых диагноз ЖБП был установлен согласно критериям Хамагочи. ИКУ проводили на аппарате Soneus P7 (Ultrasign, Украина) с конвексным датчиком 1-6 МГц правой и левой долей печени. Для определения диагностической точности ИКУ у 142 пациентов оценены данные компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в нативной фазе и параметр контролированного затухания (CAP) на аппарате Фиброскан (Echosens, Франция). **Результаты.** Обоснована целесообразность использования измерения коэффициента угасания (ИКЗ) у пациентов со стеатогепатозом. **Выводы.** Доказано, что ИКУ коррелирует с показателями КТ и CAP. ИКУ является новым ультразвуковым методом первичной неинвазивной диагностики жирового гепатоза и позволяет количественно оценить степень прогрессирования стеатоза.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, измерение коэффициента затухания, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография.

Attenuation coefficient measurement as novel noninvasive ultrasound method for diagnosis of hepatic steatosis

N. Marunchyn[1], B. Dynnyk[2], N. Kobyliak[1], A. Fedusenko[3], E. Barannyk[4]

[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] Bogomolets Institute of physiology of the Ukrainian National Academy of Sciences, Kyiv
[3] Shupyk National Medical Academy of Postgraduate, Kyiv
[4] V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

Summary. The aim of this study was to develop and introduce a new diagnostic method diagnosing and controlling the effective treatment of hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes into clinical practice. **Materials and Methods.** Ultrasound diagnostics (USD) of abdominal organs (AO) was performed in 949 patients with fatty liver disease according to Hamaguchi criteria. The attenuation coefficient measurement (ACM) was realized in right and left lobes of the liver by Soneus P7 device (Ultrasign, Ukraine) with a 1-6 MHz convex transducer. Computer tomography (CT) data of AO in native phase and controlled attenuation parameter (CAP) by Fibroscan (Echosens, France) were assessed in 142 patients for determining the diagnostic accuracy of ACM. **Results.** The study substantiates the expedience of ACM application in patients with hepatic steatosis. **Conclusions.** It is proved that ACM results are correlated with CT and CAP indices. ACM can be used as a new noninvasive method for diagnosing hepatic steatosis. This method allows to quantify the degree of steatosis progression.

Keywords: fatty liver disease, attenuation coefficient measurement, ultrasound diagnostics, computer tomography.

Вплив ендогенних та екзогенних естрогенів на функціональний стан мітохондрій серця щурів із цукровим діабетом 2-го типу

Н.І. Горбенко, Т.В. Кіприч, О.Ю. Боріков, О.В. Іванова

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

Резюме. Метою роботи було дослідження впливу гіпоестрогенії та екзогенного 17β естрадіолу на функціональний стан мітохондрій серця в самиць щурів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** Оцінено глюкозний гомеостаз, визначено інтенсивність продукції активних форм оксигену, активність аконітази, сукцинатдегідрогенази та концентрацію цитохромів дихального ланцюга в мітохондріях серця. **Результати.** Встановлено, що гіпоестрогенія посилює розвиток мітохондріальної дисфункції в кардіоміоцитах щурів із ЦД2, збільшуючи продукцію активних форм оксигену та знижуючи активність аконітази. Водночас пероральне введення 17β-естрадіолу запобігає порушенню мітохондріальної функції в серці оваріектомованих щурів із ЦД2 за рахунок зниження інтенсивності оксидативного стресу та підвищення активності аконітази та вмісту компонентів комплексів III і IV електрон-транспортного ланцюга. **Висновки.** Виявлений протективний вплив екзогенного 17β-естрадіолу щодо розвитку мітохондріальної дисфункції кардіоміоцитів у діабетичних щурів із гіпоестрогенією свідчить про перспективність подальших досліджень у напрямку розробки статево-специфічної профілактики та терапії діабетичних серцево-судинних ускладнень у жінок після менопаузи.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, мітохондріальна дисфункція, естрогени.

Цукровий діабет (ЦД) є найпоширенішим ендокринним захворюванням, розповсюдженість якого у XXI сторіччі набула характеру пандемії. Сьогодні у світі нараховують 415 млн хворих на ЦД, і за прогнозом Міжнародної діабетичної федерації (IDF) до 2040 року їх кількість сягне 642 млн, тобто діабет будуть діагностувати у кожного десятого мешканця планети. Основною причиною смерті хворих на ЦД2 (близько 65%) залишаються серцево-судинні ускладнення [1].

Відомо, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань для жінок репродуктивного віку є значно нижчим порівняно з таким для чолові-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.І. Горбенко, Т.В. Кіприч, О.Ю. Боріков, О.В. Іванова

VERTE

ків, що обумовлено вазопротекторним ефектом естрогенів, тоді як втрата ендогенних естрогенів під час менопаузи асоціюється з негативним впливом на серцево-судинну систему та нівелює статеві відмінності в частоті кардіоваскулярної патології [2].

Смертність внаслідок ішемічної хвороби серця в жінок із діабетом підвищується у 2-5 разів, тоді як у чоловіків відзначають збільшення в 1-3 рази порівняно з особами без діабету [3]. Статеві відмінності негативного впливу ЦД обумовлено більш вираженими проявами в жінок таких чинників кардіоваскулярного ризику, як ожиріння, гіпертонія, атерогенна дисліпідемія та прозапальний стан, що може бути пов'язано з нейтралізацією в них кардіо- та вазопротекторних ефектів ендогенних естрогенів [4].

Останніми роками мітохондріальну дисфункцію вважають одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку ЦД2, макросудинних ускладнень і діабетичної кардіоміопатії. Відповідно до «мітохондріальної гіпотези старіння» підґрунтям вікових і кардіоваскулярних порушень є зниження продукції енергії мітохондріями, посилення оксидативного стресу та прискорення апоптозу клітин [5]. Наявність рецепторів до естрогенів у мітохондріях кардіоміоцитів і клітин ендотелію відіграє важливу роль у регулюванні гормонами мітохондріальної функції та продукції вільних радикалів. Доведено, що мітохондріальна функція може бути мішенню для регуляторного ефекту естрогенів у багатьох типах клітин і тканин, що реалізується за рахунок кооперативної дії рецепторів естрогенів та їх ко-активаторів як у ядерному, так і в мітохондріальному геномі [6]. Взаємодіючи з рецепторами в мітохондріях, естрогени підвищують продукцію аденозинтрифосфату (АТФ) і знижують оксидативний стрес у кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах і їх апоптоз, що може сприяти профілактиці серцево-судинних захворювань і збільшенню тривалості життя жінок [7].

Отже, мітохондріальний метаболізм дедалі частіше розглядають як одну з найбільш перспективних фармакологічних мішеней для профілактики ЦД2 і корекції його макросудинних ускладнень у жінок постменопаузного віку.

Метою роботи було визначення впливу гіпоестрогенії та екзогенного 17β-естрадіолу на функціональний стан мітохондрій серця в самиць щурів із ЦД2.

Матеріали та методи

Дослідження проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). В експерименті було використано тримісячних самиць щурів лінії Вістар масою 180-220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію.

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двобічної оваріектомії під легким ефірним наркозом. Через два тижні після хірургічного втручання в оваріектомованих щурів і щурів з інтактними яєчниками моделювали ЦД2 у два етапи. Інсулінорезистентність (ІР) викликали протягом десяти тижнів за допомогою висококалорійної дієти (ВКД), яка складалася з 15% жиру, 25% сахарози, 1% жовчних кислот і 59% стандартного раціону [8]. Контрольні інтактні та контрольні оваріектомовані тварини впродовж десяти тижнів отримували стандартну дієту віварію. На другому етапі, через чотири тижні від початку застосування ВКД, відтворювали відносну інсулінову недостатність: щурам, які отримували ВКД, внутрішньочеревно вводили розчин стрептозотоцину на цитратному буфері в дозі 25 мг/кг маси тіла один раз на тиждень протягом двох тижнів; контрольні тварини за аналогічною схемою отримували цитратний буфер [8]. Через 7 діб після останньої ін'єкції стрептозотоцину у тварин вимірювали базальну глікемію та розподіляли на групи.

17β-естрадіол суспендували в 1,6% розчині диметилсульфоксиду. Суспензію вводили перорально за допомогою зонда дозі 0,2 мг 17β-естрадіолу на 1 кг маси тіла один раз на добу протягом чотирьох тижнів.

Наприкінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та глікемії під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла). Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г». Коефіцієнт чутливості до інсуліну оцінювали під час короткого інсулінового тесту (0,5 МО/кг маси тіла) [9].

Мітохондрії серця щурів отримували методом диференційного центрифугування за

10000 g у середовищі, яке містило 10 мМ Трис-HCl, 250 мМ цукрози, 10 мМ етилендиамінтетраацетату та 0,5% бичачий сироватковий альбумін, pH 7,4. Кількість білка в суспензії мітохондрій визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера [10]. Інтенсивність продукції активних форм оксигену (АФО) мітохондріями серця визначали під час їх інкубації в середовищі із субстратом окислення (сукцинат), АДФ та екзогенною супероксиддисмутазою за кількістю утвореного пероксиду водню з використанням пероксидази хрону та тетраметилбензидину [11]. Функціональний стан електрон-транспортного ланцюга мітохондрій характеризували за активністю аконітази, сукцинатдегідрогенази (СДГ) і вмістом цитохромів у суспензії ізольованих мітохондрій кардіоміоцитів [12].

Отримані дані аналізували за допомогою методів варіаційної статистики. Розподіл ознаки у виборці оцінювали за критерієм Шапіро-Уілка. Для множинного порівняння даних із нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосовували метод Стьюдента-Ньюмена-Кейлса. Розходження вважали статистично значущим за $p \leq 0{,}05$ [13]. Дані наведено у вигляді ($\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$), де $\overline{X}$ — середнє арифметичне, $S_{\overline{X}}$ — стандартна похибка середнього арифметичного.

Таблиця 1. Вплив гіпоестрогенії та 17β-естрадіолу на показники глюкозного гомеостазу в щурів із цукровим діабетом 2-го типу ($\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$, n=6)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/л•хв	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
Інтактний контроль	4,27±0,20	982,9±81,2	32,92±1,15
Діабет	8,10±0,25[1)]	1306,3±163,8[1)]	22,81±0,91[1)]
Гіпоестрогенія	3,89±0,32[2)]	945,2±10,4[2)]	31,29±1,29[2)]
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	8,40±0,42[1), 3)]	1680,7±45,4[1), 2), 3)]	13,02±0,74[1), 2), 3)]
Гіпоестрогенія + діабет + 17β-естрадіол	7,57±0,29[1), 3)]	1713,0±109,5[1), 2), 3)]	16,03±1,14[1), 3)]

Примітка: ППК — площа під глікемічною кривою; [1)] — вірогідна різниця з показником групи «Інтактний контроль»; [2)] — вірогідна різниця з показником групи «Діабет»; [3)] — вірогідна різниця з показником групи «Гіпоестрогенія».

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що базальна гіперглікемія в діабетичних щурів не залежить від наявності або відсутності ендогенних естрогенів, оскільки не відзначено вірогідної різниці в концентрації глюкози в крові натще в оваріектомованих тварин і самиць з інтактними яєчниками **(табл. 1)**. Введення 17β-естрадіолу також не змінювало вираженості гіперглікемії за умов ЦД на тлі дефіциту естрогенів.

Проте динаміка глікемії та показники площі під глікемічними кривими під час проведення ВЧТТГ дають підставу зробити висновок, що дефіцит естрогенів за умов ЦД2 посилює знижену чутливість периферичних тканин до інсуліну (табл. 1). Останнє підтверджується результатами короткого інсулінового тесту, згідно з якими у тварин із діабетом на тлі гіпоестрогенії коефіцієнт чутливості до інсуліну знижується відносно не лише такого контрольної групи, але й діабетичних тварин з інтактними яєчниками (табл. 1).

Також слід зазначити, що в оваріектомованих тварин без ЦД показники вуглеводного обміну статистично не відрізнялися від таких в інтактних тварин. Отримані дані співпадають із результатами інших досліджень, які свідчать, що дефіцит естрогенів безпосередньо не індукує метаболічні порушення, а лише посилює вплив негативних чинників довкілля, таких як висококалорійна дієта та низька фізична активність [14].

Сьогодні не викликає сумніву той факт, що порушення функціонального стану мітохондрій відіграє важливу роль у розвитку первинної ІР [15]. Одним із ранніх проявів мітохондріальної дисфункції, яке можна вважати тригером негативних метаболічних змін, є збільшення продукції АФО в дихальному ланцюзі. Відповідно до сучасної гіпотези оксидативного стресу, саме порушення мітохондріальних редокс-сигнальних шляхів, які регулюють баланс між накопиченням та утилізацією енергії, є основною причиною поступового підвищення ІР і прогресування діабетичних судинних ускладнень [16, 17].

У результаті проведених досліджень виявлено, що інтенсивність продукції АФО ізольованими мітохондріями серця діабетичних щурів з інтактними яєчниками на 40% перевищує аналогічний показник контрольної групи **(табл. 2)**. Водночас поєднання діабету з гіпо-

VERTE ▶

естрогенією спричиняло більш виражені порушення мітохондріальної функції, про що свідчить збільшення кількості АФО в серці експериментальних тварин. Застосування екзогенного 17β-естрадіолу запобігало індукуючому впливу гіпоестрогенії на розвиток оксидативного стресу в мітохондріях серця (табл. 2).

Відомо, що низькі концентрації АФО, зокрема супероксиданіону, справляють регуляторний ефект на енергетичний метаболізм у мітохондріях. Одним із механізмів такого впливу є модуляція активності аконітази — ферменту циклу трикарбонових кислот [19, 20]. Проте за умов високих рівнів відновлювальних еквівалентів і низької потреби в АТФ підвищення продукції АФО в дихальному ланцюзі мітохондрій призводить до інактивації аконітази та, як наслідок — до накопичення цитрату, який може експортуватися в цитоплазму для синтезу жирних кислот. Отже, хронічна гіперпродукція АФО, індукована дисбалансом надходження та використання енергії, призводить до акумуляції жирних кислот та їх похідних, зокрема ацилгліцеролів, у нежирових тканинах. Останнє, як відомо, сприяє розвитку ІР, а також супутніх метаболічних порушень, опосередкованих ліпотоксичністю [21, 22].

Встановлено, що в мітохондріях серця овариектомованих щурів і тварин з експериментальним ЦД2 та евестрогенією активність аконітази було знижено на 20% порівняно з показником інтактних тварин (табл. 2). Водночас поєднання діабету та гіпоестрогенії супроводжувалось майже дворазовим зниженням активності ферменту. Оскільки аконітаза є надзвичайно чутливим сенсором рівня супероксиданіону, отримані дані узгоджуються зі стимулюючим впливом дефіциту естрогенів і діабету на продукцію АФО мітохондріями.

Введення 17β-естрадіолу сприяло нормалізації активності аконітази в мітохондріях серця овариектомованих щурів із ЦД (табл. 2). Даний ефект може пояснюватися як здатністю естрогенів знижувати оксидативний стрес, так і їх безпосереднім впливом на експресію ферменту [23].

Визначення активності СДГ, яка є одночасно компонентом циклу трикарбонових кислот і дихального ланцюга мітохондрій (комплекс II), встановило її зниження в мітохондріях серця тварин із ЦД2 порівняно з показником інтактного контролю незалежно від забезпеченості ендогенними естрогенами. Слід зазначити, що введення 17β-естрадіолу не впливало на активність даного ферменту в овариектомованих щурів із ЦД2 (табл. 2).

Показано, що окислювальна інактивація аконітази супроводжується гальмуванням циклу трикарбонових кислот і накопиченням цитрату й ацетил-КоА. Акумуляція ацетил-КоА, у свою чергу, призводить до посиленого ацетилювання білків за аміногрупами лізину. Наразі процеси ацетилювання/деацетилювання білків розглядають як систему посттранскрипційної модифікації, яка відіграє важливу роль у регуляції різних функцій клітини. Наприклад, навіть часткове ацетилювання каталітичної субодиниці СДГ призводить до 30% зниження її активності, тоді як деацетилювання за участі НАД$^+$-залежної деацетилази SIRT3 супроводжується цілковитим відновленням активності ферменту [24].

Отже, можна припустити, що зниження активності СДГ у мітохондріях серця діабетичних щурів може бути пов'язано, з одного боку, з підвищеним вмістом ацетил-КоА, з іншого — зі зниженням рівня НАД$^+$, який є кофактором деацетилаз.

Мітохондріальна дисфункція може бути не лише тригером зниження чутливості до інсуліну, але й її наслідком. Одним із можливих шляхів такої взаємодії вважають посилене окислення простетичних груп цитохромів електрон-транс-

Таблиця 2. Вплив гіпоестрогенії та 17β-естрадіолу на інтенсивність продукції активних форм оксигену й активність деяких ферментів енергетичного обміну в ізольованих мітохондріях серця овариектомованих щурів із цукровим діабетом 2-го типу ($\overline{X}\pm S_{\overline{X}}$, n=6)

Група	Інтенсивність продукції АФО, нмоль H_2O_2/хв/мг білка	Активність аконітази, нмоль/хв/мг білка	Активність СДГ, нмоль/хв/мг білка
Інтактний контроль	0,295±0,015	407,70±36,53	36,74±0,66
Діабет	0,484±0,049[1)]	323,73±34,32[1)]	28,85±2,39[1)]
Гіпоестрогенія	0,318±0,035[2)]	311,67±27,75[1)]	36,07±1,42[2)]
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	0,609±0,028[1), 2), 3)]	215,08±23,51[1), 2), 3)]	29,82±0,76[1), 3)]
Гіпоестрогенія + діабет + 17β-естрадіол	0,453±0,029[1), 3), 4)]	464,08±18,61[2), 3), 4)]	29,20±0,35[1), 3)]

Примітка: [1)] — вірогідна різниця з показником групи «Інтактний контроль»; [2)] — вірогідна різниця з показником групи «Діабет»; [3)] — вірогідна різниця з показником групи «Гіпоестрогенія»; [4)] — вірогідна різниця з показником групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо».

портного ланцюга мітохондрій за умов ІР. Відомо, що естрогени також беруть активну участь у регуляції експресії компонентів дихального ланцюга, посилюючи їх синтез [25].

Дослідження вмісту цитохромів у мітохондріях серця експериментальних тварин виявило, що розвиток діабету як у самиць з інтактними яєчниками, так і в оваріектомованих тварин супроводжується зниженням рівня цитохромів комплексу III (c, c_1, b) та комплексу IV ($a+a_3$) електрон-транспортного ланцюга **(табл. 3)**. Привертає увагу той факт, що дефіцит естрогенів без ЦД2 також спричиняє зниження концентрації цитохрому $a+a_3$ в ізольованих мітохондріях серця тварин, але не посилює гальмуючого впливу ЦД на даний показник (табл. 3).

Встановлено, що введення 17β-естрадіолу діабетичним щурам із гіпоестрогенією призводить до підвищення рівня усіх вищезазначених цитохромів електрон-транспортного ланцюга мітохондрій серця (табл. 3).

Отже, у результаті проведених досліджень показано, що дефіцит естрогенів індукує розвиток мітохондріальної дисфункції кардіоміоцитів за умов ЦД, підвищуючи продукцію АФО, знижуючи активність ферментів, залучених до окисного метаболізму, та зменшуючи вміст деяких компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Водночас застосування екзогенного 17β-естрадіолу гальмує розвиток мітохондріальної дисфункції в серці тварин із ЦД2 на тлі гіпоестрогенії.

Таблиця 3. Вплив гіпоестрогенії та 17β-естрадіолу на концентрацію цитохромів дихального ланцюга ізольованих мітохондрій серця оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2-го типу ($\overline{X}\pm S_{\overline{x}}$, n=6)

Група	Цитохром c, нмоль/мг білка	Цитохром c_1, нмоль/мг білка	Цитохром b, нмоль/мг білка	Цитохром aa_3, нмоль/мг білка
Інтактний контроль	0,69±0,03	0,34±0,06	1,43±0,16	1,47±0,16
Діабет	0,48±0,05[1)]	0,23±0,04[1)]	1,03±0,13[1)]	1,05±0,12[1)]
Гіпоестрогенія	0,64±0,06[2)]	0,28±0,02	1,23±0,12[2)]	1,16±0,15[1)]
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	0,52±0,06[1), 3)]	0,24±0,04[1)]	1,04±0,12[1), 3)]	0,95±0,11[1)]
Гіпоестрогенія + діабет + 17β-естрадіол	0,68±0,05[2), 4)]	0,33±0,02[2), 4)]	1,42±0,11[2), 3), 4)]	1,38±0,05[2), 3), 4)]

Примітка: [1)] — вірогідна різниця з показником групи «Інтактний контроль»; [2)] — вірогідна різниця з показником даними групи «Діабет»; [3)] — вірогідна різниця з показником групи «Гіпоестрогенія»; [4)] — вірогідна різниця з показником групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо».

Висновки

1. Встановлено, що гіпоестрогенія посилює розвиток мітохондріальної дисфункції в кардіоміоцитах щурів із цукровим діабетом 2-го типу, збільшуючи продукцію активних форм оксигену та знижуючи активність аконітази.
2. Застосування екзогенного 17β-естрадіолу запобігає порушенню мітохондріальної функції в серці оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2-го типу за рахунок зниження інтенсивності оксидативного стресу та підвищення активності аконітази та вмісту компонентів комплексів III і IV електрон-транспортного ланцюга.
3. Виявлений протективний вплив екзогенного естрогену щодо розвитку мітохондріальної дисфункції кардіоміоцитів у діабетичних щурів із гіпоестрогенією свідчить про перспективність подальших досліджень у напрямку розробки статево-специфічної профілактики та терапії діабетичних серцево-судинних ускладнень у жінок після менопаузи.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. — Brussels, Belgium: [s. n.], 2015. — 144 p.
2. Kappert K., Böhm M., Schmieder R., Schumacher H., Teo K., Yusuf S., Sleight P., Unger T., ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET) // Circulation. — 2012. — Vol. 126, № 8. — P. 934-941.
3. Alka M., Kanaya M., Grady D., Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162, № 15. — P. 1737-1745.
4. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection // Glob. Heart. — 2013. — Vol. 8, № 2. — 27 p.
5. Sack M.N. Type 2 diabetes, mitochondrial biology and the heart // Mol. Cell Cardiol. — 2009. — Vol. 46, № 6. — P. 842-849.
6. Rettberga J.R., Yaob J., Brinton R.D. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body // Front. Neuroendocrinol. — 2014. — Vol. 35, № 1. — P. 8-30.
7. Velarde M.C. Pleiotropic actions of estrogen: a mitochondrial matter // Physiol. Genomics. — 2013. — Vol. 45, № 3. — P. 106-109.
8. Горбенко Н.І., Іванова О.В., Козар В.В., Боріков О.Ю., Таран К.В., Звягіна Т.С., Кіприч Т.В. Пат. 96493 UA, МПК G09B23/28 (2006.01). Спосіб моделювання цукрового діабету 2 типу за умов дефіциту естрогенів // Офіційний бюлетень «Промислова власність». — 2015. — № 3. — 4 с. (Gorbenko N.I., Ivanova O.V., Kozar V.V., Borikov O. Yu., Taran K.V., Zvyagina T.S., Kiprych T.V. Pat. 96493 UA, MPK G09B23/28 (2006.01). Sposib modulyuvannya tsukrovogo diabetu 2 typu za umov defitsytu estrogeniv // Ofitsijnyj byuleten «Promyslova vlasnist». — 2015. — № 3. — 4 s.)
9. Akinmokun A., Selby P.L., Ramaiya K., Alberti K.G. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9, № 4. — P. 432-437.

VERTE

10. Miller G.L. Protein determination for large number of samples // Anal. Chem. — 1959. — Vol. 31, № 5. — P. 964.
11. St-Pierre J., Buckingham J.A., Roebuck S.J., Brand M.D. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, № 47. — P. 44784-44790.
12. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации. — СПб.: [б. и.], 2000. — 104 с. (Arutyunyan A.V., Dubinina Ye.Ye., Zybina N.N. Metody otsenki svobodnoradikalnogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organisma: metod. rekomendatsii. — Sankt-Peterburg, 2000. — 2000. — 104 s.).
13. Гланс С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с. (Glans S. Mediko-biologicheskaya statistika. — Moskva: Praktika, 1998. — 459 s.).
14. Горбенко Н.І., Оксененко С.В., Боріков О.Ю. Особливості метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності за умов дефіциту естрогенів у щурів // Практ. медицина. — 2008. — Т. 14, № 2. — С. 118-126. (Gorbenko N.I., Oksenenko S.V., Borikov O. Yu. Osoblyvosti metabolichnykh proyaviv syndromu insulinoresystentnosti za umov defitsytu estrogeniv u shchuriv // Prakt. medytsyna.—2008. — T. 14, № 2. — S. 118-126.)
15. Fisher-Wellman K.H., Neufer P.D. Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology // Trends Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 23, № 3. — P. 142-153.
16. James A.M., Collins Y., Logan A., Murphy M.P. Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome // Trends Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 23, № 9. — P. 429-434.
17. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species // Molec. Cell. — 2012. — Vol. 48, № 2. — P. 158-167.
18. Keating S.T., El-Osta A. Chromatin modifications associated with diabetes // J. Cardiovasc. Transl. Res. — 2012. — Vol. 5, № 4. — P. 399-412.
19. Gardner P.R., Nguyen D.D., White C.W. Aconitase is a sensitive and critical target of oxygen poisoning in cultured mammalian cells and in rat lungs // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1994. — Vol. 91, № 25. — P. 12248-12252.
20. Martins A.R., Nachbar R.T., Gorjao R., Vinolo M.A., Festuccia W.T., Lambertucci R.H., Cury-Boaventura M.F., Silveira L.R., Curi R., Hirabara S.M. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function // Lipids Health Dis. — 2012. — 11 p.
21. Stanley W.C., Recchia F.A. Lipotoxicity and the development of heart failure: moving from mouse to man // Cell Metab. — 2010. — Vol. 12, № 6. — P. 555-556.
22. Choudhary C., Kumar C., Gnad F., Nielsen M.L., Rehman M., Walther T.C., Olsen J.V., Mann M. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions // Science. — 2009. — Vol. 325, № 5942. — P. 834-840.
23. Nilsen J., Irwin R.W., Gallaher T.K., Brinton R.D. Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome // J. Neurosci. — 2007. — Vol. 27, № 51. — P. 14069-14077.
24. Iyer A., Fairlie D.P., Brown L. Lysine acetylation in obesity, diabetes and metabolic disease // Immunol. Cell Biol. — 2012. — Vol. 90, № 1. — P. 39-46.
25. Cheng Z., Guo S., Copps K., Dong X., Kollipara R., Rodgers J.T., Depinho R.A., Puigserver P., White M.F. Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver // Nat. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 1307-1311.

(Надійшла до редакції 07.04.2017 р.)

Влияние экзогенных и эндогенных эстрогенов на функциональное состояние митохондрий сердца крыс с сахарным диабетом 2-го типа

Н.И. Горбенко, Т.В. Киприч, А.Ю. Бориков, О.В. Иванова

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Резюме. Целью работы было исследование влияния гипоэстрогении и экзогенного 17β-эстрадиола на функциональное состояние митохондрий сердца самок крыс с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** Проведена оценка глюкозного гомеостаза, определена интенсивность продукции активных форм кислорода, активность аконитазы, сукцинатдегидрогеназы и концентрация цитохромов дыхательной цепи в митохондриях сердца. **Результаты.** Установлено, что гипоэстрогения усиливает развитие митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах крыс с СД2, повышая продукцию активных форм кислорода и снижая активность аконитазы. В то же время, пероральное введение 17β-эстрадиола предупреждает нарушение митохондриальной функции в сердце овариэктомированных крыс с СД2 за счет снижения интенсивности оксидативного стресса, повышения активности аконитазы и содержания компонентов комплексов III и IV электрон-транспортной цепи. **Выводы.** Протективный эффект экзогенного эстрогена в отношении митохондриальной функции кардиомиоцитов диабетических крыс с гипоэстрогенией свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в направлении разработки специфической по полу профилактики и терапии диабетических сердечно-сосудистых осложнений у женщин после менопаузы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, митохондриальная дисфункция, эстрогены.

Effect of endogenous and exogenous estrogens on functional state of heart mitochondria in rats with type 2 diabetes

N.I. Gorbenko, T.V. Kiprich, A.Yu. Borikov, O.V. Ivanova

SI «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Abstract. The **purpose** was to investigate an effect of hypoestrogenia and exogenous 17β-estradiol on mitochondrial heart function in female rats with type 2 diabetes. **Materials and methods.** Glucose homeostasis, intensity of reactive oxygen species production, aconitase and succinate dehydrogenase activities, and concentration of cytochrome respiratory chain in the heart mitochondria were assessed. **Results.** It was established that estrogen deficiency enhances the development of mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes of type 2 diabetic rats, increasing the reactive oxygen species production, and decreasing the aconitase activity. At the same time oral administration of 17β-estradiol preventes mitochondrial dysfunction in heart of ovariectomized diabetic rats, by reducing intensity of oxidative stress and increasing aconitase activity and component content of III and IV complexes in electron transport chain. **Conclusions.** The observed protective effect of exogenous 17β-estradiol on mitochondrial dysfunction of cardiomyocytes in diabetic rats with hypoestrogenia indicates a promising future researchs towards the development of gender-specific prevention and treatment of diabetic cardiovascular complications in women after menopause.

Keywords: type 2 diabetes, mitochondrial dysfunction, estrogens.

Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of the pathogenesis. Literature review

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, V.V. Pushkarev, N.D. Tronko

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

Abstract. The review of the literature analyzes the cellular mechanisms of the pathogenesis of the complication of diabetes mellitus — the accelerated development of atherosclerosis. The mechanisms of metabolic impairment and the genesis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus have been analyzed; the role of intercellular junctions of vascular endothelial cells to support vascular integrity and permeability barrier in norm and pathology has been shown. Data on involvement in the pathogenesis of atherosclerosis on the background of diabetes mellitus of vascular smooth muscle cells, macrophages, platelets and erythrocytes are summarized. The role of the nuclear factor NF-κB — regulator of inflammatory reactions in endothelial cells, vascular smooth muscle cells and macrophages is shown.
Keywords: atherosclerosis, diabetes, endothelium, vascular cells, NF-κB.

Diabetes mellitus (DM) is associated with a risk of developing the different complications, including atherosclerosis (AS) — chronic inflammatory lesion of large- and medium-sized arteries [1]. Patients with DM are characterized by a high level of diseases and a large number of atherosclerotic plaques in the coronary vessels as compared with those without DM. Atherosclerotic plaques mainly consist of modified lipids, infiltrated macrophages (MPs), T-cells and smooth muscle cells (SMC) that are accumulated in the arterial wall. Plaques can significantly narrow or close the artery lumen with the formation of coronary arterial stenosis or occlusion. The plaque destruction with the thrombus formation can lead to the acute coronary syndrome development and to a lethal outcome [2, 3].

Mechanism formatting the atherosclerotic plaque

The endothelial dysfunction (ED) is considered a key event initiating atherogenesis in DM and the increase level of low density lipoprotein (LDL) in plasma associated with it. ED leads to a decrease in the level of nitric oxide (NO) and to the expression of adhesion molecules, mediating the adsorption of monocytes, the production of inflammatory cytokines and increased endothelial permeability. Apolipoprotein B-containing lipoproteins penetrate into the vascular wall by diffusion, resulting in the LDL accumulation, interacting with the extracel-

* 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: pushkarev.vm@gmail.com

© L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, V.V. Pushkarev, N.D. Tronko

VERTE

lular matrix (ECM), retaining LDL in the vascular wall where they can be oxidized with ROS to oxLDL. Then proinflammatory oxLDL lipids can stimulate endothelial cells (EC), strengthening the formation of cell adhesion molecules, chemotactic proteins, growth factors, and suppressing NO production [9]. Monocytes are recruited from the blood into the intima, attracted by chemokines, such as CCL2, which are expressing by the endothelium. In subendothelial space of the intima, they are differentiated into MPs, which then are taken oxLDL in the vascular wall with phagocytosis through the scavenger receptors. This pathway of modified LDL absorption leads to the accumulation of cholesterol droplets in the MP cytoplasm, creating canonical foam cells, typical for early atherosclerotic formations. T-cells, CD4+ Th1-cells in particular, are also mobilized in early foci of vascular lesions and recognize autoantigens, including oxLDL and HSP60. IFNγ, activating MPs, leading to further secretion of cytokines and chemokines is produced by Th1-cells. Continued mobilization of inflammatory cells and the accumulation of modified lipids lead to the formation of necrotic nucleus in the plaque, consisting of dead and dying cells, as well as extracellular cholesterol. As the plaque develops, the SMC are migrated from the median arterial membrane into the intima, where they are divided and secrete ECM, consisting of collagen, elastin, proteoglycans and glycoproteins, which initiates the fibrotic formation covering the inflammatory necrotic nucleus of plaque. Atherosclerotic plaques in DM are characterized by increased calcification, the formation of necrotic nuclei, the presence of receptors for AGE (RAGE), as well as the infiltration MPs and T-cells. There is also an increased number of plaques with ruptures and vascular rearrangements [1]. These features can contribute to the development of more severe AS and increase the frequency of acute side effects in DM.

Cellular mechanisms of atherogenesis

The atherosclerosis development involves the activation, dysfunction and migration of various cells types (including EC, SMC, lymphocytes, monocytes, and MPs) in the arterial intima, leading to a local inflammatory reaction.

Endothelial cells. A great number of regulatory substances such as NO, prostaglandins, angiotensin (AT), endothelin-1 (ET-1) are synthesized by EC, and the formation of adhesion molecules can be stimulated by them for interaction with neutrophils and platelets. Vasodilation and vasoconstriction, hemostasis, inflammation on the vessel surface and within its wall are controlled by these regulators [1, 5]. NO, is an anti-atherogenic agent formed as a result of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, and it is one of the key factors of vasodilation and suppression of platelet aggregation. The EC damage and dysfunction is the key events in AS development. Intact endothelium usually inhibits the inflammation and activation of platelets by reducing the formation of the platelet-leukocyte adhesion molecules and their subsequent migration through the vessel wall, as well as inhibition of SMC vessel proliferation and migration [5]. The EC are particularly sensitive to glucose increase and many effects of DM, including insulin resistance (IR) [1].

Metabolism of endothelial cells. It should be taken into account that the EC population from capillaries, large arteries and veins is very heterogeneous [6]. Therefore, EC may differently react on the growth and migration stimuli, and are also characterized by the activity of the specific gene clusters, depending on the vessel type (arteries and veins, macrovessels and microvessels), anatomical location and environment. Most of the energy is provided by glucose in EC, as opposed to cardiomyocytes, and the fatty acids (FA) generate only 5% of adenosine triphosphate (ATP) total amount [7]. It has been suggested that FA oxidation in EC is primarily directed to the nucleotides synthesis *de novo* for DNA replication and EC proliferation. In most cells using glucose, the initial stage, glycolysis, is occured in the mitochondria, the main path to accumulate ATP [8]. However, the ATP supply in EC is relatively independent on the mitochondria oxidative pathway. Under physiological concentrations, 99% of glucose is metabolized by glycolysis pathway, and only 1% enters the Krebs cycle [9]. The dependence of EC on glycolysis has several advantages [10].

1. The glycolysis enzymes are located in the cytoplasm, in close proximity to the cytoskeleton, that facilitates the immediate ATP delivery for the actin reorganization, providing angiogenesis and vesicular secretion.
2. Use of the glycolytic pathway in EC to generate ATP, excess of oxygen and FA for the nutrition of underlying myocytes. Myocytes have a high oxygen demand, considering that FA oxidative phosphorylation is their main substrate for energy production.

3. Although the mitochondrial oxidative pathway produces more ATP per mole of glucose, a similar ATP amount is formed as a result of a high glycolysis rate.
4. In the glycolysis process, not only energy is generated, but also necessary intermediate products needed for cell growth, migration and angiogenesis.
5. An additional advantage of this adaptation is that EC are protected from ROS generation, which could damage them [10].

Glucose necessary for glycolysis enters the cell by the transporters. GLUT1 is the main isoform of the glucose carriers that are present in EC. This uniporter of the plasma membrane promotes the glucose entry into EC from the luminal side and its output through the abluminal membrane. It is necessary to note the uneven distribution of GLUT1 in favor of the ablaminal side, although not in all types of EC [11]. Such distribution leads to the fact that extrusion occurs faster than glucose uptake in EC of microvessels. And this, in turn, allows EC to direct glucose to adjacent myocytes with high metabolic needs. Then glucose in EC is metabolized by the key glycolysis enzymes to pyruvate, 1% from which is metabolized in the tricarboxylic acid cycle (TCA cycle), and the most part converts to lactate [9]. Thus, oxidative pathways in EC generate a minimum quantity of ATP.

Disorders of EC metabolism in Diabetes Mellitus. As was indicated, glucose enters EC mainly through GLUT1, which is considered an insulin-independent carrier and cells do not respond to glucose in DM by increasing the GLUT1 expression, remaining insensitive to hyperglycemia [7]. This position is in doubt, as EC protect themselves from excess of glucose by decreasing GLUT1 expression. However, if a decrease in the carrier amount on the cavity side can be a favorable response, its decrease on the abluminal side will make it difficult to extrude glucose into the myocytes. And this will lead to an increase in the intracellular glucose concentration, the ROS generation and glycolytic inhibition. New data suggest that EC reduce the GLUT1 expression and glucose uptake under the influence of high glucose concentrations (HG). The decrease of glycolytic flow in DM can by explained by these data, together with the fact of the decreased enzymatic activity in glycolytic processes [10]. Stopping of glycolytic flow means that the intermediate products of glycolysis are accumulated and directed to different metabolic pathways. These include the polyol pathway with the sorbitol and fructose formation, hexosamine biosynthesis pathway, which inhibits angiogenesis, methyl glyoxal pathway, protein kinase C activation, and defects of the mitochondria biogenesis and fragmentation [10]. The end result is excessive production of ROS and active forms of nitrogen, the AGE synthesis — mediators of EC dysfunction [10, 12]. The TXNIP system (thioredoxin-interacting protein) is involved in the mechanisms explaining the change in GLUT1 content under hyperglycemia condition [13]. TXNIP, directly binding to GLUT1, causes its endocytosis and subsequent cleavage in lysosomes (acute effect), in addition to decrease in GLUT1 mRNA level (chronic effect) [13]. The TXNIP level is suppressed in many tumors, as cancer cells require the high expression of GLUT1 to maintain the intense glycolysis. It is known that TXNIP is the product of a special glucose-sensitive gene that is induced in the response to HG or the lowering of insulin level [14]. Whether DM is associated with increased TXNIP expression in EC is not yet clear. According to alternative pathway, TXNIP can reversibly bind to thioredoxin-1 (TRX1), which interaction is weakened by ROS, and allows TXNIP to dissociate from oxidized TRX1 following by GLUT1 downregulation [15]. Probably, TXNIP expression and dissociation from TRX1 are enhanced with HG and ROS generation, which increases its availability for interaction with GLUT1. It is also assumed that the exosomes of myocytes, transporting the glucose transporters and enzymes associated with glycolysis in EC, can modulate the endothelial transport of glucose and metabolism [16]. The question whether this process is suppressed in hyperglycemia, is interested as an additional mechanism explaining the changes in the rate of glucose uptake and metabolism in EC in DM. The increase of FA intake is provoked by limit of the glucose utilization in cardiomyocytes, to ensuring adequate production of energy. For this, FA absorption and oxidation are necessary — processes, which are amplified in myocytes in DM, but still not sufficiently studied in EC [7]. The presence of the reserve oxidation potential and the ability to enhance oxidation in high metabolic need or stress conditions showed in EC culture experiments [9]. Under conditions of glycolytic inhibition in DM, it is assumed that increased FA availability may lead to the addi-

VERTE

tional oxidation of this substrate. A fact confirming that fatty acid oxidation (FAO) is increasing in EC, raises other questions. It is unclear whether this FAO amplification is directed to ATP formation or the nucleotide synthesis and whether the excess of energy production from FA is associated with undesirable effects in EC. It is known that acetyl-CoA, forming in FAO is used for DNA synthesis and cell proliferation, division in EC [17]. ROS forming as a result of FAO will interfere with the transport of glucose and glycolytic enzymes (GAPDH), which can additionally decrease the glycolysis level under HG conditions [18]. The readiness degree of EC to use the FAO excess is also unknown. The number of mitochondria capable to FAO consists only 2-6% of EC volume in comparison with hepatocytes (28%) or cardiomyocytes (32%). Thus, the excess of FA entering EC can be associated with a gradually weakening effect on the oxidation process and, consequently, this substrate will either migrate through EC or be stored as triglycerides (TG). The latter seems particularly important, taking into account the negative consequences, storage of TG in cells other than adipocytes, in addition to the negative consequences of utilizing the excess of FA. The changes in metabolism and the EC function may result not only in their death, but the death and dysfunction of the underlying myocytes [7].

Intercellular junctions of EC. The unique barrier between the vessel lumen and the vascular wall is formed by EC. Different functions are performed by endothelium, including the control of vascular tone and permeability, the regulation of vascular inflammation, the prevention of thrombosis and maintaining vascular integrity [19, 20]. Maintenance of vascular integrity and barrier of permeability is realized through the system of intercellular junctions between EC [21]. Two major subtypes of intercellular contacts — tight junctions (TJ, or Zona occludens) and adhesive junctions (AJ or Zona adherens) are spread in EC [22]. As a rule, TJ are localized in the apical zone of the intercellular gap. They are responsible for the barrier function, control the transport of the dissolved substances between neighboring cells, and regulate the lateral diffusion of proteins in the plasma membrane [20].

Limited vascular permeability is provided by the barrier function of arterial endothelium under physiological conditions. In vascular pathology, such as AS, the proinflammatory signals activate EC, inducing the expression of adhesion molecules and destabilizing the endothelial barrier. This attracts leukocytes, including T-lymphocytes, monocytes / MPs and enhances their junction with the endothelium. Then the leukocytes penetrate through the endothelial layer and infiltrate the arterial intima [20].

Intercellular junctions between ECs are formed by complicated protein complexes containing transmembrane and cytosol proteins that connect the membrane proteins with the intracellular cytoskeleton [22]. In TJ proteins associated with membranes, are presented by claudins, playing a central role in the regulation of endothelial permeability, by occludins, involved in the TJ sealing and barrier functions and junctional adhesion molecules (JAM). AJ contain only one membrane protein — VE-cadherin (CD144), that is involved in the formation of EC intercellular contacts, required for angiogenesis, maintaining the vascular integrity and barrier function [20].

EC, enveloping the vessel lumen represent the border between blood and extravascular tissues. Nevertheless, the endothelial barrier is permeable for various molecules and even cells. Ions and soluble substances can move through the spaces between EC by paracellular or transcellular mechanisms [20]. Leukocytes migrate through the endothelial layer between the cells. Under the physiological and pathological conditions, transendothelial migration of leukocytes is necessary for the formation of immune response, angiogenesis, vascular remodeling and tissue regeneration [21, 23].

Movement of the VE-cadherin-catenin complex leads to weakening of the barrier function in the endothelium under hypoxia/reoxygenation conditions. An increase of endothelial permeability is suppressed with eNOS excess in cultivated EC. In EC cultures, treatment with hydrogen peroxide stimulates the occludin and cadherin loss in intercellular junctions, which indicates the destabilizing role of oxidative stress and ROS-mediated signaling with respect to the vascular integrity. Vascular permeability can also be regulated by extracellular proteases. Thrombin, initiating a blood clotting cascade by the VE-cadherin cleavage, can disrupt the endothelial barrier integrity. In the VE-cadherin, thrombin cleaves ectodomain followed by the protein proteolysis with participation of γ-secretase and metalloprotease ADAM-10 (A disintegrin and metalloproteinase domain 10) [20]. This mechanism facilitates

the T-cells transmigration through the endothelium. Transendothelial migration of neutrophils and monocytes using the activation of Src/ ERK1/2 signal mechanism is mediated by ADAM-15. However, VE-cadherin is not cleaved by this metalloproteinase. In apolipoprotein E deficiency in mice, the genetic silence of ADAM-15 resulted in decrease of the plaque area by 52% and MPs infiltration into lesions foci by 69% [24]. In inflammatory conditions characteristic for DM, the activation and the accumulation of matrix metalloproteinases (MMP) are noted in the EC intercellular contacts, which suggest their possible participation in eliminating the barrier and facilitating the leukocyte migration to the intima. This mechanism, probably, underlies ED and atherogenesis [24]. In human and mouse atherosclerotic lesions, the JAM-A expression is enhanced, that is induced in the EC by pro-inflammatory cytokines. Enhancing of JAM expression stimulates adhesion of EC, attracts cells of the immune system and promotes the invasion of arterial intima by the leukocytes [25], indicating the JAM pro-atherogenic role.

Endothelial progenitor cells (EPCs). EPCs and vascular endothelial growth factor (VEGF), are important components of the vascular response to hypoxia and trauma, which functions are disturbed in DM.

Vascular injuries and tissues ischemia is trigger of EPCs mediated cytokine release from the bone marrow into the circulation, where they contribute to angiogenesis and restoration of injured endothelial sites. The low levels of ECPs, are as a rule associated with more high incidence of cardiovascular disease (CVD) [1]. Tissue ischemia is considered as the most important stimulus of EPCs release and is realized through the activation of hypoxia-inducible pathways, particularly, the expression of HIF-1 factor (hypoxia inducible factor). HIF-1 is a heterodimer composed of two subunits, which dimerizes in the nucleus under hypoxic conditions, and acts as the transcription factor with cofactor p300. Glycolytic metabolite, methylglyoxal, can modify p300, forming AGE, which inhibits HIF-1-mediated gene transactivation. HIF-1 quantity is also decreased with ROS excess and the reduction of NO level. Decrease in the number of EPCs in DM is the result of their reduced mobilization, proliferation and survival, as well as functional disorders [26, 27].

Smooth muscle cells of blood vessels. SMCs are mainly part of the middle shell (tunica media) of blood vessels and are responsible for their contraction and relaxation, changing their diameter and the internal pressure. The vessels, being in systems of high pressure, contain more SMCs than the vessels in the systems of lower pressure. Vascular contractile function is mainly regulated by the sympathetic nervous system. Vegetative function is changed in DM, leading to abnormal vasodilatation and vasoconstriction in response to the local factors. SMCs penetrate the sites of damaged intima from the medial layer and serve as the collagen source to strengthening the atherosclerotic plaques [1].

Migration SMCs from the medial layer into the intima is associated with the ECM accumulation, stabilizing plaque that reduces the risk of its rupture [5]. In persons with DM, the plaques contain fewer SMCs, that increases the likelihood of rupture and thrombosis. In addition, lipid modifications, marked in diabetic patients, such as glycosylated oxLDL, are contributed to SMCs apoptosis [5]. ROS and AGE products are increased in DM, PI-3-kinase is inhibited, PKC and NF-κB are activated that promotes development of atherogenic phenotype in SMCs [5]. These factors increase the SMCs apoptosis, positively regulate the proatherogenic tissue factor (TF) and inhibit the collagen synthesis, stabilizing the plaque [28]. DM is also associated with MMPs increase cleaving collagen, exacerbating the plaque instability. Therefore, DM not only contributes to AS, but also destabilizes the plaque, provoking the thrombus formation [28]. DM also promotes the up-regulation and increase of ET-1 activity, activating receptors on the SMCs, that leads to a vascular tone increase [29]. Hyperactivation of ET receptors can cause the pathological vasoconstriction. ET-1 is also responsible for the increase of salt concentration and retention of water, activating the renin-angiotensin system and causing SMCs hypertrophy. Formation of other vasoactive substances such as prostanoids and ATII, further increasing vasoconstriction [29].

SMCs in the healthy part of the artery are heterogeneous — their phenotype can vary from a contractile to a dedifferentiated. Contractile or differentiated phenotype, is typical for normal SMCs vessels, and has highly organized cytoskeleton, with expressed F-actin filaments supporting the contractile function, a high level of smooth muscle α-actin and heavy chain of smooth muscle myosin and h1-calponin [30]. In CVD, the reorganization of SMCs cytoskeletal leads to the predominance of synthetic phenotype. Synthetic SMCs are characterized by changes in the distribution of organelles,

VERTE

abnormal matrix metabolism, increased proliferation and migration, and expression of specific glycoproteins [31]. Main features of dedifferentiated SMCs are enlarged nuclei, developed Golgi apparatus, and increased number of ribosomes. Changes in SMCs phenotype lead to the activation of receptors, regulating proliferation, migration and survival. Functionally, the dedifferentiation of SMCs changes the ability to divide and migrate due to increased sensitivity to growth factors and mitogens [32]. SMCs of diabetic patients demonstrate a significant increase in the proliferation, adhesion and contact inhibition, associated with the intensification of atheromatous process and restenosis. Intimal hyperplasia is closely linked with synthetic phenotype of SMCs and should be considered in the treatment of AS and restenosis in patients with type 2 DM [33].

HG activates NF-κB that transactivates proinflammatory and proatherosclerotic target genes in SMCs, EC and MPs. Increased activity of NF-κB is also characteristic to SMCs with synthetic phenotype and NF-κB inhibition promotes SMCs apoptosis [31]. NF-κB also regulates proapoptotic reaction of intimal SMC to neurotransmitters such as nerve growth factor [34].

Lipids accumulation additionally stimulates the recruitment of MPs and other inflammatory cells, maintaining condition of vascular inflammation. The latter causes the accumulation of intimal SMCs that exhibit macrophage and increased synthetic activity with deposition of extracellular collagen [31]. Expression in vascular cells Flt-1+ (VEGFR1) and c-Kit+ (mast and stem cells growth factor receptor — SCFR (CD117)) affects the SMC properties. In particular, Flt-1-signaling regulates NF-κB mediated cell survival [35] in accordance with the assumption that SMCs with stem cell phenotype facilitate arterial remodeling [36, 37]. It is supposed that the precursors of blood cells can be involved in plaque stabilization. Circulating and resident cells with the phenotype of stem cells play a different role in the aorta remodeling in patients with type 2 DM [38].

Interferon-regulatory factor 1 (IRF-1) is a molecular mediator of vascular diseases. IRF-1 inhibits the growth of vascular cells in normal glucose concentrations and promotes the SMC division in high ones [39]. It is also shown that the ROS accumulation effects on proliferation activating cyclins/CDK [40]. Hyperglycemia stimulates an increase of intracellular ROS and ERK1/2 activation, mitogen-activated protein kinase, required for SMC growth [41]. HG also stimulates the ECM synthesis and accumulation, that is mediated by the activity of TGF-β and its mediator — connective tissue growth factor (CTGF), controlling vascular fibrosis. HG increases the protein quantity and mRNA of CTGF in SMC, and its inhibition by siRNA suppresses SMC proliferation [42].

AGE accumulation activates NF-κB in many types of cells, in SMCs, in particular. In addition, AGE activate MAPK. The role of AGE and their receptors (RAGE) was studied. RAGE and galectin-3 are connected with the AS progression. SMC proliferation, mediated by galectin-3 and abnormal interaction of AGE-galectin-3, is related to macroangiopathies in patients with type 2 DM [31].

Hyperinsulinemia is an important factor in the plaques formation in patients with type 2 DM. Insulin exerts a mitogenic effect on human aortal SMC, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) activates SMC proliferation through different signaling pathways, including — MAPK that, in turn, enhances the SMC chemotaxis [43]. IGF-1 also affects the SMC survival. IGF-1 with high affinity is binding to IGF-1R receptor, resulting in the activation tyrosine kinase of receptor, inducing a signal mechanisms associated with survival and growth. SMC resistance to insulin in patients with type 2 DM is associated with ATII-mediated vascular disease [44]. Prolonged oxidative stress and the increase in ATII content can result in IR in SMC mediated through ROS activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). IRS-1 phosphorylation reduces the activity of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and inhibits insulin-induced Akt activation [44]. This effect inhibits GLUT4 translocation to the plasma membrane, that reduces the glucose absorption in SMCs. Thus, the insulin-dependent glucose uptake in SMCs is associated with IRS-1/PI3K/Akt cascade, as in other insulin sensitive tissues. ROS formation and ATII production lead to increased SMC proliferation, vascular inflammation and ECM accumulation [31].

Monocytes / MPs. The monocyte activation and their transformation in MPs are key stages of atherosclerotic and inflammatory processes. One of the earliest events in the AS pathogenesis is lipid accumulation in the monocytes by absorption of modified or oxLDL, leading to infiltration of foam cells into the arterial wall. MPs activation

followed by release of smooth muscle regulatory growth factors in diabetic injuries, promotes proliferation of vascular SMC [1, 45]. It is considered that MPs are derived from circulating monocytes have a high degree of heterogeneity. Human monocytes are subdivided into three populations, depending upon the expression of CD14 and CD16 on the cell surface: classical monocytes expressing the high levels of CD14, but not CD16 (CD14++/CD16-), intermediate monocytes, expressing CD14 and CD16 (CD14++/CD16+) and nonclassical monocytes, with very low levels of CD14 and high ones of CD16 (CD14-/CD16+) [46]. These groups have different functions and play both the anti- and proinflammatory roles in various diseases, including AS. CD14++/CD16- and CD14++/CD16+ monocytes remind the subtype of Ly6C+ mouse monocytes, whereas as the CD14+/ CD16++ are close to mouse Ly6C- monocytes. Ly6C+ are inflammatory monocytes and MP precursors, whereas Ly6C- are considered less inflammatory ones [45].

It is known that CC-chemokine ligand 2 (CCL 2), another name — monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and its receptor CCR2 play an important role in the MP recruitment and infiltration [47].

One of the main features of MPs is functional diversity, that allows them to respond differently to environmental signals. Two main MP phenotypes are selected: classically activated (M1) and alternatively activated (M2) [48]. Th1-associated cytokines (IFN-γ), and bacterial endotoxins such as lipopolysaccharide (LPS) polarize MPs to M1 phenotype. Activation of M1 MPs leads to increased bactericidal properties, increased secretion of TNF-α, IFN-γ and inducible nitric oxide synthase (iNOS), that enhances adaptive immunity [49]. M2 MPs are more diverse and induce Th2-dependent cytokines — IL-4 and IL-13. M2 MPs are characterized by expression of arginase-1, CD163, receptor of mannose and anti-inflammatory cytokines such as IL-10 [49]. They play a key role in the immune response to parasites, in allergies, in wound healing, and in tissue remodeling. M2 phenotype of MPs is also induced by glucocorticoid hormones, apoptotic cells and immune complexes [50]. MPs with M1 phenotype are predominated in AS and obesity (inflammatory conditions).

An increase in circulating levels of LDL-cholesterol and subsequent oxLDL accumulation in the subendothelial space causes attraction and retention of monocytes and lymphocytes into the arterial wall. In the intima monocytes are differentiated into MPs, that are captured LDL particles and eventually are transformed into foam cells. Through NF-κB activation these cells secrete inflammatory molecules and factors, contributing to further accumulation of modified LDL, the degradation of extracellular matrix and increased inflammation [51]. The AS progression is associated with apoptosis of resident MPs in lipid nuclei of lesion focus. Clearance of apoptotic cells is accomplished by phagocytes, mostly MPs, that recognize and internalize dead cells in the process of efferocytosis [52]. In initial vascular lesions, phagocytes removed the apoptotic cells, preventing the AS development. In chronic lesions, efferocytosis is not sufficient to utilize all the dead cells and the gradual accumulation of debris, forming a necrotic nuclei, causing further inflammation, necrosis and thrombosis [52]. MPs play a crucial role in maintaining an effective efferocytosis, contributing to the resolution of inflammation and preventing the formation of necrotic nuclei in plaque.

Initially AS was considered as Th1-dependent inflammatory process, but now the concept of resident MP heterogeneity within the lesion focus is extended [51]. It was shown that monocytes and MPs are composed of populations of heterogeneous cell adapting their functional phenotype in response to specific microenvironmental signals. These subtypes of MPs and monocytes can be identified based on the expression of surface markers and chemokine receptors by them [53]. The statement that the resident MPs are not able to division is refuted by proliferating MPs detected in mouse lungs. IL-4 induces the division both resident and infiltrated MPs. Furthermore, MPs in earlier AS foci of mice predominantly originate from involved monocytes, while dividing MPs are predominated in formed plaques and are controlled by microenvironment [54].

The increase in oxLDL quantity is associated with high risk of CVD [55]. On experimental model MPs captured oxLDL through scavenger receptors such as CD36, that induces the IL-1β secretion. OxLDL enhanced the formation of proinflammatory cytokines — IL-6, IL-8 and MCP-1 in human peripheral MPs, derived from monocytes by differentiation involving macrophage colony stimulating factor (M-CSF) [56]. MP polarization from M2 to

VERTE

M1 phenotype was induced by oxLDL [56]. These data show that the uptake of modified LDL by macrophages in the arterial wall is associated with their differentiation into pro-inflammatory phenotype in formation the atherosclerotic lesions. A high level of LDL-cholesterol and low level of HDL-cholesterol in the blood are considered risk factors of AS development. Now, lot of attention is paid not only to the quantitative level of LDL- and HDL-cholesterol, but also the qualitative functioning of these lipoproteins [57]. In addition to the oxLDL effects, the link between HDL dysfunction due to oxidation and CVD is of particular attention [57]. HDL from patients with type 2 DM had shown a high level of inflammatory index, that was assessed by the activity of LDL-induced monocyte chemotaxis in EC monolayer of human aorta. HDL, obtained from patients with CRF, enhance the expression of IL-1β, TNF-α and IL-6 mRNA in the THP-1 cells and can not suppress the MCP-1-induced MP chemotaxis [58]. Thus, HDL with inflammatory properties can accelerate the AS development. HDL in the norm contributes to anti-inflammatory reactions of MPs, while HDL, modified in pathological conditions, can act as proinflammatory factors [59]. HDL from healthy individuals do not affect the monocytes differentiation into M2 MPs, but inhibit the differentiation to M1 phenotype. It is assumed that HDL with impaired function can cause MP polarization from M2 to M1 phenotype [60].

Another important function of HDL of macrophages is the removal of lipids from cells, particularly, cholesterol [61]. This HDL function is the initial step for reverse transport of cholesterol in the liver tissues as well as to maintain the cholesterol homeostasis in various cells and tissues, such as MPs and the arterial wall. This function and cholesterol transport associated with it is disturbed in CVD [62] and can be used to predict the disease development. Decreased SRB1 (scavenger receptor class B member 1- and ABCG 1 (ATP-binding cassette sub-family G member 1- mediated cholesterol transport in HDL was noted in serum of patients with type 2 DM. It is also shown that the level of inflammatory serum amyloid A inversely correlated with the level of flow SRB1-mediated cholesterol [63]. Cholesterol efflux disorder accelerates the transformation of MPs into foam cells in the foci of atherosclerotic lesions.

Platelets. An increase in platelet aggregation in DM occurs because of an increase in systemic production of isoprostanes, including thromboxane A_2 (TxA_2), increased sensitivity to the platelet activating factors (PAF), such as adrenaline and ADP, and also disorders of PGI_2 and NO formations. DM also causes increased expression of glycoproteins on the platelet surface that enhances platelet aggregation and their interactions with fibrin [1]. Hyperglycemia also activates PKC and generates ROS in platelets, leading to their dysfunction. Many of these pathophysiological changes are probably result from metabolic consequences of IR but increased platelet reactivity was detected in patients with type 1 DM, without IR. Consequently, hyperglycemia is responsible for a change in the platelet reaction, probably due to the AGE action on the surface receptors of cells [64].

Defective platelet function can accelerate the AS development, plaque destabilization and promote atherothrombosis [28]. Glucose transport into platelets occurs independently on insulin. HG provokes oxidative stress in platelets, PKC activation, reduced NO production, that contributes to their aggregation. Platelet adhesion is enhanced in patients with DM due to increased expression of P-selectin on the cell surface [65]. Growth of platelet receptor expression such as the glycoprotein Ib (CD42), that binds to the von Willebrand factor, and IIb/IIIa (integrin) receptors required for platelets interaction with fibrin is also revealed in patients with DM. These receptors mediate the adhesion and aggregation of platelets, causing thrombosis. Regulation of calcium concentration in platelets, important to change cell form, the aggregation ability and thromboxane production, that further contributes to AS was also impaired in patients with DM [5, 29].

Prothrombotic state is characteristic to diabetes, can be characterized by the following factors: an increase in blood clotting, impaired fibrinolysis, ED, platelet hyperreactivity [66]. Platelet dysfunction in diabetic patients is caused by hyperglycemia, insulin deficiency and IR [67]. The platelets contain two types of large granules — α-granules and dense granules. *Alpha*-granules are the most common and contain proteins that are necessary for platelet adhesion, while the function of dense granules is associated with attracting additional platelets in places of vascular injury. Compounds that are secreted in activation of platelets such as catecholamines, serotonin, calcium, ADP and ATP are stored in dense granules [68].

Platelet plasma membrane, whose main component is a phospholipid bilayer comprising cholesterol, glycolipids, and glycoproteins, lies below the outer layer. In contrast to erythrocytes, platelets present these molecules on the surface. Phospholipid organization between the inner and outer membrane leaflets is asymmetrical, that is important for the coagulation regulation. The inner plasma membrane leaflet comprises a great number of negatively charged phospholipids, that keep the platelet surface in uncoagulated condition. Phospholipids promote coagulation by stimulating the activation of blood coagulation factor by transition X into Xa and prothrombin into thrombin, the key steps in the coagulation cascade [68]. Other protein components of resting platelets include markers of platelet activation CD36, CD63, CD9 and GLUT-3. It was found that patients with type 2 DM demonstrate the increased expression of CD31, CD36, Cd49b, CD62P and CD63. It was established that an amplification of platelet activation, aggregation and expression of CD63 and CD62, promotes the AS and thrombosis development in diabetic patients. Platelets in patients with DM are characterized by increased adhesiveness and ability to aggregation. With platelet hyperactivity associated a decrease in membrane fluidity, change in metabolism of platelets (disturbance of calcium and magnesium homeostasis), the increase in a amount of glycoprotein receptors and TxA_2, non-enzymatic glycosylation of surface proteins, ROS generation, the decrease in a quantity of antioxidants, prostacyclin and NO [68].

Coagulation cascade includes both thrombogenesis and fibrinolysis. Coagulation proteins play an important role in both processes. Higher levels of circulating tissue factor (TF), factor VII, thrombin, fibrinogen, tPA (tissue plasminogen activator) and PAI-I (plasminogen activator inhibitor-I) are noted in patients with DM [69]. TF initiates the thrombotic process, ending the thrombin formation, that is required to convert fibrinogen into fibrin. Elevated levels of TF are under control of glucose and insulin in DM. Another mechanism for raising the TF level is associated with the formation of AGE and ROS [68]. TF / FVII complex is formed in a case of plaque rupture. With basic platelets stimulation, this complex activates the different coagulation factors, that lead to thrombin formation [69]. FVII level is also increased in patients with DM and the metabolic syndrome [67]. It is shown that the coagulation activity of FVII has been associated with fatal events in the cardiovascular system, and that is more importantly, increased activity of FVII coagulant is directly correlated with HG in the blood [69]. The thrombin formation is intensified in both types of DM [70]. Hyperglycemia results in increased thrombin generation in diabetic patients, and thrombin production is decreased by treatment with hypoglycemic agents, that proves the prothrombotic nature of hyperglycemia. The high thrombin concentration leads to a change in thrombus structure, since it becomes denser and less permeable making thrombus more resistant to lysis [70]. Fibrinogen, the fibrin precursor, is considered an independent risk factor for CVD and is often used as a surrogate marker. High fibrinogen levels have prognostic value in latent myocardial ischemia, particularly in patients with type 2 DM [71]. It is known that fibrin network structure changes in diabetic patients. The study of the glycemic control effect on fibrin networks structure in patients with type 2 DM using the isolated fibrinogen [72] showed: higher level of fibrinogen glycation among patients with DM and a significant decrease after normalizing glucose content; thrombus permeability and the average pore size was increased in diabetic patients and a correlation between permeability and the HbA1c content was observed; construction of turbidity curves to characterize the polymerization kinetics and thrombus structure showed an turbidity increase in a group of diabetic patients; visco-elastic properties were similar in both groups, but the part of nonelastic component in fibrin clots was lower in patients with DM; a lower rate of clot lysis was revealed in subjects with DM [72].

Another factor stimulating TF synthesis in DM, besides insulin and glucose, is glycation of end products and ROS content. Furthermore, increased thrombin production has a direct effect on the thrombus formation, its structure and stability in diabetic patients. The thrombus becomes more dense and resistant to lysis. Link, binding diabetes and prothrombotic condition and inflammation, is the secretion of cytokine IL-6, which stimulates the fibrinogen production in hepatocytes. Increased fibrinogen formation by hepatocytes is also observed in IR [73].

Erythrocytes. Erythrocytes also play a role in blood coagulation, enhancing coagulation and platelet aggregation [74]. In addition, the erythrocytes are contained in the coronary atherosclerotic plaques. They are also involved in the pathogenesis

VERTE

of microvascular complications in DM. Glucose side effects are manifested in the form of erythrocyte membranes remodeling, disorders of oxygen-hemoglobin binding rate, changes in the mechanical characteristics of membranes and the general properties of cells [75]. This is explained by prothrombotic nature of erythrocytes — they increase the blood viscosity and direct the platelets to the vascular wall. Erythrocyte integration into fibrin thrombus influences on its structure and mechanical properties [76]. In patients with DM erythrocytes membrane becomes hard and loses its ability to deform due to the reduction of cholesterol/phospholipids ratio. In this case, the cholesterol amount in the membranes is increased, but the phospholipid concentration is increased four times. The increase of membrane cholesterol contributes to the atherosclerosis plaque instability [68]. Cytoskeletal proteins, in particular, β-spectrin, ankyrin and protein 4.1 (Beatty's protein) are intensively glycosylated. Ion balance disturbances are explained by reduced Na^+/ K^+-ATPase activity, that leads to increase of sodium concentration in serum and inside of erythrocytes and potassium in the blood serum in diabetic patients. The increase of cell sizes and their osmotic fragility is occurred, that contributes to the development of microvascular complications [69]. Elevated levels of fibrinogen and glucagon is common occurrence in uncontrolled DM [77]. Oxidative stress provokes the increase of peroxidation in membrane lipids, which can lead to deviations in their structure and function. Increased levels of malonic dialdehyde (indicator of lipid peroxidation) and decreased levels of glutathione and membrane SH groups are also erythrocytes particularities in DM [68].

Conclusion

Thus, the dysfunction of blood vessel cells in DM is the basis of the AS pathogenesis. First of all it concerns ECs, SMCs and MPs. Hyperglycemia and hyperinsulinemia significantly affect the cell metabolism, provoke an inflammatory process, and disrupt the contractile function of blood vessels and epithelial barrier function, thus accelerating the formation of atherosclerotic plaques (**Fig.**). Understanding the fine mechanisms of cell metabolism disorders and their interactions in DM will help to find new approaches to the prevention and treatment of AS.

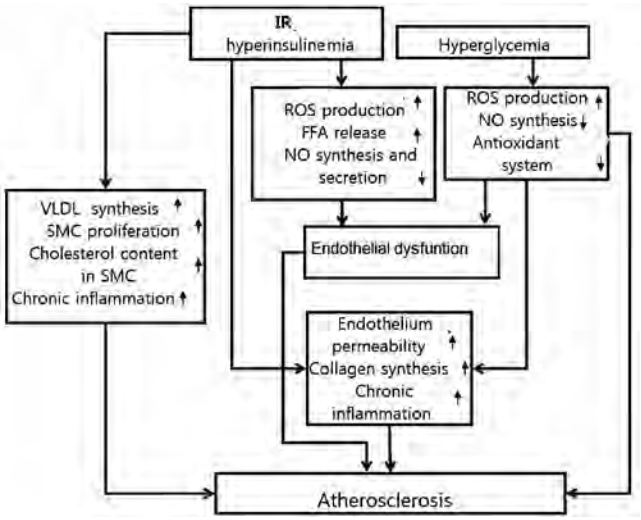

Fig. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the pathogenesis of atherosclerosis. Explanations are in text

Referances

1. Siracuse J.J., Chaikof E.L. In: G.V. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis. Shrikhande G.V. and McKinsey J.F. (eds.). Diabetes and peripheral vascular disease — New-York.: 2012. — 243 p.
2. White G.E., Iqbal A.J., Greaves D.R. CC chemokine receptors and chronic inflammation — therapeutic opportunities and pharmacological challenges // Pharmacol. Rev. — 2013. — Vol. 65, № 1. — P. 47-89.
3. Zhu P., Sun W., Zhang C., Song Z., Lin S. The role of neuropeptide Y in the pathophysiology of atherosclerotic cardiovascular disease // Int. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 220. — P. 235-241.
4. Vanhoutte P.M., Zhao Y., Xu A., Leung S.W.S. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator // Circ. Res. — 2016. — Vol. 119, № 2. — P. 375-396.
5. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. — 2002. — Vol. 287, № 19. — P. 2570-2581.
6. Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity // Cold Spring Harb. Perspect. Med. — 2012. — Vol. 2. — P. a006429.
7. Wan A., Rodrigues B. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in diabetic cardiomyopathy // Cardiovasc. Res. — 2016. — Vol. 111, № 3. — P. 172-183.
8. Lunt S.Y., Vander Heiden M.G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. — 2011. — Vol. 27. — P. 441-464.
9. Verdegem D., Moens S., Stapor P., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: parallels and divergences with cancer cell metabolism // Cancer Metab. — 2014. — Vol. 2. — P. 19.
10. Goveia J., Stapor P., Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease // EMBO Mol. Med. — 2014. — Vol. 6. — P. 1105-1120.
11. Gaudreault N., Scriven D.R., Moore E.D. Characterisation of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 upregulated by long-term hyperglycaemia // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — P. 2081-2092.
12. Eelen G., de Zeeuw P., Simons M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature // Circ. Res. — 2015. — Vol. 116. — P. 1231-1244.
13. Wu N., Zheng B., Shaywitz A., Dagon Y., Tower C., Bellinger G., Shen C.H., Wen J., Asara J., McGraw T.E., Kahn B.B., Cantley L.C. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1 // Mol. Cell. — 2013. — Vol. 49. — P. 1167-1175.
14. Dunn L.L., Simpson P.J., Prosser H.C., Lecce L., Yuen G.S., Buckle A., Sieveking D.P., Vanags L.Z., Lim P.R., Chow R.W., Lam Y.T., Clayton Z., Bao S., Davies M.J., Stadler N., Celermajer D.S., Stock-

er R., Bursill C.A., Cooke J.P., Ng M.K. A critical role for thioredoxin-interacting protein in diabetes-related impairment of angiogenesis // Diabetes. — 2014. — Vol. 63. — P. 675-687.
15. World C., Spindel O.N., Berk B.C. Thioredoxin-interacting protein mediates TRX1 translocation to the plasma membrane in response to tumor necrosis factor-alpha: a key mechanism for vascular endothelial growth factor receptor-2 transactivation by reactive oxygen species // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — Vol. 31. — P. 1890-1897.
16. Garcia N.A., Moncayo-Arlandi J., Sepulveda P., Diez-Juan A. Cardiomyocyte exosomes regulate glycolytic flux in endothelium by direct transfer of GLUT transporters and glycolytic enzymes // Cardiovasc. Res. — 2016. — Vol. 109. — P. 397-408.
17. Schoors S., Bruning U., Missiaen R., Queiroz K.C., Borgers G., Elia I., Zecchin A., Cantelmo A.R., Christen S., Goveia J., Heggermont W., Godde L., Vinckier S., van Veldhoven P.P., Eelen G., Schoonjans L., Gerhardt H., Dewerchin M., Baes M., de Bock K., Ghesquiere B., Lunt S.Y., Fendt S.M., Carmeliet P. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells // Nature. — 2015. — Vol. 520. — P. 192-197.
18. de Zeeuw P., Wong B.W., Carmeliet P. Metabolic adaptations in diabetic endothelial cells // Circ. J. — 2015. — Vol. 79. — P. 934-941.
19. Chavez A., Smith M., Mehta D. New insights into the regulation of vascular permeability // Int. Rev. Cell Mol. Biol. — 2011. — Vol. 290. — P. 205-248.
20. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. Front. Physiol. — 2015. — Vol. 6. — 365. doi: 10.3389/fphys.2015.00365.
21. Vestweber D. Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2012. — Vol. 1257. — P. 184-192.
22. Hirase T., Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2012. — Vol. 302. — P. H499-H505.
23. Vestweber D., Wessel F., Nottebaum A.F. Similarities and differences in the regulation of leukocyte extravasation and vascular permeability // Semin. Immunopathol. — 2014. — Vol. 36. — P. 177-192.
24. Sun C., Wu M.H., Lee E.S., Yuan S.Y. A disintegrin and metalloproteinase 15 contributes to atherosclerosis by mediating endothelial barrier dysfunction via Src family kinase activity // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2012. — Vol. 32. — P. 2444-2451.
25. Garrido-Urbani S., Bradfield P.F., Imhof B.A. Tight junction dynamics: the role of junctional adhesion molecules (JAMs) // Cell Tissue Res. — 2014. — Vol. 355. — P. 701-715.
26. Georgescu A., Alexandru N., Constantinescu A., Titorencu I., Popov D. The promise of EPC-based therapies on vascular dysfunction in diabetes // Eur. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 669(1-3). — P. 1-6.
27. Avogaro A., Albiero M., Menegazzo L., de Kreutzenberg S., Fadini G.P. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34 (Suppl 2). — P. S285-290.
28. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3333-3341.
29. Thiruvoipati T., Kielhorn C.E., Armstrong E.J. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes // World J. Diabetes. — 2015. — Vol. 6, № 7. — P. 961-969.
30. Alexander M.R., Owens G.K. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease // Annu. Rev. Physiol. — 2012. — Vol. 74. — P. 13-40.
31. Casella S., Bielli A., Mauriello A., Orlandi A. Molecular pathways regulating macrovascular pathology and vascular smooth muscle cells phenotype in type 2 diabetes // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16, № 10. — P. 24353-24568.
32. Orlandi A., Calzetta L., Doldo E., Tarquini C., Matera M.G., Passeri D. Brain natriuretic peptide modulates calcium homeostasis and epidermal growth factor receptor gene signalling in asthmatic airways smooth muscle cells // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 31. — P. 51-54.
33. Madi H.A., Riches K., Warburton P., O'Regan D.J., Turner N.A., Porter K.E. Inherent differences in morphology, proliferation, and migration in saphenous vein smooth muscle cells cultured from nondiabetic and type 2 diabetic patients // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2009. — Vol. 297. — P. 1307-1317.
34. Campagnolo L., Costanza G., Francesconi A., Arcuri G., Moscatelli I., Orlandi A. Sortilin expression is essential for pro-nerve growth factor-induced apoptosis of rat vascular smooth muscle cells // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9. — P. e84969.
35. Orlandi A., Ferlosio A., Arcuri G., Scioli M.G., de Falco S., Spagnoli L.G. Flt-1 expression influences apoptotic susceptibility of vascular smooth muscle cells through the NF-κB/IAP-1 pathway // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 85. — P. 214-223.
36. Ferlosio A., Arcuri G., Doldo E., Scioli MG., de Falco S., Spagnoli L.G., Orlandi A. Age-related increase of stem marker expression influences vascular smooth muscle cell properties // Atherosclerosis. — 2012a. — Vol. 224. — P. 51-57.
37. Orlandi A. The contribution of resident vascular stem cells to arterial pathology // J. Stem Cells. — 2015. — Vol. 8. — P. 9-17.
38. Ferlosio A., Orlandi A. Diabetes and aging: A different phenotypic commitment of circulating and resident stem cells? // Acta Diabetol. — 2012b. — Vol. 49. — P. 493-494.
39. Guo M., Mao X., Ji Q., Lang M., Li S., Peng Y., Zhou W., Xiong B., Zeng Q. Inhibition of IFN regulatory factor-1 down-regulate Th1 cell function in patients with acute coronary syndrome // J. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 30. — P. 241-252.
40. Yuan X., Zhang Z., Gong K., Zhao P., Qin J., Liu N. Inhibition of reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinases pathway by pioglitazone attenuates advanced glycation end products-induced proliferation of vascular smooth muscle cells in rats // Biol. Pharm. Bull. — 2011. — Vol. 34. — P. 618-623.
41. Zhang X., Liu L., Chen C., Chi Y. — L., Yang X. — Q., Xu Y., Li X. — T., Guo S. — L., Xiong S. — H., Shen M.R., Sun Y., Zhang C.S., Hu K.M. Interferon regulatory factor-1 together with reactive oxygen species promotes the acceleration of cell cycle progression by up-regulating the cyclin E and CDK2 genes during high glucose-induced proliferation of vascular smooth muscle cells // Cardiovasc. Diabetol. — 2013. — Vol. 12. — P. 147.
42. Ha Y.M., Lee D.H., Kim M., Kang Y.J. High glucose induces connective tissue growth factor expression and extracellular matrix accumulation in rat aorta vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinase ½ // Korean J. Physiol. Pharmacol. — 2013. — Vol. 17. — P. 307-314.
43. Mughal R.S., Scragg J.L., Lister P., Warburton P., Riches K., O'Regan D.J., Ball S.G., Turner N.A., Porter K.E. Cellular mechanisms by which proinsulin C-peptide prevents insulin-induced neointima formation in human saphenous vein // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53. — P. 1761-1771.
44. Taniyama Y., Hitomi H., Shah A., Alexander R.W., Griendling K.K. Mechanisms of reactive oxygen species-dependent downregulation of insulin receptor substrate-1 by angiotensin II // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 1142-1147.
45. Meshkani R., Vakili S. Tissue resident macrophages: Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications // Clin. Chim. Acta. — 2016. — Vol. 462. — P. 77-89.
46. Amir O., Spivak I., Lavi I., Rahat M.A. Changes in the monocytic subsets CD14(dim)CD16(+) and CD14(++)CD16(−) in Chronic systolic heart failure patients // Mediators Inflam. — 2012. — Vol. 2012. — P. 616384.
47. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, № 9. — P. 2992-3002.
48. Patel P.S., Buras E.D., Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance // J. Obes. — 2013. — Vol. 2013. — P. 616193.
49. Anderson E.K., Gutierrez D.A., Hasty A.H. Adipose tissue recruitment of leukocytes // Cur. Opin. Lipidol. — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 172-177.
50. Biswas S.K., Chittezhath M., Shalova I.N., Lim J. — Y. Macrophage polarization and plasticity in health and disease // Immunol. Res. — 2012. — Vol. 53, № 1-3. — P. 11-24.
51. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis // Nat. Rev. Cardiol. — 2015. — Vol. 12. — P. 10-17.
52. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // Cell. — 2011. — Vol. 145. — P. 341-355.
53. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 953-964.
54. Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F., Theurl I., Iwamoto Y., Figueiredo J.L., Gorbatov R., Sukhova G.K., Gerhardt L.M., Smyth D., Zavitz C.C., Shikatani E.A., Parsons M., van Rooijen N., Lin H.Y., Husain M., Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F.K. Lo-

VERTE ▶

cal proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis // Nat. Med. — 2013. — Vol. 19. — P. 1166-1172.
55. Yamamoto S., Narita I., Kotani K. The macrophage and its related cholesterol efflux as a HDL function index in atherosclerosis // Clin. Chim. Acta. — 2016. — Vol. 457. — P. 117-122.
56. van Tits L.J., Stienstra R., van Lent P.L., Netea M.G., Joosten L.A., Stalenhoef A.F. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2 // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 214. — P. 345-349.
57. Honda H., Ueda M., Kojima S., Mashiba S., Michihata T., Takahashi K., Shishido K., Akizawa T. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 220. — P. 493-501.
58. Yamamoto S., Yancey P.G., Ikizler T.A., Jerome W.G., Kaseda R., Cox B., Bian A., Shintani A., Fogo A.B., Linton M.F., Fazio S., Kon V. Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 60. — P. 2372-2379.
59. Namiri-Kalantari R., Gao f., Chattopadhyay A., Wheeler A.A., Navab K.D., Farias-Eisner R., Reddy S.T. The dual nature of HDL: Anti-inflammatory and pro-inflammatory // Biofactors. — 2015. — Vol. 41. — P. 153-159.
60. Lee M.K., Moore X.L., Fu Y., Al-Sharea A., Dragoljevic D., Fernandez-Rojo M.A., Parton R., Sviridov D., Murphy A.J., Chin-Dusting J.P. High-density lipoprotein inhibits human M1 macrophage polarisation through redistribution of caveolin-1 // Br. J. Pharmacol. — 2015. (ePub ahead).
61. Phillips M.C. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 289. — P. 24020-24029.
62. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D., Givens E.G., Ayers C.R., Wedin K.E., Neeland I.J., Yuhanna I.S., Rader D.R., de Lemos J.A., Shaul P.W. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371. — P. 2383-2393.
63. Tsun J.G., Shiu S.W., Wong Y., Yung S., Chan T.M., Tan K.C. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus // Atherosclerosis. — 2013. — Vol. 231. — P. 405-410.
64. Capodanno D., Patel A., Dharmashankar K., Ferreiro J.L., Ueno M., Kodali M., Tomasello S.D., Capranzano P., Seecheran N., Darlington A., Tello-Montoliu A., Desai B., Bass T.A., Angiolillo D.J. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease // Circ. Cardiovasc. Interv. — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 180-187.
65. Armstrong E.J., Rutledge J.C., Rogers J.H. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus // Circulation. — 2013. — Vol. 128. — P. 1675-1685.
66. Thiruvoipati T., Kielhorn C.E., Armstrong E.J. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes // World J. Diabetes. — 2015. — Vol. — 6, № 7. — P. 961-969.
67. van Rooy M.J., Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke // Thromb. Res. — 2015. — Vol. 135, № 3. — P. 434-442.
68. Ferreiro J.L., Gomez-Hospital J.A., Angiolillo D.J. Platelet abnormalities in diabetes mellitus // Diabetes Vasc. Dis. Res. — 2010. — Vol. 7, № 4. — P. 251-259.
69. Soma P., Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol. — 2015. — Vol. 14. — P. 96.
70. Alzahrani S.H., Ajjan R.A. Coagulation and fibrinolysis in diabetes // Diabetes Vasc. Dis. Res. — 2010. — Vol. 7, № 4. — P. 260-273.
71. Boden G., Vaidyula V.R., Homko C., Cheung P., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 11. — P. 4352-4358.
72. Corrado E., Rizzo M., Coppola G., Fattouch K., Novo G., Marturana I., Ferrara F., Novo S. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis // J. Atheroscler. Thromb. — 2010. — Vol. 17, № 1. — P. 1-11.
73. Pieters M., Covic N., van der Westhuizen F.H., Nagaswami C., Baras Y., Toit Loots D. Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes — a purified fibrinogen model // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99, № 4. — P. 691-700.
74. Balasubramaniam K., Viswanathan G.N., Marshall S.M., Zaman A.G. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: a review of antiplatelet therapy // Cardiol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 2012. — P. 909154.
75. Brown G.E., Ritter L.S., McDonagh P.F., Cohen Z. Functional enhancement of platelet activation and aggregation by erythrocytes: role of red cells in thrombosis // Peer J. PrePrints. — 2014. — Vol. 2. — e351v351.
76. Os D. Rheological and electrical behaviour of erythrocytes in patients with diabetes mellitus // Rom. J. Biophys. — 2009. — Vol. 19, № 14. — P. 239-250.
77. Gersh K.C., Nagaswami C., Weisel J.W. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes // Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 102, № 6. — P. 1169-1175.
78. Singh M., Shin S. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: a brief review // Indian J. Exp. Biol. — 2009. — Vol. 47, № 1. — P. 7-15.

(Надійшла до редакції 10.04.2017 р.)

Диабет и атеросклероз. Клеточные механизмы патогенеза. Обзор литературы

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько

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

Резюме. В обзоре литературы анализируются клеточные механизмы патогенеза осложнения сахарного диабета — ускоренного развития атеросклероза. Проанализированы механизмы нарушения метаболизма и возникновения эндотелиальной дисфункции при диабете, показана роль межклеточных соединений эндотелиальных клеток сосудов в поддержке их целостности и барьера проницаемости в норме и патологии. Обобщены данные относительно участия в патогенезе атеросклероза на фоне сахарного диабета гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов, тромбоцитов и эритроцитов. Показана роль ядерного фактора NF-κB — регулятора воспалительных реакций в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и макрофагах.

Ключевые слова: атеросклероз, диабет, эндотелий, клетки сосудов, NF-κB.

Діабет та атеросклероз. Клітинні механізми патогенезу. Огляд літератури

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарьов, В.В. Пушкарьов, М.Д. Тронько

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

Резюме. В огляді літератури аналізуються клітинні механізми патогенезу ускладнення цукрового діабету — прискореного розвитку атеросклерозу. Проаналізовано механізми порушення метаболізму та виникнення ендотеліальної дисфункції на тлі діабету, показано роль міжклітинних сполучень ендотеліальних клітин судин у підтримці їх цілісності та бар'єру проникності в нормі та патології. Узагальнено дані про участь у патогенезі атеросклерозу на тлі цукрового діабету гладеньких м'язів судин, макрофагів, тромбоцитів й еритроцитів. Продемонстровано роль ядерного чинника NF-κB — регулятора запальних реакцій у клітинах ендотелію, гладеньком'язових клітинах судин і макрофагах.

Ключові слова: атеросклероз, діабет, ендотелій, клітини судин, NF-κB.

Питання безпеки біосимілярів аналогів інсулінів: факти та побоювання

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС

Резюме. Технічний прогрес у царині біології та медицини радикально змінив прогноз численних тяжких захворювань і долю пацієнтів, що пов'язано з розробкою та клінічним застосуванням біофармацевтичних препаратів. Сьогодні в цілої низки біологічних агентів закінчується термін молекулярного патенту, що стало ключовим чинником розробки так званих біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів. З огляду на те, що біосинтетичні препарати, що з'являються як біосимілярна заміна, можуть, хоч і незначно, відрізнятися у виробничому процесі (варіації в імуногенності, безпеці та/або ефективності), чітке розуміння клінічних і регуляторних аспектів оригінальних препаратів і біологічних аналогів має надважливе значення. За прогнозами статистиків, частка біосимілярів в об'ємі біофармацевтичного ринку постійно зростатиме і до 2020 р. може досягти 40%, що в грошовому еквіваленті складатиме понад 100 млрд доларів. Серед основних чинників розвитку ринку біосимілярів називають помірну ціну порівняно з такою оригінальних продуктів, широку сферу застосування, збільшення зацікавленості в них держави. У статті наведено дані щодо відмінностей оригінального препарату, генеричного та біосиміляру. Також представлено регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні, гармонізовану наразі з європейським законодавством. Загалом введення біосимілярів у медичну практику дозволить істотно знизити витрати охорони здоров'я та, відповідно, вартість цих ліків для населення. Натомість особливості будови, синтезу та виробництва біофармацевтичних лікарських засобів вимагають ретельного підходу до оцінки їх якості, ефективності та безпеки.

Ключові слова: біологічні агенти, референтні препарати, біосиміляри, біоеквівалентність.

Вісімдесятими роками у світовій клінічній практиці з'явилися біологічні лікарські засоби, що отримали широке застосування в терапії тяжких захворювань: інсуліни, еритропоетин, чинники зсідання крові, гормон росту, гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник, низькомолекулярні гепарини тощо. Усі ці препарати, без яких неможливо уявити сучасну медицину, належать до генерації біофармацевтиків, тобто лікарських засобів, створених за допомогою біотехнологій [10]. Із дев'яностих років XX ст. до сьогодні фармацевтичні біотехнології переживають період бурхливого розвитку, і наразі саме з біофармацевтичними лікарськими препаратами пов'язують прогрес медицини. Широке застосування біологічних агентів значно поліпшило віддалені результа-

* Адреса для листування (Correspondence): Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, вул. Академіка Заболотного, буд. 21, м. Київ, 03680. Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© І.Ю. Головач

VERTE

ти та ефективність лікування пацієнтів. Технічний прогрес у царині біології та медицини радикально змінив прогноз численних тяжких захворювань і долю пацієнтів [13, 15]. Саме на біотехнологічні препарати зараз покладають основні надії як на засоби боротьби з найнебезпечнішими неінфекційними захворюваннями сучасності (рак, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороби накопичення тощо) [2].

Проте в деяких з оригінальних молекул закінчується термін патенту, у зв'язку з чим з'являються нові препарати, створені з метою замінити референтний продукт [16]. Закінчення терміну патентного захисту на численні оригінальні біопрепарати стало ключовим чинником розробки так званих біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів [4]. За прогнозами статистиків, частка біосимілярів в об'ємі біофармацевтичного ринку постійно зростатиме до 2020 р. і може досягти 40%, що в грошовому еквіваленті складатиме понад 100 млрд доларів [24].

Наразі можна виділити дві умовні групи біологічних агентів: оригінальні (референтні) та біосимілярні (біоподібні) препарати [23]. На відміну від генериків, які є точною копією маломолекулярного лікарського препарату, синтезованих хімічним шляхом, зі структурною та терапевтичною ідентичністю референтному продукту, біосиміляри (biosimilars) — це схвалена нова версія біологічних агентів, яка реєструється після закінчення терміну дії патенту [28]. Термін «біосиміляр» походить від англ. biological drug — біологічний препарат і similar — схожий. Вперше термін «біосиміляри» з'явився 2003 року в директиві Європейського союзу, де підкреслювалася важливість відмінностей біосимілярів від генериків [14]. Відповідно до визначення Європейської агенції з лікарських препаратів, біотехнологічний лікарський засіб — це лікарський засіб, відтворений шляхом біотехнологічних процесів із використанням таких технологій: рекомбінантної ДНК, контрольованої експресії генів, моноклональних антитіл [5]. Біосиміляр або «подібний біологічний лікарський продукт» («similar biological medicinal product») — це відтворений за допомогою біотехнологій лікарський засіб, схожий з оригінальним біотехнологічним лікарським засобом і представлений на реєстрацію після закінчення терміну дії патенту оригінального лікарського засобу [6, 8].

Щодо генериків слід зазначити, що за належної якості діючої субстанції, допоміжних речовин і технології виробництва він може бути практично ідентичним оригіналу. Підтвердження біоеквівалентності (схожості фармакокінетичних параметрів оригінального та генеричного препаратів) є достатньою підставою для визнання можливості взаємозаміни препаратів. Відносно біосимілярів ситуація є принципово іншою. Оскільки їх виробництво пов'язано з участю біологічних об'єктів, що мають значну індивідуальність і мінливість, біосиміляри ніколи не можуть бути ідентичними референтному препарату — вони можуть бути лише подібними до нього [6, 9].

Біосиміляри схожі на оригінальні біологічні препарати за такими характеристиками:

- однакова молекула (набір амінокислот, молекулярна маса);
- однакове походження (біотехнологічний процес).

Біосиміляри відрізняються від референтних препаратів таким:

- різні штами живих клітин;
- різні поживні середовища;
- різні технологічні цикли виробництва;
- різні способи очищення «діючої» молекули від компонентів цитоплазми клітини, що виробляє біотехнологічний лікарський препарат [1].

Отже, термінологічно поняття генериків та біосимілярів є чітко розмежованими, це принципово різні класи препаратів через кардинальні відмінності, що існують між звичайними синтетичними та біотехнологічними препаратами. Ці відмінності узагальнено в **табл.**

Біологічні агенти є вельми складними молекулами не лише тому, що поліпептидні ланцюги білків мають бути представленими у вигляді правильної тривимірної структури, яка визначає біологічні функції, а не тільки в послідовності складових амінокислот, але також й тому, що вони часто вимагають додаткових структурних особливостей [15]. Біологічні лікарські засоби отримують із живих клітин або організмів, тому вони складаються з відносно великих і дуже складних молекулярних субстанцій, які складно цілком охарактеризувати

Таблиця. Головні відмінності генериків і біосиміляр

	Генерик	**Біосиміляр**
Характеристика	Порівняно невеликі молекули. Мають чітко встановлену хімічну будову. Стабільні. Структурно-функціональні взаємини чітко визначено.	Великі та складні молекули. Крім первинної, мають вторинну, складну просторову третинну та четвертинну структуру. Нестабільні. Структурно-функціональні взаємини не визначено.
Виробництво	Хімічний синтез. Відновлювані. Містять ідентичну референтному оригінальному препарату активну діючу речовину.	Виробляються за допомогою біотехнологій із використанням живих клітин. Через неможливість чіткого відтворення біосиміляри не можуть бути точною копією оригінального препарату.
Профіль необхідних досліджень	Досить досліджень біоеквівалентності, тобто однаковий фармакокінетичний профіль із таким референтного оригінального препарату.	Необхідно проведення повного циклу передклінічних і клінічних досліджень — перевірки на відповідність референтному оригінальному препарату за ефективністю та безпечністю терапії.
Реєстрація	Застосовується спрощена процедура реєстрації.	Повна процедура реєстрації контролюється EMA (European Medicine Agency) та BLA (Biologic Licensing Application).
Заміщення	Взаємозамінні без шкоди для ефективності лікування та здоров'я пацієнта.	Необхідний чіткий контроль призначення біосимілярів. «Автоматичну» заміну заборонено.

за допомогою доступних сьогодні аналітичних методів [6]. Відтворити точну копію молекули біотехнологічного препарату практично неможливо, оскільки вони представляють собою білки, що мають високу молекулярну масу (у 100-1000 разів вищу, ніж у звичайних хімічних препаратів) і вкрай складну структуру молекули. У процесі формування просторової структури, що відповідає за біологічні властивості, молекула білка суттєво модифікується за рахунок внутрішньомолекулярних зшивок, вирізання частин молекули, приєднання різних хімічних груп. Саме тому навіть очищений оригінальний препарат є неоднорідним і представленим цілою низкою білкових молекул, що незначно різняться [22], а найменші зміни технології синтезу можуть істотно змінити біологічні властивості кінцевого продукту [26]. Отже, оскільки біологічна система, яка застосовується в процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевий продукт процесу, тобто препарат, також буде мати деякий ступінь мінливості (мікрогетерогенності). Це стосується не лише біосимілярів, а й оригінальних біологічних лікарських засобів, різні серії яких можуть відрізнятися одна від одної [6]. Деякі дослідники вважають, що біологічні препарати, вироблені різними роками, є біосимілярами до найпершого виробленого препарату [12]. З огляду на складний процес виробництва сформульовано ключові питання для біосиміляра: чи існують відмінності порівняно з референтним препаратом, і наскільки ці відмінності є клінічно значущими? [4].

Так, ВООЗ визначає біосиміляр як «біотерапевтичний продукт, подібний із точки зору якості, безпеки та ефективності до вже ліцензованого біотерапевтичного продукту» [30]. Послідовності первинних амінокислот у біосимілярі та референтному препараті є однаковими, хоча часто тонкі відмінності в їх складному виробництві означають, що ці продукти не є ідентичними в усіх відношеннях. Насправді мінливість систем живих бактерій, що використовуються для виробництва всіх біологічних препаратів, означає, що немає однакових двох партій одного біологічного продукту (або референтного, або біоподібного) [12]. Щодо референтних препаратів, то мікрогетерогенність різних партій продукту або ж мікрозміни у виробничих процесах є прийнятними, якщо продукт знаходиться в певних межах допуску [21]. Цей принцип також застосовується до розвитку біосимілярів: незначні відмінності в клінічно неактивних компонентах між біоподібним і референтним препаратами вважаються прийнятними, якщо немає клінічно значущих відмінностей між препаратами за безпекою, чистотою та дієвістю [29]. Всеосяжне порівняльне тестування референтного та біоподібного препаратів покликано довести, що будь-які знайдені відмінності не є клінічно значущими. Таке тестування починається

VERTE

з докладного аналітичного порівняння біосимілярного та його референтного препарату за структурою та функціональною/біологічною активністю в передклінічних in vivo дослідженнях. Проте швидкий процес розвитку біосимілярів вимагає меншої кількості клінічних даних, ніж було необхідно для його референтного препарату. Відповідно до керівних вказівок із контролю продуктів і ліків U.S. (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), клінічну ефективність і побічні ефекти біосимілярів, як очікується, буде вивчено для одного із затверджених показань для референтного препарату [17, 29].

Тому основним завданням, що стоїть перед виробниками біосимілярів, є доведення достатньої подібності за ефективністю та безпекою оригінальному лікарському засобу, а також відповідної якості виробничих циклів і самого продукту [27], оскільки існуючі відмінності можуть стати причиною недостатньої ефективності та підвищеної небезпеки біосимілярів.

Інсулін за хімічною структурою є білком, виробляється за допомогою технологій рекомбінантної ДНК і фактично є біологічним агентом [7]. Крім того, інсулін є першим випущеним на світовий фармацевтичний ринок біологічним препаратом, виготовленим методом рекомбінантної ДНК 80-ми роками минулого століття. Більшість аналогів інсуліну є оригінальними препаратами. Складність процесу їх розробки та виробництва зумовлює високу вартість цих лікарських засобів. Стандартний шлях вирішення проблеми доступності сучасних ліків для широких верств населення — заміна оригінальних препаратів на дешеві відтворені копії. Закінчення термінів патентного захисту багатьох аналогів інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, надає фармацевтичним виробникам можливість виводити на ринок біоподібні препарати — біосиміляри [1]. У зв'язку з цим питання про взаємозамінність оригінальних і відтворених аналогів інсуліну набуває особливої актуальності.

Питання, що стосуються аналогів біологічних препаратів (біосимілярів), можна переадресувати до появи копій інсулінових препаратів. Вже закінчився або найближчим часом закінчується патентний захист таких препаратів інсуліну, як аспарт (препарат НовоРапід®, Novo Nordisk), лізпро (препарат Хумалог®, Lilly), гларгін (препарат Лантус, Sanofi). Вже з'явилися відомості про вихід на фармакологічний ринок у країнах зі спрощеною законодавчою базою біосиміляру аналога інсуліну тривалої дії гларгіну (Лантусу) — Базалог (Biocon) [20]. Тому сьогодні проблеми створення та оцінки ефективності біосимілярів є надто актуальними і для аналогів людського інсуліну. На жаль, швидкий вихід на фармацевтичний ринок на початку 2000-х років неоригінальних препаратів рекомбінантного людського інсуліну за відсутності регулюючих правових норм призвів до дискредитації та певних побоювань щодо подальшого впровадження біоподібних препаратів у клінічну практику. Так, у Польщі був виведений на ринок Генсулін, в Індії — Інсуген, Восулін, Біосулін N, Біосулін R і Біосулін 30/70 [25]. Компанія «Marvel» (Індія) 2007 року представила заявки на реєстрацію в Європі трьох біосимілярів людського інсуліну: короткої дії (30%), тривалої дії (70%) і комбінованого інсуліну. Усі заявки відхилено EMA через низку неприпустимих порушень контролю якості, у тому числі недостатніх даних про вміст домішок та імуногенність препаратів. За результатами перевірки реєстраційного досьє виявлено численні порушення вимог до клінічних досліджень (відсутність контролю рівня ендогенного інсуліну), а також значну різницю фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик біосимілярів із такими референтних препаратів [18].

З одного боку, це зумовило побоювання та навіть опір лікарів щодо широкого провадження біоподібних препаратів у клінічну практику [3, 5], призвело до передчасного формування «презумпції винності» біосимілярів [10], з іншого — сприяло розробці правових регулюючих норм в Америці та Європі, забороні використання певних біосимілярів і більш жорсткому контролю виходу нових біоподібних препаратів. EMA розроблено керівництва з проведення передклінічнх і клінічних досліджень, контролю якості, оцінки імуногенності та додатки з питань досліджень для окремих класів біосимілярів, наприклад для інсулінів [19].

Натомість із року в рік проходять клінічні дослідження та активно впроваджуються в клінічну практику новітні біосиміляри. Це стосується, насамперед, ревматології, гематології, онкології, гастроентерології.

Принципи схвалення біосимілярів, встановлені регуляторними органами США і країн ЄС, постійно доопрацьовуються та оновлюються з включенням нових і вдосконалених методів аналізу характеристик препарату, включаючи прогнозування імуногенності. У зв'язку зі збільшенням числа біопрепаратів державні регуляторні органи мають бути готовими до проведення аналітичної та спеціалізованої експертизи біопрепаратів для об'єктивної оцінки їх якості, безпеки та ефективності [8].

Але очевидні перспективи біофармацевтики переважують ризики. 2011 року 62% акціонерних біотехнологічних компаній у США збільшили витрати на дослідження та розвиток (R&D). Одночасно збільшився й обсяг венчурних інвестицій у біотехнологічні компанії — на 22% порівняно з 2010 р. Того ж року венчурні компанії вклали 4,73 млрд доларів у 446 американських біотехнологічних підприємств, що стало найбільшою сумою, інвестованою в цю галузь із 2007 року [11]. Одна з очевидних тенденцій ринку біофармацевтики — це націленість компаній, як генеричних, так і «оригінаторів», на випуск біоаналогів (biosimilars). Сьогодні на брендовані біофармацевтичні препарати (референтні) припадає від 10% до 15% світового фармацевтичного ринку, продажі лише на території США складають приблизно 60 млрд доларів. Причому біосиміляри займають лише невелику частку на світовому біофармацевтичному ринку. У 2016 р., за даними IMS Consulting Group, продажі біосимілярів не перевищили 2% порівняно з оригінальними препаратами, оскільки до цього часу більшість біотехнологічних блокбастерів все ще знаходиться під патентним захистом або в режимі захисту даних. Водночас витрати на розробку біоаналогів, за даними експертів, зросли з 693 млн доларів у 2011 році до 4-6 млрд доларів у 2016 році. У 2016 році частка відтворених біотехнологічних препаратів досягла 2,6% сегмента, при цьому США випередили Європу як основного споживача таких препаратів. Ширші можливості з'явилися після 2016 року: продажі біосимілярів значно збільшилися, і до 2020 року на частку сегмента може припадати вже 10% загального обсягу ринку біопрепаратів. За даними дослідження компанії Frost&Sullivan, у 2017 році обсяг європейського ринку біоаналогів досягне 4 млрд доларів, на тлі патентного обвалу та появи непатентованих аналогів моноклональних антитіл, а також препаратів аналогів інсуліну й інтерферону [11]. Серед основних чинників розвитку ринку біосимілярів називають помірну ціну порівняно з такою оригінальних продуктів, широку сферу застосування, збільшення зацікавленості в них держави.

У нашій країні поняття «біосиміляр» законодавчо закріплено в Наказі МОЗ України від 04.01.2013 р № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деякі з наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів», а також в оновленій версії Наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу».

Наразі регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні гармонізовано з європейським законодавством. У період 2013-2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів щодо всього спектру питань, пов'язаних із фармацевтичною розробкою, визначенням якості та стабільності біотехнологічних продуктів, принципів передклінічного та клінічного вивчення біосимілярів [9].

Проте і зараз перед регуляторними органами у сфері обігу лікарських засобів стоїть серйозне завдання правильної оцінки безпеки та ефективності біосимілярів під час проведення процедури їх державної реєстрації та фармаконагляду. На закінчення хотілося б відзначити, що введення біосимілярів у медичну практику дозволить істотно знизити витрати охорони здоров'я та, відповідно, вартість цих ліків для населення. Натомість особливості будови, синтезу та виробництва біофармацевтичних лікарських засобів вимагають ретельного підходу до оцінки їх якості, ефективності та безпеки.

VERTE

Список використаної літератури

1. Бездетко Н.В. Биосимиляры аналогов инсулина: что необходимо знать клиницисту // Укр. медичний часопис. — 2016. — Т. 1, № 111. — С. 35-41. (Bezdetko N.V. Biosimilars of insulin analogues: what it is necessary to know for the clinician // Ukr. medichniy chasopis. — 2016. — Vol. 1, № 111. — P. 35-41).
2. Ельцова Е.А., Раменская Г.В., смолярчук Е.А., Бушманова А.В. Биосимиляры — препараты будущого // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2015. — № 1. — С. 12-15. (Yel'tsova Ye.A., Ramenskaya G.V., Smolyarchuk Ye.A., Bushmanova A.V. Biosimilars — drugs of the future // Farmakokinetika i farmakodinamika. — 2015. — № 1. — P. 12-15).
3. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны знать о них // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 7. — С. 28-34. (Klimontov V.V., Myakina N.Ye. Biosimilars of insulin analogues: what we need to know about them // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2015. — № 7. — P. 28-34).
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Рекалов Д.Г., Медведчук Г.Я. Биологические агенты: в чем отличия // Украинский ревматологический журнал. — 2013. — Т. 2, № 52. — С. 23-27. (Kovalenko V.N., Bortkevich O.P., Rekalov D.G., Medvedchuk G.Ya. Biological agents: what's the difference // Ukrainskiy revmatologicheskiy zhurnal. — 2013. — T. 2, № 52. — P. 23-27).
5. Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н. Инсулинотерапия: старые и новые проблемы // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 46. — С. 56-60. (Latyshev O.Yu., Samsonova L.N. Insulin therapy: old and new problems // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2014. — № 46. — P. 56-60).
6. Матвєєва О.В., Бліхар В.Є., Яйченя В.П. Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування // Укр. мед. часопис. — 2012. — Т. 1, № 87. — С. 26-30. (Matvyeyeva O.V., Blikhar V.Ye., Yaychenya V.P. Biosymilyary. The issue of security of their application // Ukr. med. chasopys. — 2012. — Vol. 1, № 87. — P. 26-30).
7. Міністерство охорони здоров'я України (2013). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (http://www. dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/4.pdf). (Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrayiny (2013). Nastanova ST-N MOZU42-8.0:2013 «Medicines. Similar biological medicinal agents containing both active substances, proteins derived through biotechnology» (http: //www. dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/4.pdf).
8. Морозов А.М., Ніколаєва В.В., Распутняк С.С., Козлов М.І., Мальцева Я.В. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, що отримані за допомогою біотехнологій: метод. рекомендації. — Київ, МОЗ України. — 2012. — 71 с. (Morozov A.M., Nikolayeva V.V., Rasputnyak S.S., Kozlov M.I., Mal'tseva Ya.V. General principles of preclinical and clinical studies of similar biological medicinal products containing active substances as proteins obtained using biotehnologies: metod. rekomendatsiyi. — Kyyiv, MOZ Ukrayiny. — 2012. — 71 p.).
9. Нестерчук М.М., Баула О.П., Гамазін Ю.О., Дорошук Л.В., Матвєєва О.В. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів: метод. рекомендації. — Київ, МОЗ України, Державний експертний центр. — 2013. — 38 с. (Nesterchuk M.M., Baula O.P., Hamazin Yu.O., Doroshuk L.V., Matvyeyeva O.V. Features of biological / biotechnological products and biosimilars: metod. rekomendatsiyi. — Kyyiv, MOZ Ukrayiny, Derzhavnyy ekspertnyy tsentr. — 2013. — 38 p.).
10. Шестакова М.В., Викулова О.К. Биосимиляры: презумция «виновности» // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 91-99. (Shestakova M.V., Vikulova O.K. Biosimilars: the presumption of «guilt» // Sakharnyy diabet. — 2011. — № 4. — P. 91-99).
11. Широкова И. Биотехнологии на фармрынке // Ремедиум. – 2012. — № 9. — С. 18-25. (Shirokova I. Biotechnology in the pharma market // Remedium. — 2012. — № 9. — P. 18-25).
12. Al-Sabbagh A., Olech E., McClellan J.E., Kirchhoff C.F. Development of biosimilars // Semin Arthritis Rheum. — 2016. — Vol. 45 (Suppl. 5). — P. S11-S18.
13. Ben-Horin S., Vande Casteele N., Schreiber S., Lakatos P.L. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — Vol. 14, № 12. — P. 1685-1696.
14. COMMISSION DIRECTIVE2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community // Official J. Eur. Union. — 2003. — Vol. L159. — P. 46-94. eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ: L:2003:159:0046:0094: en: PDF.
15. Dörner T., Strand V., Castañeda-Hernandez G., Ferraccioli G., Isaacs J.D., Kvien T.K., Martin-Mola E., Mittendorf T., Smolen J.S., Burmester G.R. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72, № 3. — P. 322-328.
16. Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations // Drugs. — 2011. — Vol. 71. — P. 1527-1536.
17. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. October 23, 2014. CHMP/437/04 Rev 1. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed February 28, 2016.
18. European Medicines Agency. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. EMEA, London, 2008. — 24 p.
19. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev., December 2012. RL: http://www.ema. europa.eu/docs/en_GB/document_library / Scientific_guideline /2012/12/ WC500136392.
20. Home P. Biosimilar insulins // Diabetes Voice. — 2011. — Vol. 56, № 2. — P. 40-43.
21. International Conference on Harmonisation. Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process.Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site /ICH _Products /Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf. AccessedApril 4, 2016.
22. Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // Mol. Biotechnol. — 2008. — Vol. 39, № 2. — P. 113-118.
23. McCamish M., Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars // Clin. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 91, № 3. — P. 405-417.
24. McCamish M., Woollett G. World wide experience with biosimilar development // MAbs. — 2011. — Vol. 3, № 2. — P. 209-217.
25. Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A., Bretzel R.G., Kuhlmann M.K. The emergence of biosimilar insulin preparations — a cause for concern? // Diabetes Technol. Ther. — 2012. — Vol. 14, № 11. — P. 989-996.
26. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? // NDT Plus. — 2009. — Vol. 2, Suppl. 1. — P. i27-i36.
27. Schellekens H. How similar do 'biosimilars' need to be? // Nat. Biotechnol. — 2004. — Vol. 22, № 11. — P. 1357-1359.
28. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community coderelating to medicinal products fo rhumanuse // Official J. Eur. Union, 2003. — L159. — P. 46-94 (http: //eur-lex.europa.eu/Lex-UriServ/LexUriServ.do?uri=OJ: L:2003:159:0046:0094).
29. U.S. Food and Drug Administration. Scientific consideration sin demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. April 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM291128.pdf. Accessed February 28, 2016.
30. World Health Organization. Expert CommitteeonBiologicalStandardization: guidelinesonevaluationofsimilarbiotherapeutic products. 2009. Available at: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed February 28, 2016.

(Надійшла до редакції 07.04.2017 р.)

Вопрос безопасности биосимиляров аналогов инсулина: факты и опасения

И.Ю. Головач
Клиническая больница «Феофания» ГУД

Резюме. Технический прогресс в области биологии и медицины радикально изменил прогноз многочисленных тяжелых заболеваний и судьбу пациентов, что связано с разработкой и клиническим применением биофармацевтических препаратов. Сегодня у целого ряда биологических агентов истекает срок молекулярного патента, что стало ключевым фактором разработки так называемых биосимиляров, представляющих собой воспроизведенные версии оригинальных биотехнологических средств. Поскольку биосинтетические препараты, появляющиеся как биосимилярная замена, могут, хоть и незначительно, отличаться в производственном процессе (вариации в иммуногенности, безопасности и/или эффективности), четкое понимание клинических и регуляторных аспектов оригинальных препаратов и биологических аналогов имеет важнейшее значение. По прогнозам статистиков, доля биосимиляров в объеме биофармацевтического рынка будет постоянно расти и к 2020 г. может достичь 40%, что в денежном эквиваленте составит более 100 млрд долларов. Среди факторов развития рынка биосимиляров называют умеренную цену по сравнению с таковой оригинальных продуктов, широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства. В статье приведены отличия оригинального препарата, генерического и биосимиляра. Также представлена регуляторная база регистрации биосимиляров в Украине, гармонизированная сейчас с европейским законодательством. В общем, введение биосимиляров в медицинскую практику позволит существенно снизить затраты здравоохранения и, соответственно, стоимость этих лекарств для населения. Однако особенности строения, синтеза и производства биофармацевтических лекарственных средств требуют тщательного подхода к оценке их качества, эффективности и безопасности.

Ключевые слова: биологические агенты, референтные препараты, биосимиляры, аналоги инсулина, биоэквивалентность.

Matter of safety of insulin biosimilar analogues: facts and fears

I.Yu. Golovach
Clinical hospital «Feofaniya» SA

Abstract. Technical progress in the field of biology and medicine radically changed the forecast of numerous serious diseases and the fate of patients, which is associated with the development and clinical application of biopharmaceutical drugs. Today, the term of a molecular patent is expired in a number of biological agents, that have become a key factor in the development of so-called biosimilars, representing reproduced versions of original biotechnological tools. Since biosynthetic drugs appearing as a biosimilar replacement can, although slightly, differ in the production process (variations in immunogenicity, safety and / or efficacy), a clear understanding of the clinical and regulatory aspects of the original drugs and biological analogues is of the utmost importance. According to the forecasts of statisticians, the share of biosimilars from the volume of the biopharmaceutical market will constantly grow and by 2020 can reach 40%, which in money terms will be more than $100 billion. According to the forecasts of statisticians, the share of biosimilars in the volume of the biopharmaceutical market will constantly grow and by 2015-2020 can reach 40%, which in money terms will be more than $100 billion. Among the factors of the development of biosimilar market is a moderate price compared to that of original products, a wide range of applications, an increase of the state interest. The differences between the original preparation, generic and biosimilar are showed in the article. The regulatory base of biosimilars registration in Ukraine is also presented, which is now harmonized with European legislation.

In general, the introduction of biosimilars into medical practice will significantly reduce the cost for health care, and, consequently, the cost of these medicines for the population. However, the peculiarities of the structure, synthesis and production of biopharmaceutical drugs require a careful approach to assess their quality, efficacy and safety.

Keywords: biological agents, reference preparations, biosimilars, insulin analogues, bioequivalence.

Огляди

Сучасні уявлення про системи сигнальної трансдукції в адренокортикоцитах (огляд літератури та власні дослідження)

О.С. Лукашеня

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

Резюме. В огляді описано біохімічні процеси, пов'язані з трансдукцією сигналу в клітинах кори надниркових залоз. Встановлено роль нових типів протеїнкіназ, ядерних чинників транскрипції в регуляції фундаментальних біологічних процесів. Ланки систем внутрішньоклітинної передачі сигналу можуть розглядатися як можливі ланки патогенезу низки захворювань і як мішені їх терапії.

Ключові слова: кора надниркових залоз, трансдукція сигналу, біохімічні механізми, сигнальні шляхи.

Список скорочень:

AII	– ангіотензин II
АКТГ	– адренокортикотропний гормон
АС	– аденілатциклаза
ДАГ	– діацилгліцерол
міРНК	– мала інтерферуюча РНК
мРНК	– матрична РНК
ПКА	– протеїнкіназа А
ПКС	– протеїнкіназа С
$P450_{scc}$	– цитохром Р450, що відщеплює бічний ланцюг холестерину
$P450_{c21}$	– цитохром Р450, С21-гідроксилюючий
Akt	– протеїнкіназа В, серин-треонінова кіназа
АР-1	– білок-активатор 1 (транскрипційний комплекс)
АТР	– аденозинтрифосфат
cAMP	– циклічний аденозинмонофосфат
с-Мус	– чинник транскрипції, клітинний онкоген мієлоцитоматозу
CRE	– cAMP-залежний елемент
CREB	– (cAMP-response-element-binding) білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент

* 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.С. Лукашеня

CYP – гени ферментів сімейства P-450
ERK1/2– позаклітинні сигнал-регульовані протеїнкінази 1 і 2
EZH2 – метилтрансфераза гістонів
FGF2 – чинник росту фібробластів
Fos – транскрипційний чинник
Gli – транскрипційний чинник
GSK – кіназа глікогенсинтази
IGF-1 – інсуліноподібний чинник росту 1
JAK – протеїнкіназа родини «Janus kinase»
JNK – c-Jun N-кінцева кіназа
Jun – транскрипційний чинник
МАРК – кіназа, що активується мітогенами
MC2R – рецептор адренокортикотропного гормону
p38 – кіназа сімейства MAP-кіназ
Prkar1a – мишача модель, в якій Wnt/β-катенін сигнальний шлях в активному стані
SF-1 – «стероїдогенний чинник 1», білок, що зв'язується з промоторною ділянкою генів стероїдогенних ферментів
Shh – Sonic Hedgehog, сигнальний шлях
SMO – Smoothened, рецептор
StAR – (steroidogenic acute regulatory protein) білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу
STAT – (signal transducer and activator of transcription) сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції
Wnt – клас лігандів, що регулюють ембріональний розвиток
WISP2 – (WNT1 inducible signaling pathway protein 2) WNT1-індуцибельний сигнальний протеїн 2

Вступ

Розшифрування механізмів внутрішньоклітинної сигналізації є пріоритетним напрямом досліджень у багатьох наукових лабораторіях усього світу. Складність і багатоканальність систем перенесення сигналу, наявність у цих системах комплексних трансрегуляторних взаємодій роблять цю проблему однією з найактуальніших в останньому десятиріччі.

Функція кори надниркових залоз регулюється низкою агоністів (первинних месенджерів, що переносять до залози інформацію від інших органів і тканин). Найбільш дослідженими є ефекти адренокортикотропного гормону (АКТГ) та ангіотензину II (AII), які є регуляторами синтезу в корі надниркових залоз глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів відповідно. Завершальним етапом реалізації впливу гормону всередині клітини є процеси фосфорилювання специфічних білків протеїнкіназами та дефосфорилювання фосфатазами. Увагу багатьох дослідників привертає велика низка серин/треонінових і тирозинових протеїнкіназ. У міру поглиблення нашого розуміння деталей такої функціональної організації та переходу на наступний рівень аналізу взаємопов'язаних клітинних функцій повстає надзвичайно важлива проблема виявлення та вивчення властивостей сигнальних мереж у цілому. Узагальненню сучасних поглядів на процеси перенесення регуляторних сигналів у клітинах кори надниркових залоз присвячено даний огляд.

Месенджерний шлях cAMP-залежної протеїнкінази А (ПКА)

Основною роллю cAMP-залежного шляху в регуляції функції кори надниркових залоз є контроль синтезу кортикостероїдів АКТГ [1, 2]. MC2R, рецептор АКТГ, має найбільший рівень експресії в пучковій зоні та набагато нижчий у клубочковій. Серед рецепторів, що сприймають сигнали первинних месенджерів у надниркових залозах, MC2R рецептор є найбільш дослідженим, він належить до сімейства рецепторів із 7 трансмембранними елементами. Молекула MC2R рецептора виявилась найкоротшою з усіх представників групи, вона містить 297 амінокислотних залишків [3].

Активація рецептора АКТГ супроводжується активацією аденілатциклази (АС) за участю G-білків, зокрема G_{sA}-субодиниці, потім зростанням внутрішньоклітинного рівня вторинного месенджера — циклічного аденозинмонофосфату (cAMP). Роль cAMP у здійсненні впливу АКТГ було виявлено невдовзі після відкриття cAMP. Врешті решт така послідовність подій призводить до активації cAMP-залежної ПКА, яка є основним ферментом, що забезпечує регуляцію синтезу кортикостероїдів [1, 2, 4]. ПКА — гетеротетрамер із двома каталітичними субодиницями (C), які мають серин/треонін кіназну активність. Їх асоційовано з двома регуляторними субодиницями (R), що є мішенню cAMP. За відсутності cAMP активність C-субодиниць пригнічено внаслідок взаємодії з R-субодиницями. Зв'язування

VERTE ▶

молекули cAMP із R-субодиницями індукує конформаційні зміни та їх дисоціацію з тетрамеру, що призводить до вивільнення та максимальної активації С-субодиниці. Наразі ідентифіковано 4 типи регуляторних (RIA, RIβ, RIIA, RIIβ) і 3 типи каталітичних субодиниць (CA, Cβ, Cγ). Відповідно I тип ПКА включає RIA або RIβ, тип II — RIIA або RIIβ. Регуляція стероїдогенезу в клітинах клубочкової та пучкової зон здійснюється за участю ПКА типу I, а ізофермент ПКА типу II бере участь у регуляції синтезу альдостерону [5].

У пухлинах кори надниркових залоз різних типів експресія чотирьох субодиниць ПКА (RIA, RIβ, RIIA, RIIβ) суттєво різниться. У пацієнтів з адренокортикальними аденомами спостерігаються мутації гена регуляторної субодиниці RIA ПКА (*PRKAR1A*). Сьогодні відомо вже 120 мутацій гена *PRKAR1A* [6]. Свідченням того, що саме RI відповідає за посилення проліферативних процесів, є встановлений у праці Mantovani G. факт, що RII-селективний аналог cAMP 8-Cl-cAMP у клітинах Y1 дозозалежно індукує апоптоз і знижує проліферацію, RI-селективний аналог cAMP 8-HA-cAMP стимулює клітинну проліферацію [7].

Підтримка концентрації cAMP на належному рівні, достатньому для регуляції внутрішньоклітинних процесів, визначається балансом двох ферментів: АС (які синтезують cAMP) і фосфодіестераз (які розщеплюють 3'-фосфодіефірний зв'язок 3',5'-циклічних монофосфатів).

Наразі відомо дев'ять ізоформ АС. Експресія АС у клубочковій і пучковій зонах кори надниркових залоз майже не різниться, проте є відмінності в субклітинному розподілі ферменту. В адренокортикоцитах АС 1 локалізується на мембранах клітин, АС 2 та АС 3 були присутні як на мембранах, так і в цитозолі, а АС 4 і АС 5/6 — здебільшого в цитозолі [8]. Введення АКТГ викликало активацію синтезу матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) АС 9 в усіх трьох зонах кори надниркових залоз. На думку авторів, АС6 і АС9 відіграють важливу роль у регуляції синтезу кортикостероїдів і мінералокортикоїдів [9].

За даними Cote M., вплив АКТГ в адренокортикоцитах реалізується головним чином за допомогою АС 2/4 і АС5/6 [8]. Ізоформи мають різну чутливість до іонів кальцію та різну локалізацію, що дозволяє чітко відокремити внутрішньоклітинне перенесення сигналів різних агоністів. Важливо підкреслити, що активність АС 2 та АС 4 регулюється βγ-субодиницею гетеротримерного G-білка та протеїнкіназою С (ПКС), що є проявом трансрегуляції з боку іншого месенджерного каскаду. Чим визначається наявність великої кількості АС і яка їх роль у подальшому синтезі cAMP, поки ще невідомо. Натомість можна зробити припущення, що різні АС беруть участь у трансдукції сигналів різних регуляторів адренокортикальної функції [8].

У регуляції рівня cAMP у ході реалізації ефектів АКТГ може брати участь фосфодіестераза 2, що стимулюється циклічним гуанозинмонофосфатом [4]. Саме ця ізоформа фосфодіестерази в кількісному стосунку домінує в корі надниркових залоз людини та мишей, і максимальна її кількість присутня в клубочковій зоні [10]. Фосфодіестераза 8 бере участь у регуляції стероїдогенезу як у надниркових залозах, так і в сім'яниках. Ізоформа 8A регулює продукцію тестостерону, а 8B — модулює базальний синтез кортикостерону [11].

Завершальна стадія АКТГ-залежної стимуляції стероїдогенезу — це активація транскрипції генів стероїдогенних ферментів гідроксилаз ($P450_{scc}$, $P450_{c21}$, $P450_{11\beta}$, $P450_{17A}$ *та* $P450_{aldo}$) [1, 12, 13]. Транскрипція генів, що кодують стероїдогенні ферменти, головним чином регулюється за участю cAMP. Кожен із цих генів має власну унікальну cAMP-залежну, а також cAMP-незалежну системи регуляції експресії, крім того, різні cis-елементи та набори транскрипційних чинників є характерними для відповіді різних генів на cAMP. Зараз ведуться інтенсивні дослідження регуляторних cis-елементів у промоторній 5'-ділянці генів стероїдних гідроксилаз і транскрипційних чинників, що зв'язуються з ними під впливом регуляторів, які залучають cAMP-залежний месенджерний шлях перенесення сигналу.

Ядерні транскрипційні чинники

CREB — білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент (cAMP-response-element-binding). Одним із найважливіших чинників транскрипції, що фосфорилюється ПКА, є CREB. У такий спосіб змінюється експресія cAMP-індуцибельних генів, до яких належать гени ферментів стероїдогенезу. Регуляція адренокортикальної

функції забезпечується здебільшого за рахунок прямого фосфорилювання cAMP-залежною ПКА специфічних білків, що беруть участь у регуляції стероїдогенезу, змінюючи його швидкість. Сімейство cAMP-чутливих ядерних чинників транскрипції CREB складається з великої кількості білків, які кодуються *CREB, CREM* і *ATF* генами [14]. Ці білки розпізнають і зв'язуються з паліндромною послідовністю 5'-TGACGTCA-3' — це невелика ділянка промотора, чутливого до cAMP, що має назву CRE. CREB залучено до cAMP/ПКА-залежної передачі сигналу в адренокортикоцитах, хоча дослідження на CREB-нокаутних мишах показали, що процес може компенсуватись іншими CRE-зв'язуючими білками, такими як CREM й ATF. Оскільки члени CREB безпосередньо індукують транскрипцію гена *StAR*, таким чином вони можуть залучатись до прямої регуляції стероїдогенезу [14, 15]. Цікаво, що в той час, як *CREB* генні продукти, як правило, є позитивними трансактиваторами, CREM здатний як активувати, так і гальмувати CRE-опосередковану транскрипцію.

ПКА, ПКС та інші кінази, які фосфорилюють залишки Ser133 із N-кінця, активують CREB, проте цього недостатньо для повної активації білка. Дійсно, показано, що у трансгенних мишей, які мають не здатну до фосфорилювання мутантну форму CREB (так званий CREB-M1, Ser133Ala), експресія CREB-M1 у клітинах надниркових залоз знижує cAMP-індуковану експресію гена *StAR* [14, 16].

SF-1, стероїдогенний чинник 1. Важливу роль у регуляції експресії генів стероїдогенних ферментів відіграє білок, який має назву «стероїдогенний чинник 1» (SF-1, NR5A1) [17]. Цей чинник є членом надсімейства ядерних рецепторів, який виступає ключовим регулятором розвитку адренокортикальної тканини та стероїдогенезу. Показано, що SF-1 взаємодіє з декількома коактиваторами та корепресорами, які функціонують як ланки зв'язку між чинниками транскрипції та базальною системою транскрипції. cAMP-залежна транскрипція гена *CYP11A1*, що кодує мітохондріальний фермент $P450_{scc}$, відповідальний за перетворення холестеролу на прегненолон, вимагає зв'язування SF-1 у позиціях 40 і 1600. Промоторна ділянка гена рецептора АКТГ містить три сайти зв'язування SF-1 у позиціях 35, 98 і 209 [18]. Аналіз мутацій проксимальної частини промотора стероїдогенних генів та експресія виділених ділянок, що зв'язують SF-1, показали важливість цих ділянок для експресії генів. Ділянка зв'язування SF-1 у позиції 35 нуклеотиду є відповідальною за базальну промоторну активність у гені рецептора АКТГ і не бере участі в регуляції активності гена циклічним AMP. Для реалізації активності SF-1 необхідна присутність ПКА. Відомо, що молекула SF-1 містить послідовність амінокислот, що фосфорилюється cAMP-залежною ПКА. Показано, що до перенесення сигналу АКТГ залучено також ядерну діацилгліцеролкіназу [19]. Припускається, що відбувається кооперування місць, що зв'язують SF-1, і ділянок, чутливих до cAMP (CRE). Описано також й інші білки, транскрипційну активність яких пов'язано з cAMP та активністю ПКА. У клітинах лінії H295R із надниркових залоз людини стимуляція cAMP супроводжується дефосфорилюванням SF-1, що є свідченням важливої ролі фосфатаз у регуляції стероїдогенезу [20]. Встановлено, що активація cAMP фосфатаз фосфотирозину та фосфорильованих серину/треоніну забезпечує підвищення зв'язування низки білкових чинників, зокрема, SF-1 із промоторною ділянкою гена *hCYP17*. Проте в мишей у генах *CYP11* і *CYP21* ділянку CRE не виявлено, хоча транскрипція цих генів стимулюється cAMP. Також показано, що SF-1 і c-Jun діють синергічно, аби активувати транскрипцію *CYP11A1* [21].

AP-1. cAMP-індукований ефект може опосередкуватись також іншим транскрипційним чинником — AP-1. До сімейства транскрипційних чинників AP входять білки-активатори AP-1 та AP-2, які виступають регуляторами проліферації, трансформації та загибелі клітин [22]. AP-1 складається з гомо- і гетеродимерів, утворених між чинниками Jun (C-Jun, JunB, JunD) і Fos (C-Fos, FosB, Fra1, FRA2). Чинники Fos здатні до гетеродимеризації як із Jun-білками, так і з представниками надсімейства CREB/ATF, але вони не здатні утворювати гомодимери, тоді як чинники Jun здатні функціонувати як гомодимери або гетеродимери, зв'язуючись між собою або з чинниками Fos і CREB/ATF [23].

У дослідженнях, проведених на мишах, ідентифіковано висококонсервативний елемент (TGACTGA, у позиції нуклеотидів 81/75).

VERTE

Показано, що Jun і Fos зв'язуються з цим елементом, так званим CRE2/AP-1, таким чином регулюючи транскрипцію гена *Star* [24, 25]. Функціональне порівняння Fos і Jun показало, що c-Jun — найпотужніший член сімейства AP-1, необхідний для трансактивації гена *Star*. Відповідно до цього показано, що лише c-Jun, але не інші представники надсімейства AP-1, відіграє основну роль у регуляції опосередкованої ПКС транскрипції *Star* і стероїдогенезу в клітинах Лейдіга й адренокортикоцитах [24]. Не лише ПКА, а й ПКС фосфорилює кілька серинових і треонінових залишків c-Jun і c-Fos. Зокрема, застосування аналога cAMP або ростових чинників збільшує фосфорилювання серину 63 чинником c-Jun і треоніну 325 чинником c-Fos. Показано, що процеси фосфорилювання пов'язано з транскрипцією гена *Star* і стероїдогенезом у клітинах Лейдіга мишей [24]. Фосфорилювання c-Jun і c-Fos, що впливає на процеси їх димеризації, може змінити їх здатність взаємодіяти з іншими чинниками транскрипції та специфічність зв'язування з ДНК [23]. Це пояснює, чому перехресні реакції між CREB, c-Jun і c-Fos можуть призводити як до посилення, так і до втрати функції трансрегуляторних елементів, які беруть участь у транскрипції гена *Star*.

Білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу StAR

Важливим субстратом протеїнкіназ в усіх стероїдогенних тканинах є білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу — StAR (steroidogenic acute regulatory protein) [26, 27]. Процеси регуляції експресії StAR є як cAMP-, так і ПКС-залежними. StAR відіграє значну роль у регулюванні транспорту холестеролу із зовнішньої до внутрішньої мітохондріальної мембрани, де за участю цитохрому $P450_{scc}$ здійснюється реакція, що лімітує швидкість стероїдогенезу.

StAR контролює надходження холестеролу в мітохондрії клітин, що синтезують стероїдні гормони [27]. Цей процес визначає швидкість подальших реакцій утворення гормонів. мРНК StAR швидко накопичується в клітинах кори надниркових залоз за умов стимуляції стероїдогенезу АКТГ або іншими активаторами [28]. StAR, що синтезується, має молекулярну масу 37 кДа, але швидко перетворюється на білки з масою 32 кДа та 30 кДа. StAR містить три ділянки, які здатні фосфорилюватися протеїнкіназою A / кальмодулінзалежною протеїнкіназою II, та одну ділянку, де можливо фосфорилювання ПКС [26]. Фосфатази можуть змінювати ступінь фосфорильованості StAR вже після його експресії. Роль фосфорилювання StAR у здійсненні біохімічних функцій не досліджено. Натомість встановлено, що активація стероїдогенезу завжди має зв'язок із мітохондріальним фосфопротеїном pp37, який вважається однією з форм StAR. Pp37 фосфорилюється як ПКА, так і ПКС [29]. Очевидно, найбільш доказовою методологією для оцінки ролі процесу фосфорилювання та впливу різних протеїнкіназ є нокаут послідовностей та аналіз біохімічних змін базального та активованого біосинтезу гормонів. Використання cAMP/ПКА чутливих адренокортикальних клітин мишей лінії Y-1 і ПКА-дефіцитних Kin-8 клітин дозволило встановити, що фосфорилювання не сприяє стабільності білка 30 кДа StAR у мітохондріях. Крім того, гальмування протеасоми 26S не блокує фосфорилювання попередника StAR або продукції стероїдів у клітинах Y1 [30].

Отже, опосередкована G-білками активація AC і cAMP-залежної ПКА є важливими ланками месенджерного механізму, що забезпечує трансдукцію сигналів різних агоністів в адренокортикальній тканині. ПКА відіграє суттєву роль у найважливіших етапах стероїдогенезу: активації білка StAR, транспортуванні вільного холестеролу до внутрішньої мітохондріальної мембрани, відщепленні бокового ланцюга холестеролу цитохромом $P450_{scc}$. Розгляд системи cAMP-залежної ПКА не залишає сумнівів, що це не єдиний шлях опосередкування ефектів модуляторів адренокортикальної функції.

Сигнальний каскад протеїнкінази С

Серед регуляторних внутрішньоклітинних систем, що виконують у клітині інтегративні функції, однією з найважливіших є система протеїнкінази С [31-33].

Протеїнкіназу С було вперше знайдено в тканинах головного мозку та охарактеризовано як кіназу, що активується протеолітично. Вона присутня в усіх клітинах. Пізніше було з'ясовано залежність активності ферменту від внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} і роль фосфоліпідних месенджерів у процесах активації ПКС [34]. Сьогодні ПКС справедли-

во вважають інтегральною частиною клітинної сигнальної мережі, для якої встановлюють дедалі більше функцій. Серин-треонінова ПКС відіграє важливу роль у регулюванні фундаментальних клітинних функцій, таких як проліферація, диференціювання, секреція гормонів і нейротрансмітерів, експресія генів [33, 35].

Наразі ідентифіковано 11 ізоформ ПКС ссавців, спільною рисою яких є активація фосфоліпідними месенджерами [32]. Деякі з ізозимів є універсальними та експресуються в усіх клітинах, інші — у більшості тканин, деякі притаманні лише одному певному типу клітин.

Злежної від кофактору, потрібного для активації, та структури білка, відомі форми ПКС поділяють на три підгрупи. Типові ізоформи, або тПКС, до яких належать чотири ферменти: A, b1, b2 та g — вимагають для активації фосфатидилсерину, кальцію та діацилгліцеролу (ДАГ) або форболового ефіру. Пізніше було відкрито нові форми — нПКС (δ, ε, h, σ та θ), що є Ca^{2+}-незалежними та вимагають для активації лише ДАГ або форболового ефіру. Нетипові форми, або аПКС, до яких належать ізоформи ζ та λ, не вимагають жодного з названих кофакторів для досягнення максимальної активності. Класичний механізм активації типових Ca^{2+}-залежних форм ПКС ліпідними месенджерами добре вивчено та описано в літературі [35]. Фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат, який міститься у складі внутрішнього (цитоплазматичного) шару клітинної мембрани, під дією фосфоліпази С гідролізується до ДАГ та інозитол-1,4,5-трифосфату, який викликає вивільнення іонів Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо [36]. Вважають, що зв'язування Ca^{2+} із ПКС підвищує її спорідненість до фосфатидилсерину — звичайного компоненту внутрішньоклітинних ліпідних бішарових мембран, що призводить до зв'язування ферменту з внутрішньоклітинними мембранними структурами. Подальше зв'язування з ДАГ викликає конформаційну зміну каталітичного центру так, що фермент стає активним. У фізіологічних умовах активація ПКС є оборотною, після припинення стимуляції внаслідок зменшення Ca^{2+} відбувається дисоціація комплексу ПКС-фосфатидилсерин.

Одним із важливих наслідків активації принаймні типових форм ПКС є перерозподіл ферменту між клітинними компартментами. Зараз загальновизнаним є положення, що активація тПКС супроводжується транслокацією ферменту з цитозолю до клітинних мембран, що дозволяє оцінювати ступінь активації ферменту [32]. Так, наприклад, у клітинах гіпофіза в спокої 60-80% ПКС розташовується в цитозолі; а через 30 хв. після активації форболовим ефіром 70-90% ферменту виявляються зв'язаними з мембранними фракціями клітин [31]. Визначення активності ПКС у корі надниркових залоз у середовищі зі збільшеною концентрацією іонів калію доводить можливість підвищення активності ПКС у мембранних фракціях у 10-12 разів порівняно з контролем у спокої [37].

Внутрішньоклітинні мембрани — не єдине місце зв'язування активованих ПКС. Показано, що в присутності фосфоліпідів ізозими ПКС можуть зв'язуватися з елементами цитоскелету — актином і міозином [38, 39]. Деякі дослідження доводять можливість транслокації як Ca^{2+}-залежних, так і незалежних ізоформ ПКС, до ядер після впливу форболових ефірів та інших мітогенів [40].

Загалом отримані дані свідчать, що кожна ізоформа ПКС має свій власний просторовий і часовий характер активації та інактивації, що може бути одним із пояснень розмаїття біологічної ролі цих ферментів. Також можна зробити висновок, що принцип реєстрації клітинної компартменталізації ферментів є продуктивним підходом у пошуку специфічних функцій ізозимів ПКС.

Як й інші серинові та треонінові кінази, ПКС каталізує перенесення фосфатної групи з АТР на вільну гідроксильну групу залишку серину або треоніну білка-субстрата. Результатом інтенсивних досліджень стало виявлення понад сотні білків-субстратів ПКС. Клітинні білки, які фосфорилюються внаслідок активації різних ПКС, представляють всі щаблі регуляції клітинного метаболізму: рецептори та адапторні білки, ключові регуляторні ферменти, білки цитоскелету, продукти протоонкогенів, ядерні білки тощо. Таке розмаїття вказує на важливість і багатогранність ролі ПКС у регулюванні всіх клітинних функцій.

Протеїнкіназа С має велике значення для опосередкування функціонального ефекту головних стероїдогенних чинників (АКТГ та АІІ) [2, 41]. Серед цих двох чинників лише дія АІІ на адре-

VERTE

нокортикальні клітини клубочкової зони є класичним прикладом стимуляції швидкого гідролізу фосфатидил-інозитдифосфату фосфоліпазою С із вивільненням ДАГ та 1,4,5-інозитолтрифосфату та, як наслідок, активації ПКС [42]. Хоча передача сигналу від рецептора АКТГ здебільшого опосередковується каскадом cAMP-залежної ПКА, показано, що АКТГ також викликає активацію й транслокацію ПКС із цитозолю до мембран. Активація ПКС у мікросомальній фракції клітин кори надниркових залоз внаслідок дії АКТГ підтверджує участь цієї протеїнкінази в перенесенні регуляторного сигналу кортикотропіну в адренокортикоцитах [2, 41]. Нарешті, ПКС, очевидно, є важливим компонентом ще майже невизначеного механізму трофічного ефекту АКТГ. Як відомо, у короткочасних експериментах із культурою адренокортикальних клітин АКТГ або не впливає на їх ріст, або пригнічує його [43], але введення АКТГ тваринам викликає в хронічних експериментах гіпертрофію надниркових залоз.

У корі надниркових залоз ПКС бере участь у реалізації сигналів інших агоністів. Показано, що внаслідок впливу пролактину відбувається активація ПКС і фосфорилювання білків-субстратів у корі надниркових залоз. Пролактин-залежну активацію ПКС спостерігали також в ізольованих ядрах адренокортикоцитів, що підтверджує дані про існування ядерного пулу ПКС та її активації за окремим механізмом [44]. Швидкість фосфорилювання ядерних білків значно перевищувала швидкість фосфорилювання в інших структурах клітин надниркових залоз. Можливо, ПКС є не єдиною протеїнкіназою, що бере участь у фосфорилюванні білків та активується пролактином в адренокортикоцитах, важливу роль зараз відводяють JAK/STAT кіназам [45].

Показано, що активність ПКС зростає в корі надниркових залоз внаслідок дії естрадіолу [46]. Месенджерна система ПКС відіграє значну роль у проведенні та ампліфікації регуляторного сигналу естрогенів в адренокортикальних клітинах. Можливо, активація цієї месенджерної системи відображає трофічні та проліферативні ефекти гормону — посилення транскрипції та реплікації ДНК, активацію білкового синтезу.

Хоча сьогодні виділено 11 ізоформ ПКС, досі обговорюється, які з них беруть участь у регуляції функції адренокортикоцитів. Надниркові та інші залози, в яких утворюються стероїдні гормони, містять декілька ізоформ ПКС: ПКСА, ПКСε, ПКСδ [47-49]. Важлива роль ПКС у регуляції проліферації тканин обумовила інтерес дослідників до регуляції експресії окремих ізоформ ПКС та активності ПКС у пухлинах надниркових залоз людини та за хвороби Іценка-Кушінга. Аналіз експресії та локалізації типових Ca^{2+}-залежних ізоформ ПКС проведено в нормальній і патологічній тканинах надниркових залоз людини. Встановлено, що основною ізоформою ПКС у цитозольній, мікросомальній та ядерній фракціях кори надниркових залоз людини є Ca^{2+}-фосфоліпідзалежна А-ізоформа [47]. Розподіл ПКСА між цитозольною та мікросомальною фракціями визначається типом тканини: в умовно нормальній тканині фермент рівномірно розподіляється між фракціями, а в пухлинах вміст ПКСА є більшим у мікросомальній фракції порівняно з цитозолем. Рівень ПКСА в ядерній фракції не залежить від типу тканини [47].

Щодо регуляції функції надниркових залоз цілком можливо, що ПКС має вагоме значення в стимуляції стероїдогенезу, крім того, адренокортикоцити є прикладом клітин, яким притаманний принцип надлишку регуляторних механізмів. Тобто зовнішній контроль проліферації клітин та експресії диференційованих функцій можливий лише за умов існування великої, навіть надмірної кількості регуляторів і шляхів перенесення їх сигналів, які можуть бути паралельними, а також взаємодіяти між собою.

Сигнальний каскад протеїнкіназ, що активується мітогенами (МАРК)

Складна мережа месенджерних каскадів в адренокортикоциті має точки входу сигналів різноманітних регуляторів, завдяки чому забезпечується адекватний і гнучкий зовнішній контроль функції та ростових процесів у корі надниркових залоз, отже, вона вимагає великої кількості регуляторів і власне шляхів трансдукції сигналу в клітинах. Якими б важливими не здавалися розглянуті вище шляхи перенесення сигналів із залученням cAMP-залежної ПКА і ПКС для реалізації фізіологічних ефектів в адренокортикальних клітинах, цілком зрозуміло, що існують додаткові механізми, організовані за принципом односпрямованої дії з вищезгаданими каскадами або їх перехресними взаємодіями.

Дуже цікавим додатковим механізмом виявився месенджерний шлях мітоген-активованих протеїнкіназ. До систем трансдукції сигналів у клітині відносять цей каскад протеїнкіназ, що активуються мітогенами, який є інтегральним ядром у механізмах передачі регуляторних сигналів багатьох агоністів. Ці сигнали можуть реалізовуватись у клітині шляхом фосфорилювання численних білків і ферментів, зміни експресії певних генів і, як наслідок, призводити до диференціації та проліферації клітин, апоптозу, малігнізації.

Проліферативні процеси реалізуються в клітинах кори надниркових залоз в першу чергу за рахунок активації ERK1/2 кіназ (p42/44), які належать до сімейства МАРК. Також до сімейства МАР-кіназ відносять JNK і p38 кіназу. Ці серин/треонінові кінази, в свою чергу, є активаторами транскрипційних чинників, які індукують експресію генів ферментів стероїдогенезу.

У піонерських працях Gallo-Payet N. показано, що АКТГ в адренокортикоцитах щурів і бика не призводив до активації ERK1/2, тоді як АІІ виявився ефективним [4]. Проте in vivo АКТГ збільшував вміст ERK1, але не ERK2 в клубочковій зоні [50]. В адренокортикоцитах щурів встановлено збільшення вмісту обох форм ERK під дією кортикотропіну [51]. Дослідження на мутантних формах клітин Y1, отриманих із пухлини надниркових залоз миші, дозволили продемонструвати, що АКТГ індукує швидке зростання рівня ERK1 (p44mapk), але не ERK2 (p42mapk) [52]. Для p38-кінази продемонстровано посилення фосфорилювання, водночас рівень фосфорилювання JNK залишався без змін. Фосфорилювання ERK1/2 було зафіксовано як у цитоплазмі, так і в ядрі [53], форсколін або аналоги cAMP збільшували таке фосфорилювання. На думку авторів, цитоплазматична локалізація ERK1/2 може свідчити про її залучення в процеси клітинного диференціювання, синтез стероїдів, гіпертрофії адренокортикальної тканини.

Знову, вже вкотре, слід підкреслити принцип трансрегуляції: за останніми даними, CREB як основний транскрипційний чинник cAMP-залежного шляху може бути також ефекторною ланкою МАРК-каскаду [54]. Крім cAMP-залежної ПКА, як потенційний месенджер розглядається серин-треонінова ПКС, яка також може виступати трансактиватором МАРК [55].

Перехресну взаємодію кількох агоністів (АКТГ, АІІ, FGF2) і різних шляхів трансдукції сигналу (фосфоінозитидний каскад, cAMP, тирозинкіназний шлях) вперше детально висвітлено в праці французьких вчених [56]. Участь ERK1/2 як ефекторної ланки АІІ шляхом залучення МАРК каскаду показано в праці [57]. У клітинах лінії H295 адренокортикальної карциноми людини АІІ стимулював мітогенез шляхом активації ERK1/2 [58]. Проте в клітинах пучкової зони кори надниркових залоз щурів АІІ індукував фосфорилювання ERK, що призводило до пригнічення клітинної проліферації [57]. АІІ провокує гіпертрофію кори надниркових залоз, стимулює білковий синтез і стероїдогенез із залученням як ERK1/2, так і p38 МАРК, що має наслідком активацію гормон-чутливої ліпази (гідролази ефірів холестеролу) в клубочковій зоні. Ці дані є підтвердженням ролі ERK у регуляції стероїдогенезу, оскільки активація цієї ліпази забезпечує можливість транспорту холестеролу до внутрішньої мембрани мітохондрій [59].

У корі надниркових залоз людини ми показали вплив хлориду літію на процеси стероїдогенезу та вміст ERK1/2. Хлорид літію в концентрації 5 ммоль/л не впливав на інтенсивність синтезу кортикостероїдних гормонів у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини, хоча в концентрації 10 ммоль/л провокував вірогідне підвищення (на 38%) вмісту 11-гідроксикортикостероїдів у середовищі інкубації. Отже, отримані результати свідчать про стимулюючий вплив хлориду літію на процеси стероїдогенезу *in vitro* в позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини.

Для оцінки участі ERK1/2 в опосередкуванні дії іонів літію на адренокортикальну тканину визначали рівень експресії її тотальних форм залежно від концентрації хлориду літію в інкубаційному середовищі. Рівень експресії ERK1/2 в тканині кори надниркових залоз морських свинок починає збільшуватись вже в присутності 5 ммоль/л хлориду літію, а підвищення концентрації до 10 ммоль/л призводить до збільшення її вмісту в 1,9 разу. Ці результати узгоджуються з даними літератури про участь ERK1/2 в регуляції синтезу корти-

VERTE

костероїдних гормонів. Отже, стимуляція синтезу стероїдних гормонів в адренокортикальній тканині літієм може відбуватися шляхом залучення ERK1/2.

Цікаво, що встановлено синергічну дію AII та інсуліну на ERK, Akt сигнальні шляхи та експресію ферментів стероїдогенезу в клітинах H295R. AII збільшував рівень фосфо-ERK у 3 рази, інсулін або інсуліноподібний чинник росту 1 (IGF-1) — в 1,8 та 1,5 разу відповідно. Крім того, AII суттєво стимулював експресію мРНК CYP11B1 і CYP11B2, цей ефект був помітнішим, якщо клітини попередньо інкубували з інсуліном/IGF-1 [60].

Основний шлях активації ERK1/2 починається з рецепторної тирозинкінази, та включає Shc, Grb2, Sos, Ras, Raf, MEK. Проте відома також трансактивація тирозинкіназ у рецепторів, що містять сім трансмембранних елементів (GPCR). Крім того, через GPCR може прямо активуватись ERK1/2 через шляхи, пов'язані з фосфоінозитол-3-кіназним каскадом, ПКС, Rap1B-Raf. Існує припущення, що через GPCR реалізуються постмітотичні ефекти, а через тирозинкіназні рецептори — мітотичні функції [61]. Процеси активації та гальмування ERK1/2 у клітинах кори надниркових залоз схематично представлено на **рисунку**.

Хоча експресія ERK1 та ERK2 притаманна клітинам усіх типів, рівень їх експресії може різнитися. Так, у клітинах мозку людини, а також гемопоетичних клітинах, рівень ERK2 є вищим [68] порівняно з ERK1, тоді як у клітинах слизової оболонки товстої кишки щурів спостерігали протилежну тенденцію [69]. За нашими попередніми даними, рівень ERK1 і ERK2, а також їх співвідношення може залежати не лише від типу клітин, але й від статі тварин. Тому було проведено спробу оцінки рівнів ERK1 і ERK2 у тканині кори надниркових залоз людини.

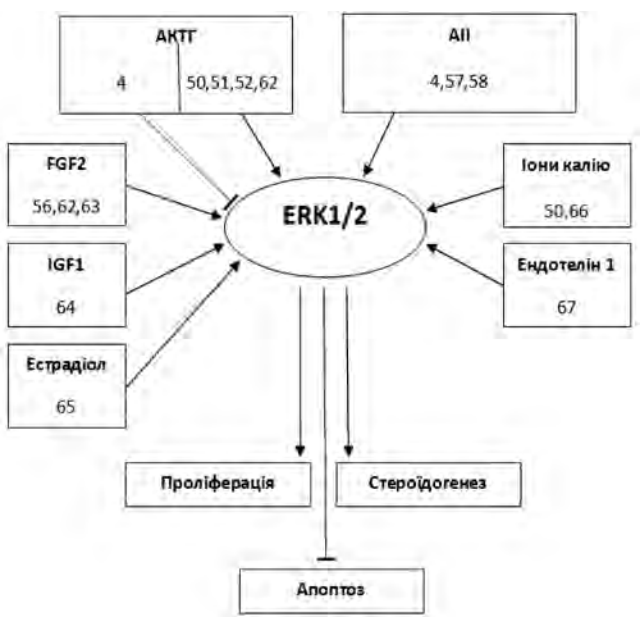

Рис. Фосфорилювання ERK1/2 в адренокортикоцитах: ↓ — позитивний ефект; ⊥ — негативний ефект.

Методом вестерн-блот аналізу вивчали рівень ERK1/2 в позапухлинній тканині кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами. Рівень ERK2 був в 1,5 разу нижчим, аніж вміст ERK1 у тій самій тканині **(табл.)**. Це може свідчити, що ERK1/2 в проліферативних процесах у гормонально неактивних пухлинах людини не відіграє провідної ролі. Також є інші механізми, які сприяють росту таких пухлин, що вимагає глибшого вивчення. Отже, вперше досліджено рівень експресії ERK1 і ERK2 в позапухлинній і пухлинній тканинах кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами.

Таблиця. Рівень експресії ERK1 і ERK2 в позапухлинній і пухлинній тканинах кори надниркових залоз від хворих із гормонально неактивними її пухлинами

Протеїнкіназа	Позапухлинна тканина	Пухлинна тканина
ERK1	0,06 (0,05-0,08)	0,04 (0,03-0,05)
ERK2	0,04* (0,03-0,04)	0,02 (0,01-0,03)

*Примітка: наведені середні арифметичні та межі їх коливань; нормалізацію здійснювали за вмістом β-актину; * — вірогідна різниця за методом Вілкоксона-Манна-Уїтні (p=0,05; n=3).*

Сигнальний шлях Wnt/β-катенін

Сигнальний шлях Wnt/β-катенін бере активну участь у контролі проліферації та диференціюванні клітин, порушення цього шляху було виявлено в багатьох видах раку, зокрема в адренокортикальних карциномах [70-72]. Wnt-шлях активується внаслідок взаємодії лігандів Wnt із рецептором Frizzled і протеїном LRP. Цей білок, крім рецептора та Wnt, зв'язує також аксин, що стабілізує рецепторний комплекс. В адренокортикальних карциномах спостерігається надекспресія гена аксину *AXIN2* [73]. Формування комплексу спричинює пригнічення фосфорилювання β-катеніну за рахунок зниження активності кінази глікогенсинтази 3 (GSK3β).

Мутацію гена *Ctnnb1*, який кодує β-катенін, ідентифіковано в адренокортикальних як аденомах, так і в карциномах [74]. Інактивація GSK3β призводить до стабілізації β-катеніну, після чого він здатен до транслокації до ядра. NH_2-кінцева частина β-катеніну містить 130 амінокислотних залишків, що фосфорилюються GSK3β із наступною протеосомною деградацією.

Кіназа глікогенсинтази є ефекторною ланкою cAMP/ПКА сигнального шляху в стероїдогенних клітинах [75]. Показано, що АКТГ-незалежну адренокортикальну гіперплазію асоційовано з порушеннями cAMP-залежного каскаду, а також із надекспресією генів, які кодують ланки Wnt-шляху, зокрема WNT1-індуцибельний сигнальний протеїн 2 (WISP2) [76]. Оцінка повногеномного транскриптомного профілю пухлин на мишачій моделі *Prkar1a*, в якій специфічна для адренокортикоцитів експресія конститутивно активного β-катеніну індукує гіперплазію та канцерогенез, дозволила ідентифікувати Wnt-шлях перенесення сигналу як основний активатор аномального cAMP-сигнального каскаду [77]. Значне посилення сигнального шляху Wnt знайдено у *Prkar1a*-позитивних саркомах і *Prkar1a*-позитивних гіпофізарних і тиреоїдних пухлинах. Використання миРНК для пригнічення генів *Ctnnd1* і *WNT3* призводило до зниження проліферації клітин PPNAD (primary pigmented nodular adrenocortical disease) людини та *Prkar1a*-позитивних фібробластів ембріонів мишей та арешту клітинного циклу у фазі G_0/G_1 в обох типах клітинних ліній [77].

Після аналізу профілю миРНК вдалося встановити, що визначення миРНК-4a і миРНК-497 може застосовуватись для диференційної діагностики адренокортикальних карцином та аденом (чутливість 100%, специфічність 96%). Ступінь малігнізації тканини характеризує рівень миРНК-503 [78]. Наразі миРНК-449 є єдиною формою, для якої встановлено участь у регуляції Wnt-шляху, зокрема через залучення білка WISP2. Фармакологічне пригнічення ПКА через миРНК-449 призводить до пригнічення WISP2, що свідчить про пряму регуляцію миРНК-449 WISP2 експресії в клітинах PPNAD [79]. Останнім часом показано, що деякі миРНК здатні до регуляції Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt8a і Wnt8b. Їх ідентифіковано в кісткових пухлинах у мишей *Prkar1a* +/- *Prkaca* +/- [80].

В ядрі β-катенін утворює комплекс із чинником транскрипції TCF/LEF, комплекс β-катенін/TCF активує транскрипцію Wnt-чутливих генів, у першу чергу таких, що беруть участь у процесах ембріонального розвитку, диференціювання, клітинної міграції, поділу клітин. Зокрема цей комплекс індукує експресію гена *CDK-8*, який кодує циклін-залежну кіназу CDK, що є основним позитивним регулятором клітинного циклу [81]. Показано також вплив через Wnt-шлях на чинник транскрипції c-Myc, який є активатором транскрипції декількох регуляторних генів, що беруть участь у забезпеченні росту та диференціювання. Для активації c-Myc необхідно його попереднє зв'язування з білком Max. Вивченню функції й особливостей експресії гена *c-Myc* останнім часом приділяється значна увага, оскільки збільшення експресії c-Myc спостерігається в пухлинних новоутвореннях багатьох типів. Для цілої низки злоякісних пухлин інактивація цього гена є необхідною та достатньою умовою зупинки або гальмування росту пухлини [82].

Інгібітори Wnt-сигнального шляху, основними з яких є склеростин і Dkk1 (Dickkopf-related protein-1), здатні зменшувати розміри пухлин різних типів [83]. У мишей продемонстровано активацію Wnt сигналізації, що пов'язана з порушеною регуляцією сигнального шляху cAMP/ПКА [84]. Показано, що мутація гена *GnasR201C* у мишей індукує надекспресію ефекторних генів *Wnt* і *MAPK* сигнальних шляхів, збільшення фосфорилювання ERK і зростання рівня маркера проліферації Ki67 [84].

Сигнальний шлях Wnt і p53/Rb найчастіше ушкоджуються за адренокортикальних карцином. Крім цього, аналіз демонструє також участь месенджерних шляхів ПКА та ПКС [85, 86, 87]. У карциномах надниркових залоз спостерігається надекспресія метилтрансферази гістонів EZH2, що є результатом порушення регуляторного шляху p53/Rb/E2F, який характеризується збільшенням проліферації. Пригнічення EZH2 методом РНК-інтерференції призводить до пригнічення росту клітин та індукції апоптозу в культурі клітин адренокортикального раку людини H295R [88].

Сучасні дані про геномний ландшафт і молекулярні характеристики раку надниркових залоз поліпшують розуміння патогенезу цього захворювання та вказують перспективи його

VERTE

лікування. Зокрема, EZH2 вважається цікавою та перспективною мішенню таргетної терапії адренокортикального раку [88].

Отже, останніми 10-15 роками в наукових публікаціях багатьох авторів важлива роль у диференціюванні клітин кори надниркових залоз, контролі проліферації та прогресії адренокортикальних карцином відводиться сигнальному шляху Wnt/β-катенін.

Сигнальний шлях Shh (Sonic Hedgehog) і його роль у розвитку кори надниркових залоз

Цей сигнальний каскад активно досліджується останніми двома десятиріччями. Показано, що Shh сигнальний шлях відіграє важливу роль у розвитку адренокортикальної тканини гризунів [89, 90, 91], його залучено до онкогенезу деяких типів тканин людини [92, 93], але інформація щодо надниркових залоз людини практично відсутня. Загальні механізми сигнальної трансдукції Shh-шляху є універсальними в усіх хребетних і починаються з рецептора з 7 трансмембранними елементами Smoothened (SMO). Він знаходиться у зв'язку з протеїном Patched (PTCH) у неактивному стані. У присутності сполук, здатних активувати Shh, Patched переходить в активний стан, внаслідок чого SMO виявляє здатність до зв'язування з ядерним транскрипційним чинником Gli. Нещодавно показано, що в адренокортикальних карциномах дорослих пацієнтів має місце високий рівень експресії PTCH1, SMO та Gli3. Навпаки, низький порівняно з нормальною адренокортикальною тканиною рівень експресії мРНК PTCH1, SMO, Gli1 і Gli3 спостерігається в карциномах дітей [94]. *In vitro* циклопамін (який є проапоптичним агентом) викликав зниження експресії мРНК Gli3, SFRP1(secreted frizzled-related protein) і β-катеніну, так само як і зниження виживання клітин [94].

Існують два протилежні погляди на участь Shh-шляху перенесення сигналу в адренокортикальній тканині. Групою King P. показано, що в корі надниркових залоз мишей Shh експресується в недиференційованих клітинах клубочкової зони насамперед у субкапсулярній ділянці кори надниркових залоз [89]. Також показано, що експресію Shh асоційовано в клітинах кори в субкапсулярній ділянці з експресією чинника транскрипції SF-1 [89].

Додаткову інформацію про ці процеси отримано на нокаутних мишах, позбавлених Shh. Незважаючи на зменшення розміру надниркових залоз у Shh-нокаутних мишей, у залозах формувалася належна зональність. Автори дійшли висновку, що Shh не відіграє вирішальної ролі в ініціації диференціювання [95].

Отримані результати показали, що Shh-позитивні, SF-1-позитивні клітини можуть бути клітинами-попередниками для диференціювання клітин кори надниркових залоз. Чинник Gli1 залучено до даун-регуляції системи [89, 90, 95-97]. Експресія Gli1 спостерігається в клітинах надниркових залоз, зокрема в їх капсулі. Проте в цих клітинах не виявлено експресії SF-1.

Важливо визначити точний механізм передачі сигналів Shh до Gli1-позитивних клітин, а також ендокринні або паракринні механізми, які можуть бути залученими до регуляції сигналу Shh у корі надниркових залоз. Логічно припустити, що трансдукція сигналу від Shh-позитивних клітин до Gli1-позитивних індукує диференціювання стовбурових клітин для поповнення пулу клітин-попередників адренокортикоцитів. Для з'ясування механізмів диференціювання адренокортикальних клітин необхідно проведення подальших досліджень, спрямованих на ідентифікацію та характеристику цих клітин надниркових залоз в умовах нормального гомеостазу.

Отже, перелік сигнальних каскадів в адренокортикоцитах дедалі збільшується, кількість публікацій у цьому напрямі постійно зростає. Все вищевикладене дає змогу переконатися, що лише на такому ґрунті (перехресної взаємодії, поліфункціональності, надміру регуляторних систем та агентів) можна зрозуміти роль різних систем трансдукції сигналу в регуляції функції кори надниркових залоз та їх місце в надзвичайно складній, як це стає зрозуміло, системі регуляції адренокортикальної функції.

Список використаної літератури

1. Vinson G.P., Whitehouse B., Hinson J.P. The adrenal cortex. — New Jersey: Prentice Hall Inc., 1992. — 316 p.
2. Gallo-Payet N. 60 years of POMC: adrenal and extra-adrenal functions of ACTH // J. Mol. Endocrinol. — 2016. — Vol. 56, № 4. — P. T135-T156.
3. Cone R.D., Mountjoy K.G., Robbins L.S., Nadeau J.H., Johnson K.R., Roselli-Rehfuss L., Mortrud M.T. Cloning and functional characterization of a family of receptors for the melanotropic peptides // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 680. — P. 342-363.
4. Gallo-Payet N., Cote M., Chorvatova A., Guillon G., Payet M.D. Cyclic AMP-independent effects of ACTH on glomerulosa cells of the rat adrenal cortex // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 69. — P. 335-342.

5. Whitehouse B.J., Abayasekara D.R.E. Roles of type I and type II isoenzymes of cyclic AMP-dependent protein kinase in steroidogenesis in rat adrenal cells // J. Mol. Endocrinol. — 1994. — Vol. 12. — P. 195-202.
6. Yu B., Ragazzon B., Rizk-Rabin M., Bertherat J. Protein kinase A alterations in endocrine tumors // Horm. Metab. Res. — 2012. — Vol. 44, № 10. — P. 741-748.
7. Mantovani G., Lania A.G., Bondioni S., Peverelli E., Pedroni C., Ferrero S., Pellegrini C., Vicentini L., Arnaldi G., Bosari S., Beck-Peccoz P., Spada A. Different expression of protein kinase A (PKA) regulatory subunits in cortisol-secreting adrenocortical tumors: relationship with cell proliferation // Exp. Cell Res. — 2008. — Vol. 314, № 1. — P. 123-130.
8. Cote M., Guillon G., Payet M.D., Gallo-Payet N. Expression and regulation of adenylyl cyclase isoforms in the human adrenal gland // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 9. — P. 4495-4503.
9. Shen T., Suzuki Y., Poyard M., Best-Belpomme M., Defer N., Hanoune J. Localization and differential expression of adenylyl cyclase messenger ribonucleic acids in rat adrenal gland determined by in situ hybridization // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 4591-4598.
10. Szarek E., Stratakis C.A. Phosphodiesterases and adrenal Cushing in mice and humans // Horm. Metab. Res. — 2014. — Vol. 46, № 12. — P. 863-868.
11. Shimizu-Albergine M., Tsai L.C., Patrucco E., Beavo J.A. cAMP-specific phosphodiesterases 8A and 8B, essential regulators of Leydig cell steroidogenesis // Mol. Pharmacol. — 2012. — Vol. 81, № 4. — P. 556-566.
12. LaVoie H.A., King S.R. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: $STARD_1$, $CYP_{11}A_1$ and HSD_3B // Exp. Biol. Med. — 2009. — Vol. 234. — P. 880-907.
13. Ruggiero C., Lalli E. Impact of ACTH signaling on transcriptional regulation of steroidogenic genes // Front Endocrinol. — 2016. — Vol. 7. — P. 24.
14. Manna P.R., Eubank D.W., Lalli E., Sassone-Corsi P., Stocco D.M. Transcriptional regulation of the mouse steroidogenic acute regulatory protein gene by the cAMP response-element binding protein and steroidogenic factor 1 // J. Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 30. — P. 381-397.
15. Clem B.F., Hudson E.A., Clark B.J. Cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate (cAMP) enhances cAMP-responsive element binding (CREB) protein phosphorylation and phospho-CREB interaction with the mouse steroidogenic acute regulatory protein gene promoter // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146. — P. 1348-1356.
16. Struthers R.S., Vale W.W., Arias C., Sawchenko P.E., Montminy M.R. Somatotroph hypoplasia and dwarfism in transgenic mice expressing a nonphosphorylatable CREB mutant // Nature. — 1991. — Vol. 350. — P. 622-654.
17. Buaas F.W., Gardiner J.R., Clayton S., Val P., Swain A. In vivo evidence for the crucial role of SF1 in steroid-producing cells of the testis, ovary and adrenal gland // Development. — 2012. — Vol. 139, № 24. — P. 4561-4570.
18. Naville D., Penhoat A., Durand P., Begeot M. Three steroidogenic factor-1 binding elements are required for constitutive and cAMP-regulated expression of the human adrenocorticotropin receptor gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 255. — P. 28-33.
19. Li D., Urs A.N., Allegood J., Leon A., Merrill A.H. Jr, Sewer M.B. Cyclic AMP-stimulated interaction between steroidogenic factor 1 and diacylglycerol kinase theta facilitates induction of CYP17 // Mol. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 27, № 19. — P. 6669-6685.
20. Hu M.C., Hsu N.C., Pai C.I., Wang C.K., Chung B. Functions of the upstream and proximal steroidogenic factor 1 (SF-1)-binding sites in the CYP11A1 promoter in basal transcription and hormonal response // Mol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15. — P. 812-828.
21. Huang Y., Hu M., Hsu N., Wang C.L., Chung B. Action of hormone responsive sequence in 2.3 kb promoter of CYP11A1 // Mol. Cell. Endocrinol. — 2001. — Vol. 175. — P. 205-210.
22. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death // Nat. Cell Biol. — 2002. — Vol. 4. — P. E131-E136.
23. Hai T., Curran T. Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and ATF/CREB alters DNA binding specificity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 1. — P. 3720-3724.
24. Manna P.R., Stocco D.M. Crosstalk of CREB and Fos/Jun on a single cis-element: transcriptional repression of the steroidogenic acute regulatory protein gene // J. Mol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 39. — P. 261-277.
25. Manna P.R., Stocco D.M. The role of JUN in the regulation of PRKCC-mediated STAR expression and steroidogenesis in mouse Leydig cells // J. Mol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 41. — P. 329-341.
26. Stocco D.M. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis // Annu. Rev. Physiol. — 2001. — Vol. 63. — P. 193-213.
27. Manna P.R., Stocco D.M. Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein expression: functional and physiological consequences // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 93-108.
28. Boyd K.N., Kumar S., O'Buckley T.K., Porcu P., Morrow A.L. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis // J. Neurochem. — 2010. — Vol. 112, № 3. — P. 784-796.
29. Hartigan J.A., Green E.G., Mortensen R.M., Menachery A., Williams G.H., Orme-Johnson N.R. Comparison of protein phosphorylation patterns produced in adrenal cells by activation of cAMP-dependent protein kinase and Ca-dependent protein kinase // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53, № 1-6. — P. 95-101.
30. Clark B.J., Hudson E.A. StAR protein stability in Y1 and Kin-8 mouse adrenocortical cells // Biology. — 2015. — Vol. 4, № 1. — P. 200-215.
31. Liu J. — P. Protein kinase C and its substrates // Mol. Cell. Endocrinol. — 1996. — Vol. 116. — P. 1-29.
32. Hui X., Kaestner L., Lipp P. Differential targeting of cPKC and nPKC decodes and regulates Ca^{2+} and lipid signalling // Biochem. Soc. Trans. — 2014. — Vol. 42, № 6. — P. 1538-1542.
33. Tarafdar A., Michie A.M. Protein kinase C in cellular transformation: a valid target for therapy? // Biochem. Soc. Trans. — 2014. — Vol. 42, № 6. — P. 1556-1562.
34. Takai Y., Kishimoto A., Iwasa Y., Kawahara Y., Mori T., Nishizuka Y. Calcium dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids // J. Biol. Chem. — 1979. — Vol. 254. — P. 3692-3695.
35. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses // FASEB J. — 1995. — Vol. 9. — P. 484-496.
36. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers // Biochem. J. — 1984. — Vol. 220. — P. 345-360.
37. Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Тронько М.Д., Костюченко Н.М., Микоша О.С. Участь фосфоінозитидів, протеїнкіназ С та А у передачі регуляторного сигналу K^+ в адренокортикальних клітинах людини // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 65-71. (Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Tron´ko M.D., Kostiuchenko N.N., Mikosha A.S. The role of phosphoinositides, protein kinase C and protein kinase A in the K^+ regulatory signal transduction in human adrenocortical cells // Ukr. Biochem. J. — 2005. — Vol. 77, № 1. — P. 65-71).
38. Yamada H., Kikuchi T., Masumoto T., Wei F.Y., Abe T., Takeda T., Nishiki T., Tomizawa K., Watanabe M., Matsui H., Takei K. Possible role of cortactin phosphorylation by protein kinase CA in actin-bundle formation at growth cone // Biol. Cell. — 2015. — Vol. 107, № 9. — P. 319-330.
39. Brownlow N., Pike T., Crossland V., Claus J., Parker P. Regulation of the cytokinesis cleavage furrow by PKCε // Biochem. Soc. Trans. — 2014. — Vol. 42, № 6. — P. 1534-1537.
40. Lee Y.Y., Ryu M.S., Kim H.S., Suganuma M., Song K.Y., Lim I.K. Regulations of reversal of senescence by PKC isozymes in response to 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate via nuclear translocation of pErk1/2 // Mol. Cells. — 2016. — Vol. 39, № 3. — P. 266-279.
41. Shimada T., Hirose T., Matsumoto I., Aikawa T. Cross-regulation of cortisol secretion by adrenocorticotropin and platelet-activating factor in perfused guinea pig adrenals // J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 195, № 1. — P. 29-38.
42. Nakano S., Carvallo P., Rocco S., Aguilera G. Role of protein kinase C on the steroidogenic effect of angiotensin II in the rat adrenal glomerulosa cell // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, № 1. — P. 125-133.
43. Arola J., Heikkila P., Voutilainen R., Kahri A.I. Protein kinase C signal transduction pathway in ACTH-induced growth effect of rat adrenocortical cells in primary culture // J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 141. — P. 285-293.
44. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Активация протеинкиназы С в изолированных ядрах коры надпочечников свиней пролактином // Доклады Академии наук. — 1992. — Т. 296, № 1. — С. 198-230. (Sautin Yu.Yu., Tron´ko N.D., Mikosha A.S. Activation of protein kinase C in the isolated nuclei adrenal cortex of pigs by prolactin // Reports of the Academy of Sciences. — 1992. — Vol. 296, № 1. — P. 198-230).

VERTE ▶

45. Yang X., Friedl A. A positive feedback loop between prolactin and STAT5 promotes angiogenesis // Adv. Exp. Med. Biol. — 2015. — Vol. 846. — P. 265-280.
46. Kovzun O.I., Grinchenko E.N., Mikosha A.S. Activation of protein kinase A and protein kinase C by 17β-estradiol in human adrenal cortex in vitro // 5th Parnas Conference Ukr. Biochem. J. — 2005. — Vol. 77, № 2. — P. 121.
47. Микоша А.С., Тронько Н.Д., Старенький Д.В., Рыбаков С.И. Изоформы протеинкиназы С и их распределение в коре и опухолях надпочечных желез человека // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2001. — Т. 132, № 9. — С. 268-271. (Mikosha A.S., Tron´ko N.D., Staren´kii D.V., Rybakov S.I. Isoforms of protein kinase C and their distribution in human adrenal cortex and tumors // Bull. Exp. Biol. Med. — 2001. — Vol. 132, № 9. — P. 268-271).
48. Ковзун О.І. Загальна активність протеїнкінази С та розподіл її А-ізоформи у пухлинах надниркових залоз людини // Доповіді НАН України. — 2005. — № 10. — С. 166-170. (Kovzun O.I. Total activity of protein kinase C and distribution of its A-isoform in human adrenal tumors // Reports of NAS of Ukraine. — 2005. — № 10. — P. 166-170).
49. Chang H.W., Wu V.C., Huang C.Y., Huang H.Y., Chen Y.M., Chu T.S., Wu K.D., Hsieh B.S. D4 dopamine receptor enhances angiotensin II-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 294, № 3. — P. E622-E629.
50. McNeill H., Whitworth E., Vinson G.P., Hinson J.P. Distribution of extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 in the rat adrenal and their activation by angiotensin II // J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 187. — P. 149-157.
51. Ковзун О.І. Участь протеїнкіназ, що активуються мітогенами, і фактора транскрипції АР-1 в перенесенні регуляторного сигналу кортикотропіну в адренокортикоцитах щурів // Доповіді НАН України. — 2007. — № 7. — С. 186-191. (Kovzun O.I. Involvement of mitogen-activated protein kinases and transcriptional factor AP-1 in corticotrophin signal transduction in rats adrenocorticocytes // Reports of NAS of Ukraine. — 2007. — № 7. — P. 186-191).
52. Le T., Schimmer B.P. The regulation of MAPKs in Y1 mouse adrenocortical tumor cells // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 4282-4287.
53. Roy S., Pinard S., Chouinard L., Gallo-Payet N. Adrenocorticotropin (ACTH) effects on MAPK phosphorylation in human fasciculata cells and in embryonic kidney 293 cells expressing human melanocortin 2 receptor (MC2R) and MC2R accessory protein (MRAP)beta // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 336, № 1-2. — P. 31-40.
54. Cammarota M., Bevilaqua L.R., Dunkley P.R., Rostas J.A. Angiotensin II promotes the phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein (CREB) at Ser133 through an ERK1/2-dependent mechanism // J. Neurochem. — 2001. — Vol. 79, № 6. — P. 1122-1128.
55. Chauvin L., Goupille C., Blanc C., Pinault M., Domingo I., Guimaraes C., Bougnoux P., Chevalier S., Mahéo K. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids increase the efficacy of docetaxel in mammary cancer cells by downregulating Akt and PKCε/δ-induced ERK pathways // Biochim. Biophys. Acta. — 2016. — Vol. 1861, № 4. — P. 380-390.
56. Chabre O., Cornillon F., Bottari S.P., Chambaz E.M., Vilgrain I. Hormonal regulation of mitogen-activated protein kinase activity in bovine adrenocortical cells: cross-talk between phosphoinositides, adenosine 3',5'-monophosphate, and tyrosine kinase receptor pathways // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, № 3. — P. 956-964.
57. Otis M., Gallo-Payet N. Role of MAPKs in angiotensin II-induced steroidogenesis in rat glomerulosa cells // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007. — Vol. 265-266. — P. 126-130.
58. Watanabe G., Lee R.J., Albanese C., Rainey W.E., Batlle D., Pestell R.G. Angiotensin II activation of cyclin D1-dependent kinase activity // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271, № 37. — P. 22570-22577.
59. Cherradi N., Pardo B., Greenberg A.S., Kraemer F.B., Capponi A.M. Angiotensin II activates cholesterol ester hydrolase in bovine adrenal glomerulosa cells through phosphorylation mediated by p42/p44 mitogen-activated protein kinase // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, № 11. — P. 4905-4915.
60. Tong A.L., Wang F., Cui Y.Y., Li C.Y., Li Y.X. Interaction between angiotensin II and insulin/IGF-1 exerted a synergistic stimulatory effect on ERK1/2 activation in adrenocortical carcinoma H295R cells // Int. J. Endocrinol. — 2016. — Vol. 2016, doi: 10.1155/2016/3403292.
61. Rozengurt E. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors // J. Cell. Physiol. — 2007. — Vol. 213, № 3. — P. 589-602.
62. Rocha K.M., Forti F.L., Lepique A.P., Armelin H.A. Deconstructing the molecular mechanisms of cell cycle control in a mouse adrenocortical cell line: roles of ACTH // Microsc. Res. Tech. — 2003. — Vol. 61, № 3. — P. 268-274.
63. Forti F.L., Costa E.T., Rocha K.M., Moraes M.S., Armelin H.A. c-Ki-ras oncogene amplification and FGF2 signaling pathways in the mouse Y1 adrenocortical cell line // An. Acad. Bras. Cienc. — 2006. — Vol. 78, № 2. — P. 231-239.
64. Beuschlein F., Jakoby J., Mentz S., Zambetti G., Jung S., Reincke M., Süss R., Hantel C. IGF1-R inhibition and liposomal doxorubicin: Progress in preclinical evaluation for the treatment of adrenocortical carcinoma // Mol. Cell. Endocrinol. — 2016. — Vol. 428. — P. 82-88.
65. Ковзун О.І. Залучення протеїнкіназ, активованих мітогенами, і транскрипційного чинника c-Fos до трансдукції регуляторного сигналу естрадіолу в адренокортикоцитах щурів // Фізіол. журн. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 46-51. (Kovzun O.I. The involvement of mitogen-activated protein kinases and the transcription factor c-Fos in estradiol regulatory signal transduction in rats adrenocorticocytes // Fiziol Zh. — 2007. — Vol. 53, № 6. — P. 46-51).
66. McNeill H., Vinson G.P. Regulation of MAPK activity in response to dietary sodium in the rat adrenal gland // Endocr. Res. — 2000. — Vol. 26, № 4. — P. 879-883.
67. Mazzocchi G., Rossi G.P., Malendowicz L.K., Champion H.C., Nuss dorfer G.G. Endothelin-1[1-31], acting as an ETA-receptor selective agonist, stimulates proliferation of cultured rat zona glomerulosa cells // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 487, № 2. — P. 194-198.
68. Vantaggiato C., Formentini I., Bondanza A., Bonini C., Naldini L., Brambilla R. ERK1 and ERK2 mitogen-activated protein kinases affect Ras-dependent cell signaling differentially // J. Biol. — 2006. — Vol. 5, article 14.
69. Афіцька К., Кухарський В., Толстанова Г. Активація ERK1/2 та p-38 MAP-кіназних шляхів у товстій кишці щурів за дії стресу // Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Серія «Біологія». — 2012. — Т. 61. — С. 37-39.
70. Leal L.F., Mermejo L.M., Ramalho L.Z., Martinelli C.E. Jr, Yunes J.A., Seidinger A.L., Mastellaro M.J., Cardinalli I.A., Brandalise S.R., Moreira A.C., Tone L.G., Scrideli C.A., Castro M., Antonini S.R. Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 10. — P. 3106-3114.
71. Drelon C., Berthon A., Mathieu M., Martinez A., Val P. Adrenal cortex tissue homeostasis and zonation: A WNT perspective // Mol. Cell. Endocrinol. — 2015. — Vol. 408. — P. 156-164.
72. Duchartre Y., Kim Y.M., Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2016. — Vol. 99. — P. 141-149.
73. Chapman A., Durand J., Ouadi L., Bourdeau I. Identification of genetic alterations of AXIN2 gene in adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 9. — P. E1477-E1481.
74. Tissier F., Cavard C., Groussin L., Perlemoine K., Fumey G., Hagnere A.M., Rene-Corail F., Jullian E., Gicquel C., Bertagna X., Vacher-Lavenu M.C., Perret C., Bertherat J. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 7622-7627.
75. Roy L., McDonald C.A., Jiang C., Maroni D., Zeleznik A.J., Wyatt T.A., Hou X., Davis J.S. Convergence of 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate/protein kinase A and glycogen synthase kinase-3beta/ beta-catenin signaling in corpus luteum progesterone synthesis // Endocrinology. — 2009. — Vol. 150, № 11. — P. 5036-5045.
76. Horvath A., Boikos S., Giatzakis C., Robinson-White A., Groussin L., Griffin K.J., Stein E., Levine E., Delimpasi G., Hsiao H.P., Keil M., Heyerdahl S., Matyakhina L., Libe R., Fratticci A., Kirschner L.S., Cramer K., Gaillard R.C., Bertagna X., Carney J.A., Bertherat J., Bossis I., Stratakis C.A. A genomewide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38. — P. 794-800.
77. Almeida M.Q., Muchow M., Boikos S., Bauer A.J., Griffin K.J., Tsang K.M., Cheadle C., Watkins T., Wen F., Starost M.F., Bossis I., Nesterova M., Stratakis C.A. Mouse Prkar1a haploinsufficiency leads to an increase in tumors in the Trp53+/- or Rb1+/- backgrounds and chemically induced skin papillomas by dysregulation of the cell cycle and Wnt signaling // Hum. Mol. Genet. — 2010. — Vol. 19, № 8. — P. 1387-1398.

78. Feinmesser M., Benbassat C., Meiri E., Benjamin H., Lebanony D., Lebenthal Y., de Vries L., Drozd T., Spector Y. Specific microRNAs differentiate adrenocortical adenomas from carcinomas and correlate with weiss histopathologic system // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2015. — Vol. 23, № 7. — P. 522-531.
79. Iliopoulos D., Bimpaki E.I., Nesterova M., Stratakis C.A. MicroRNA signature of primary pigmented nodular adrenocortical disease: clinical correlations and regulation of Wnt signaling // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69, № 8. — P. 3278-3282.
80. Tsang K.M., Starost M.F., Nesterova M., Boikos S.A., Watkins T., Almeida M.Q., Harran M., Li A., Collins M.T., Cheadle C., Mertz E.L., Leikin S., Kirschner L.S., Robey P., Stratakis C.A. Alternate protein kinase A activity identifies a unique population of stromal cells in adult bone // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107. — P. 8683-8688.
81. Xu W., Wang Z., Zhang W., Qian K., Li H., Kong D., Li Y., Tang Y. Mutated K-ras activates CDK8 to stimulate the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer in part via the Wnt/β-catenin signaling pathway // Cancer Lett. — 2015. — Vol. 356, № 2. — Part B. — P. 613-627.
82. Togel L., Nightingale R., Chueh A.C., Jayachandran A., Tran H., Phesse T., Wu R., Sieber O.M., Arango D., Dhillon A.S., Dawson M.A., Diez-Dacal B., Gahman T.C., Filippakopoulos P., Shiau A.K., Mariadason J.M. Dual targeting of bromodomain and extraterminal domain proteins, and WNT or MAPK signaling, inhibits c-MYC expression and proliferation of colorectal cancer cells // Mol. Cancer Ther. — 2016. — Vol. 15, № 6. — P. 1217-1226.
83. Tai D., Wells K., Arcaroli J., Vanderbilt C., Aisner D.L., Messersmith W.A., Lieu C.H. Targeting the WNT signaling pathway in cancer therapeutics // Oncologist. — 2015. — Vol. 20, № 10. — P. 1189-1198.
84. Wilson C.H., McIntyre R.E., Arends M.J., Adams D.J. The activating mutation R201C in GNAS promotes intestinal tumourigenesis in Apc(Min/+) mice through activation of Wnt and ERK1/2 MAPK pathways // Oncogene. — 2010. — Vol. 29, № 32. — P. 4567-4575.
85. Zheng S., Cherniack A.D., Dewal N., Moffitt R.A., Danilova L., Murray B.A., Lerario A.M., Else T., Knijnenburg T.A., Ciriello G., Kim S., Assie G., Morozova O., Akbani R., Shih J., Hoadley K.A., Choueiri T.K., Waldmann J., Mete O., Robertson A.G., Wu H.T., Raphael B.J., Shao L., Meyerson M., Demeure M.J., Beuschlein F., Gill A.J., Sidhu S.B., Almeida M.Q., Fragoso M.C., Cope L.M., Kebebew E., Habra M.A., Whitsett T.G., Bussey K.J., Rainey W.E., Asa S.L., Bertherat J., Fassnacht M., Wheeler D.A. Cancer genome atlas research network, Hammer G.D., Giordano T.J., Verhaak R.G. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma // Cancer Cell. — 2016. — Vol. 29, № 5. — P. 723-736.
86. Berthon A., Martinez A., Bertherat J., Val P. Wnt/β-catenin signalling in adrenal physiology and tumour development // Mol. Cell. Endocrinol. — 2012. — Vol. 351, № 1. — P. 87-95.
87. Berthon A., Drelon C., Ragazzon B., Boulkroun S., Tissier F., Amar L., Samson-Couterie B., Zennaro M.C., Plouin P.F., Skah S., Plateroti M., Lefèbvre H., Sahut-Barnola I., Batisse-Lignier M., Assié G., LefrançoisMartinez A.M., Bertherat J., Martinez A., Val P. WNT/β-catenin signalling is activated in aldosterone-producing adenomas and controls aldosterone production // Hum. Mol. Genet. — 2014. — Vol. 23, № 4. — P. 889-905.
88. Drelon C., Berthon A., Mathieu M., Ragazzon B., Kuick R., Tabbal H., Septier A., Rodriguez S., Batisse-Lignier M., Sahut-Barnola I., Dumontet T., Pointud J.C., Lefrançois-Martinez A.M., Baron S., Giordano T.J., Bertherat J., Martinez A., Val P. EZH2 is overexpressed in adrenocortical carcinoma and is associated with disease progression // Hum. Mol. Genet. — 2016.— [Epub ahead of print].
89. King P., Paul A., Laufer E. Shh signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106, № 50. — P. 21185-21190.
90. Ching S., Vilain E. Targeted disruption of Sonic Hedgehog in the mouse adrenal leads to adrenocortical hypoplasia // Genesis. — 2009. — Vol. 47, № 9. — P. 628-637.
91. Guasti L., Paul A., Laufer E., King P. Localization of Sonic hedgehog secreting and receiving cells in the developing and adult rat adrenal cortex // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 336, № 1-2. — P. 117-122.
92. Villavicencio E.H., Walterhouse D.O., Iannaccone P.M. The Sonic hedgehog-Patched-Gli pathway in human development and disease // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67, № 5. — P. 1047-1054.
93. Gupta S., Takebe N., Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer // Ther. Adv. Med. Oncol. — 2010. — Vol. 2. — P. 237-250.
94. Gomes D.C., Leal L.F., Mermejo L.M., Scrideli C.A., Martinelli C.E. Jr, Fragoso M.C., Latronico A.C., Tone L.G., Tucci S., Yunes J.A., Cardinalli I.A., Mastellaro M.J., Brandalise S.R., Ramalho F., Moreira A.C., Ramalho L.N., de Castro M., Antonini S.R. Sonic hedgehog signaling is active in human adrenal cortex development and deregulated in adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99, № 7. — P. E1209-E1216.
95. Huang C.C.J., Miyagawa S., Matsumaru D., Parker K.L., Yao H.H.C. Progenitor cell expansion and organ size of mouse adrenal is regulated by Sonic hedgehog // Endocrinology. — 2010. — Vol. 151, № 3. — P. 1119-1128.
96. Mitani F. Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance // Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci. — 2014. — Vol. 90, № 5. — P. 163-183.
97. Laufer E., Kesper D., Vortkamp A., King P. Sonic hedgehog signaling during adrenal development // Mol. Cell. Endocrinol. — 2012. — Vol. 351, № 1. — P. 19-27.

(Надійшла до редакції 26.01.2017 р.)

Современные представления о системах сигнальной трансдукции в адренокортикоцитах (обзор литературы и собственные исследования)

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

Резюме. В обзоре описаны биохимические процессы, связанные с трансдукцией сигнала в клетках коры надпочечников. Установлена роль новых типов протеинкиназ, ядерных факторов транскрипции в регуляции фундаментальных биологических процессов. Звенья систем внутриклеточной передачи сигнала могут рассматриваться как возможные звенья патогенеза ряда заболеваний и как мишени их терапии.

Ключевые слова: кора надпочечников, трансдукция сигнала, биохимические механизмы, сигнальные пути.

Modern views on signal transduction systems in adrenocorticocytes (literature review and own research)

O.S. Lukashenia
SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. of Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The biochemical processes associated with signal transduction in adrenal cortex cells are described in the review. The role of new types of protein kinases and transcription nuclear factors in the regulation of fundamental biological processes has been established. Intracellular signaling systems links can be considered as the possible pathogenesis links of several diseases as well as their therapy targets.

Keywords: adrenal cortex, signal transduction, biochemical mechanisms, signaling pathways.

Анонс

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛДЕРЖАДМІНІСТРАЦІЇ
КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я «ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ – ЦЕНТР ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА МЕДИЧНИХ КАТАСТРОФ» м. ХАРКОВА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЯК ІНТЕГРАЛЬНА ПРОБЛЕМА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ»

7 вересня 2017 року на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Харківського національного медичного університету відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю **«Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини».**

До участі у конференції запрошуються представники різних спеціальностей: терапевти, ендокринологи, гастроентерологи, кардіологи, пульмонологи, ревматологи, нефрологи, невропатологи, алергологи, хірурги, лікарі загальної практики, клінічні фармакологи, а також молоді вчені та студенти.

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Теоретичні та експериментальні розробки в діабетології.
2. Сучасні підходи до діагностики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
3. Міждисциплінарні проблеми цукрового діабету з точки зору спеціаліста: кардіолога, гастроентеролога і гепатолога, невролога, хірурга, нефролога, педіатра та ін.
4. Питання профілактики та дієтотерапії цукрового діабету

ФОРМА УЧАСТІ У КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Усна доповідь і публікація тез
2. Стендова доповідь і публікація тез
3. Публікація тез

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська

Для участі у конференції необхідно до 15 червня 2017 року надіслати тези, реєстраційну картку учасника та копію квитанції про сплату організаційного внеску на e-mail ***vnmed3@gmail.com***, з позначкою «Конференція»

Заздалегідь вдячні Вам за участь у конференції.

З глибокою повагою
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3,
професор ***Л.В. Журавльова***

Контактні дані організаційного комітету:
Поштова адреса: пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна. Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3
E-mail: vnmed3@gmail.com
Телефони: факс/тел. (057) 705-66-59 (роб.) – зав. кафедри ВМ№3 професор Журавльова Лариса Володимирівна
(050)3009369 (моб.) – доцент Лахно Ольга Вікторівна (загальні питання)
(050)1682873 (моб.) – асистент Пивоваров Олександр Васильович (плата за публікацію).

З повагою, організаційний комітет

EndoSchool

Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
facebook.com/EndoSchool

Освітній Проект

Школа ендокринолога 2017

Щорічний цикл регіональних заходів

2017

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

КАЛЕНДАР
ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- лютий — м. Київ
- квітень — м. Запоріжжя
- червень — м. Львів
- вересень — м. Полтава
- листопад — м. Одеса

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:
044-33-77-951, 067-773-25-42 , 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,
Л.К. Соколова,
Н.Д. Тронько

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулиновый инфузионный дозатор («инсулиновая помпа»), клинические исследования.

Окончание. Начало статьи в журнале «Ендокринологія» №4-2016

Клиническое исследование NCT00286962

Проспективное рандомизированное перекрестное 16-месячное КИ (n=24) показало, что при непрерывной внутрибрюшинной инфузии инсулина по сравнению с непрерывной подкожной инфузией инсулина были выше оценки качества жизни и удовлетворенности пациентов, полученные с помощью анкет (36-пунктная краткая форма обследования состояния здоровья [SF-36], оценка индекса благополучия ВОЗ [WHO-5] и анкета удовлетворения от лечения СД [DTSQ]) [7]). Также был улучшен гликемический контроль, однако это сопровождалось более чем 2-кратным увеличением прямых расходов.

Клиническое исследование NCT00360815

В 1983-1989 годах в общей сложности 1441 пациент с СД1 были рандомизированы в исследовании «The Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) для получения либо интенсивной терапии СД, либо обычной терапии, направленной на предотвращение ги-

* 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, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

пергликемии. Наблюдение проводилось в течение 10 лет, до 1993 года [8]. Впоследствии 1375 из этих пациентов наблюдались в КИ «Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications» (EDIC).

Показано, что при СД1 интенсивная инсулинотерапия в течение 6,5 лет увеличивает продолжительность жизни на 27 лет по сравнению с обычным лечением [9].

При одномерных анализах у 78 пациентов с СД1 и средним HbA1c 7,7% развитие автономной кардиальной нейропатии было связано с большим исходным уровнем HbA1c и длительностью СД ($p \leq 0,04$), высоким уровнем HbA1c на протяжении всего периода наблюдения ($p=0,01$), меньшей вариабельностью RR во время глубокого дыхания ($p=0,03$), тяжелой нефропатией ($p=0,05$) и наличием других симптомов вегетативной нейропатии, в том числе гастроинтестинальных ($p<0,05$) [10]. В многомерных моделях только ретинопатия, но не другие осложнения СД, была связана с развитием автономной нейропатии.

Интенсивная терапия у больных СД1 сопровождалась существенным снижением долгосрочного риска любых, связанных с СД хирургических вмешательств (удаление катаракты, витрэктомия или операция при отслойке сетчатки глаза, или оба вмешательства) на 48% и снижением риска всех вмешательств на 37% [11]. Затраты на операции были ниже на 32% в группе интенсивной терапии.

У мужчин с СД1 и сердечно-сосудистой автономной нейропатей было в 2,65 раза больше шансов возникновения эректильной дисфункции и развития урологических осложнений [12].

Наблюдение на протяжении в среднем 27 лет 1441 пациента с СД1, которые в течение 6,5 лет находились на интенсивной терапии, показало более низкий уровень смертности от всех причин по сравнению с традиционной терапией [13].

У мужчин с СД1 каждое увеличение уровня гемоглобина A1c на 10% сопровождалось снижением уровня специфического антигена простаты на 11% [14].

В DCCT показано, что интенсивная терапия на протяжении в среднем 6,5 лет, направленная на достижение нормального уровня глюкозы, снижает риск развития и прогрессирования ретинопатии на 76% по сравнению с традиционной терапией [15]. Обсервационное наблюдение EDIC показало, что риск дальнейшего прогрессирования ретинопатии через 4 года после того, как закончилось DCCT, также значительно снижается в группе интенсивной терапии, несмотря на почти эквивалентные (равные) уровни HbA1c. Это явление называется метаболической памятью, и оно сохраняется до 10 лет наблюдения. Риск дальнейшего прогрессирования ретинопатии, клинически значимого макулярного отека, а также необходимость вмешательства (фотокоагуляция или анти-VEGF) будут оценены после более 18 лет наблюдения в EDIC.

Тесты толерантности к смешанной пище показали, что из 58 пациентов с СД1 у 17% концентрация С-пептида после стимуляции превышала 0,03 нмоль/л, а измеряемые концентрации были обнаружены у всех участников [16]. Установление клинической значимости долгосрочных ответов С-пептида позволит определиться с терапией для сохранения или улучшения функции β-клеток у больных с длительным СД1.

Результаты вторичного анализа данных женщин с СД1 в DCCT/EDIC (n=657) показали, что каждые 10 единиц/день увеличения дозы инсулина снижают риск наступления естественной менопаузы, а каждый кг/м^2 увеличения индекса массы тела увеличивает риск хирургической менопаузы [17].

У пациентов с СД1 не было отмечено значимого эффекта интенсивной терапии в сравнении с традиционным лечением на показатели функции сердца по результатам оценки конечного диастолического объема, конечного систолического объема, ударного объема, сердечного выброса, массы левого желудочка, фракции выброса, соотношения массы левого желудочка к конечному диастолическому объему или растяжимости аорты [18].

Показаны сильные негативные последствия гипертензии, хронической гипергликемии и макроальбуминурии на жесткость/растяжимость восходящей аорты грудного отдела при СД1 [19].

Избыточная масса тела пациентов с СД1Т при интенсивном лечении (DCCT) связана с развитием центрального ожирения, инсулинорезистентностью, дислипидемией и по-

VERTE

вышением артериального давления, а также с более распространенным атеросклерозом во время EDIC [20].

Низкие концентрации в плазме 25-гидроксивитамина D и 24,25-дигидроксивитамина D связаны с повышенным риском микроальбуминурии при СД1 [21]. В отличие от этого, нет доказательств взаимосвязи нарушений метаболизма витамина D и скорости клубочковой фильтрации или развития гипертонии. В долгосрочной перспективе риск снижения скорости клубочковой фильтрации был значительно ниже среди лиц, получавших в начале курса лечения интенсивную терапию, чем среди тех, кто получал традиционную инсулинотерапию [22].

В дополнение к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний повышенный уровень HbA1c и макроальбуминурия были достоверно связаны с изменениями в структуре и функции левого желудочка, а также с перенесенным инфарктом миокарда [23].

Лечение в группе интенсивной терапии замедляло прогрессирование толщины интимы-медии общей сонной артерии как показателя атеросклероза в течение 6 лет после окончания DCCT, но не влияло на прогрессирование этого показателя в следующие 6 лет [24]. Благоприятное влияние предыдущего интенсивного лечения было очевидно еще через 13 лет после окончания DCCT. Эти результаты подтверждают необходимость раннего начала и продолжения интенсивного лечения СД1, чтобы замедлить развитие атеросклероза.

При СД1 женщины информируют с более низкой частотой, чем мужчины, об использовании препаратов, которые снижают риск ИБС (аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов ангиотензина II рецепторов и статинов), недостаточно используют риск-снижающие меры, реже, чем мужчины, достигают HbA1c<7,0% или <8,0% [25]. Достижение целевых уровней липидов существенно не отличается между полами. Как и у недиабетической популяции, мужчины имели более высокое кровяное давление.

Изучение влияния предварительной интенсивной терапии СД1 на 10-летнее прогрессирование ретинопатии показало, что гликемический контроль является жизненно важным для сохранения полезных эффектов интенсивной терапии спустя 10 лет [26]. 79% наблюдаемых различий в пролонгированном эффекте лечения между взрослыми и подростками были объяснены различиями в уровне HbA1c между подростками и взрослыми (8,9% против 8,1%), в частности при интенсивной терапии подростков и взрослых (8,1% против 7,2%). Для всех субъектов с СД1 следует пытаться добиться снижения уровня HbA1c как можно ближе к нормальному, как можно дольше без тяжелой гипогликемии и начиная как можно раньше. Эти результаты подчеркивают важность поддержания уровня HbA1c на целевых значениях как можно дольше.

Интенсивная терапия была направлена на скорейшее достижение нормального гликемического уровня с 3 или более ежедневными инъекциями инсулина или ИП, в то время как обычная терапия с 1-2 ежедневными инъекциями инсулина не направлена на достижение конкретных гликемических целей [8]. После 30 лет СД частота совокупных случаев ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний в группе обычного лечения составила 50%, 25% и 14% соответственно, а в группе интенсивной терапии была существенно ниже (21%, 9% и 9%); и меньше чем в 1% случаев развивалась слепота, возникала потребность в трансплантации почки или ампутации конечности.

Стойкие различия в частоте диабетической ретинопатии между группами интенсивной и традиционной терапии наблюдаются, по крайней мере, 10 лет, несмотря на отсутствие существенных различий в исходных средних уровнях HbA1c (8,07% против 7,98%) [27]. Положительные эффекты проведенной интенсивной терапии в значительной степени объясняются разницей в уровне HbA1c во время лечения.

Клиническое исследование NCT00417989

Несмотря на различия в исходных характеристиках, эффективность терапии ИП, дополненными сенсорами, была одинаковой среди 329 взрослых с СД1 в США и Канаде [28]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом КИ с участием 485 больных (329 взрослых и 156 детей) с недостаточно контролируемым СД1 показано, что помповая терапия, дополненная сенсорами, по сравнению с режимом нескольких ежедневных

инъекций инсулина (интенсивная терапия) привела к значительному улучшению уровня HbA1c (7,5% по сравнению с 8,1%, p<0,001) и значительному увеличению доли пациентов, которые достигли целевого уровня HbA1c (<7%) [29]. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии и динамика веса пациентов существенно не различались между группами.

Клиническое исследование NCT00501072

В открытом перекрестном рандомизированном КИ с участием 12 пациентов с СД1, которые находились на непрерывной внутрибрюшинной инфузии инсулина с непрерывным мониторингом глюкозы в режиме реального времени, не было обнаружено увеличения времени, проведенного в эугликемии, и не изменилось время, проведенное в других диапазонах глюкемии [30]. Также не было зафиксировано никаких серьезных побочных эффектов, а удовлетворенность пациентов была хорошей.

Клиническое исследование NCT00598663

Многоцентровое рандомизированное контролируемое перекрестное КИ показало эффективность добавления непрерывного мониторинга глюкозы к помповой инсулинотерапии у 153 пациентов с СД1 и HbA1c 7,5-9,5% в снижении эпизодов гипогликемии меньше 3,9 ммоль/л (p=0,009) [31]. При этом увеличилось среднее количество ежедневных болюсов (6,8±2,5 против 5,8±1,9, p<0,0001) вместе с частотой использования временной базальной скорости (0,75±1,11 против 0,26±0,47, p<0,0001) и функцией ручной приостановки поступления инсулина (0,91±1,25 против 0,70±0,75, p<0,018). Возможно, этому способствовали более частые самостоятельные корректировки инсулинотерапии пациентами.

Клиническое исследование NCT00629304

В шестимесячном открытом, с параллельными группами, многоцентровом КИ с участием взрослых пациентов (n=180) с СД1 (>1 года) по базально-болюсной схеме инсулина (>6 месяцев) с HbA1c≥8%, которые были рандомизированы на 3 группы (обычные квартальные наблюдения, домашнее использование смартфона для рекомендаций доз инсулина с квартальным посещением и использование смартфона с короткими телеконсультациями каждые 2 недели, но без визитов к врачу), показано, что система Diabeo дает существенное улучшение в метаболическом контроле (снижение уровня HbA1c без изменения частоты гипогликемии), не требуя большего медицинского времени и при более низкой общей стоимости для пациента по сравнению с обычным лечением [32].

Клиническое исследование NCT00831389

Показано, что автоматизированная обратная связь замкнутого контура введения инсулина является эффективным средством для снижения риска ночных гипогликемий (референтные значения глюкозы в крови <60 мг/дл), увеличивая процент времени, проведенного в целевом диапазоне, независимо от уровня активности в середине дня [33].

Клинические исследования NCT00910767 и NCT00944619

Два последовательных открытых рандомизированных контролируемых перекрестных одноцентровых КИ показали, что доставка инсулина с замкнутым контуром (искусственная поджелудочная железа) по сравнению с традиционной терапией с использованием ИП может улучшить ночной контроль уровня глюкозы и уменьшить риск ночных гипогликемий у взрослых с СД1 [34].

Клинические исследования NCT00935129 и NCT02189694

Рандомизированные перекрестные КИ детей и подростков с СД1 показали эффективность использования искусственной поджелудочной железы с двумя (инсулин и глюкагон) и с одним (только инсулин) гормоном по сравнению с обычной непрерывной подкожной терапией с ИП за счет снижения процента времени, проведенного с концентрацией глюкозы ниже 4,0 ммоль/л в период с 23:00 до 07:00 часов, и уменьшение количества гипогликемических событий (<3,1 ммоль/л в течение 20 мин, измерено датчиком, затем подтверждено капиллярной глюкозой <4,0 ммоль/л) [35]. Одного гормона искусственной поджелудочной железы было достаточно для снижения частоты ночных гипогликемий.

Клиническое исследование NCT01221467

Рандомизированное КИ показало, что доставка инсулина с замкнутым контуром по сравнению с терапией, дополненной сенсором глюкозы, в течение ночи свободно живущей молодежи с СД1 и лечением ИП увеличивала время, когда регулируемая датчиком гликемия была между 3,9 ммоль/л и 8,0 ммоль/л с 23:00

VERTE

до 07:00 часов, в среднем на 15% (p<0,001), снижала средний ночной и 24-часовый уровни глюкозы на 14 мг/дл (p<0,001) и на 9 мг/дл (p=0,006) соответственно, а также снижала общее количество доз инсулина в день в среднем на 2,3 единицы (p=0,009) [36].

Клиническое исследование NCT01267175

Использование ИП, дополненной датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина на срок до 2 ч в ответ на обнаруженную сенсором гипогликемию, приводило к снижению частоты ночных гипогликемий у лиц высокого риска [37].

Клиническое исследование NCT01271023

У пациентов с СД1 и использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина системой искусственной поджелудочной железы проведено многоцентровое КИ 4 различных болюс-стратегий инсулина: стандартная доставка болюса с едой, стандартная доставка болюса за 15 мин до еды, сверх-болюс 30% доставки вместе с едой и намеренно сниженный болюс [38]. Потребление углеводов с пищей составило 1 г/кг массы тела до максимальной дозы 100 г в первых трех случаях или максимум до 50 г в четвертом случае. Показано, что гипергликемия после приема пищи (уровень глюкозы в крови >180 мг/дл) была характерна для всех четырех введений болюса, но ее длительность была короче для сверх-болюса по сравнению с двумя стандартными болюсными стратегиями (41% против 73% для каждого от 4-часового периода). Средний уровень глюкозы в крови после приема пищи был на 15,9 мг/дл (0,9 ммоль/л) выше для стандартного болюса с едой по сравнению с преболюсом.

У пациентов с СД1 и использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина системой искусственной поджелудочной железы проведено многоцентровое КИ по изучению возможности поддержания уровня глюкозы в крови в безопасном диапазоне между 70 мг/дл и 180 мг/дл с помощью алгоритма управления при трех вариантах питания (1 г углеводов/кг массы тела; максимум 100 г) с подготовкой к еде и автоматическим дозированием инсулина контроллером [39].

Показано, что для взрослых средний уровень глюкозы составлял 159 мг/дл, а средний процент значений 71-180 мг/дл — 66% случаев (59% дневного времени и 82% ночного времени); для подростков эти показатели составили 166 мг/дл и 62% случаев (53% дневного времени и 82% ночного времени) [39]. В целом система работает лучше ночью, чем в течение дня, однако присутствует вариабельность между пациентами даже после индивидуализации схемы введения инсулина, и наблюдается постпрандиальная гипергликемия.

Клиническое исследование NCT01297946

В рандомизированном контролируемом перекрестном КИ с участием 15 взрослых с СД1 показано, что система доставки двух гормонов (инсулина и глюкагона) с обратной связью увеличивала процент времени, в течение которого уровни глюкозы в плазме пациентов были в целевом диапазоне (p=0,003), и снижала процент времени, для которого уровни глюкозы в плазме были в диапазоне <4,0 ммоль/л (p=0,01) и ниже гипогликемического порога в <3,3 ммоль/л (p=0,006) [40]. По крайней мере одно гипогликемическое событие (уровень глюкозы в плазме <3,0 ммоль/л) имели 7% пациентов с предложенной системой доставки двух гормонов с обратной связью по сравнению с 53% пациентов на стандартной помповой терапии с инсулином (p=0,02).

Клиническое исследование NCT01400659

В рандомизированном КИ показано, что при помповой терапии у детей и молодых людей с СД1 дозирование инсулина, связанное с приемом пищи, базирующееся на подсчете углеводов плюс жиров/белков (по сравнению с обычным подсчетом углеводов), снижает постпрандиальный уровень глюкозы [41].

Клинические исследования NCT01447979 и NCT01447992

Проводится оценка целесообразности, и разрабатывается технико-экономическое обоснование применения носимых систем искусственной поджелудочной железы (ассистента СД, DiAs) у пациентов с СД1 [42]. В качестве платформы управления используется смартфон через пользовательский интерфейс с обратной связью для непрерывного мониторинга глюкозы, что позволяет персоналу исследования осуществлять удаленный мониторинг через 3G или Wi-Fi подключения к DiAs и быть доступным на сайте для помощи.

Клиническое исследование NCT01497938

В КИ «ASPIRE In-Home» с участием 247 пациентов с СД1 на помповой терапии,

дополненной датчиком, с или без характеристики «блокиратор порога», которая прерывает подачу инсулина при заданном на датчике значении глюкозы, показано, что использование функции «блокиратор порога» приводило к уменьшению частоты и тяжести (средняя площадь под кривой) ночных гипогликемий у многих субъектов, в том числе с низким базовым уровнем HbA1c и тех, чьи значения уровня HbA1c снизились в течение исследования [43, 44]. Использование функции «блокиратор порога» может помочь защитить от гипогликемии тех, кто желает активизировать управление СД для достижения целевых уровней глюкозы.

Разработана система Paradigm® Veo™ (ИП, дополненная датчиком с функцией «блокиратор порога», который автоматически приостанавливает работу помпы при снижении уровня глюкозы до установленного порога) для смягчения ночных гипогликемий, что позволит интенсифицировать терапию при СД [45].

Клиническое исследование NCT01519102

Показано, что у пациентов с СД1 значение гликемии возвращается до уровня перед приемом пищи после 5 ч, однако процент времени выше 10 ммоль/л был ниже в том случае, когда завтрак сопровождался полным сопоставлением болюса инсулина с углеводами (8,30 Ед [7,50-11,50 Ед]) по сравнению с частичным весзависимым болюсом инсулина (0,047 Ед/кг; 3,45 Ед [2,95-3,75 Ед]): 2,1 ммоль/л/ч против 8,3 ммоль/л/ч; время в гипергликемии 24% против 50% ($p<0,001$) [46].

Клиническое исследование NCT01591681

В рандомизированном КИ показано, что модифицирующими факторами для ночной гипогликемии являются юный возраст ($p<0,001$), более низкий уровень HbA1c ($p=0,006$), упражнения средней/высокой интенсивности в течение предыдущего дня ($p=0,003$) и предшествующая дневная гипогликемия ($p=0,001$) [47]. Также была тенденция, что низкий уровень глюкозы в крови перед сном связан с более частыми ночными гипогликемиями ($p=0,10$). Прием пищи перед сном, болюс инсулина перед сном, выходные по сравнению с рабочим днем, пол, ежедневный базальный и болюсный инсулин не были связаны с ночной гипогликемией.

Клиническое исследование NCT01614496

В рандомизированном перекрестном КИ с участием 10 пациентов с СД1, которые получали непрерывную подкожную инфузию инсулина, показано, что применение закрытой системы с предварительно заданным алгоритмом увеличивает время, проведенное в нормогликемии (3,9-8,0 ммоль/л) в течение ночного периода (12 утра — 8 утра) ($p<0,05$), снижает количество и среднее время гипогликемий (<3,9 ммоль/л, $p<0,05$) [48]. Показатели постпрандиальной гликемии также находились в пределах нормальных значений.

Клиническое исследование NCT01666028

В открытом многонациональном трехцентровом перекрестном КИ показано, что автоматизированная доставка инсулина с замкнутым контуром по сравнению с помповой инсулинотерапией, дополненной сенсором глюкозы, снижает средний уровень глюкозы и увеличивает время в целевом диапазоне (время, когда датчик глюкозы был в диапазоне 3,9-10,0 ммоль/л в течение 7-дневной фазы) без увеличения риска гипогликемии у 17 взрослых с СД1 на помповой инсулинотерапии (средний возраст ± SD34±9 лет, HbA1c 7,6±0,8%, длительность диабета 19±9 лет) в условиях амбулаторного наблюдения [49].

Клиническое исследование NCT01677546

При оценке в рандомизированном, контролируемом, 12-недельном КИ влияния функции калькулятора болюса и беспроводной связи между ИП и глюкометром на метаболический контроль у 156 детей с СД1 в возрасте 12,9±2,6 года, с длительностью диабета 5,1±3,3 года и уровнем HbA1c 7,3±1,2% (56,3±13,44 ммоль/моль), получающих инсулин помпой, не было найдено никаких существенных различий в уровне HbA1c между экспериментальной и контрольной группами ($p=0,699$) [50]. Использование калькулятора болюса не влияет на гликемию после приема пищи, индекс массы тела или содержание эндогенного инсулина, однако уменьшает количество эпизодов гипогликемии ($p<0,0001$).

Клинические исследования NCT01714505, NCT01727817 и NCT01742741

Основным результатом терапии 20 пациентов с СД1 с использованием ИП, дополненной датчиком с обратной связью, без диетических ограничений в контролируемых амбулаторных

VERTE

условиях стало снижение риска развития гипогликемии (p=0,003) с двукратным сокращением частоты гипогликемии, требующей приема углеводов (p=0,02) [51]. Это сопровождалось незначительным увеличением средней гликемии (8,9 ммоль/л против 8,4 ммоль/л; p=0,04) в результате возможного чрезмерного акцента на безопасности гипогликемии.

Клиническое исследование NCT01754337

Открытое рандомизированное контролируемое перекрестное КИ гликемии у пациентов с СД1 показало, что средние доли времени, проведенного в целевом диапазоне глюкозы в плазме (4,0-10,0 ммоль/л в течение 2 ч после приема пищи и 4,0-8,0 ммоль/л до него) более 24 ч, составили 62%, 63% и 51% между искусственной поджелудочной железой с одним гормоном (инсулин), искусственной поджелудочной железой с двумя гормонами (инсулин и глюкагон) и обычной помповой инсулинотерапией соответственно [52].

Зафиксированы 52 эпизода гипогликемии с традиционной терапией с ИП (12 из которых были симптоматическими), 13 — с искусственной поджелудочной железой с одним гормоном (5 из которых были симптоматическими) и 9 — с искусственной поджелудочной железой с двумя гормонами (0 из которых были симптоматическими); количество ночных гипогликемий — 13 (0 — симптоматических), 0 и 0 соответственно [52]. (Гипогликемией считали концентрации глюкозы в плазме менее 3,3 ммоль/л с симптомами или менее 3,0 ммоль/л независимо от симптомов).

Таким образом, системы искусственной поджелудочной железы с одним и двумя гормонами обеспечили лучше гликемический контроль, чем обычная терапия с инсулиновой помпой, а искусственной поджелудочной железы с одним гормоном может быть достаточно для ночного контроля гликемии без увеличения количества эпизодов гипогликемии [52].

Вывод

Проведенные клинические исследования помогли оценить безопасность и эффективность применения инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Декларация о конфликте интересов

Авторы не заявили ни одного потенциального конфликта интересов в отношении авторства и публикации этой статьи.

Финансирование

Авторы не получили никакой финансовой поддержки авторства и публикации этой статьи.

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. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — K.: Medbook, 2014. — 192 p.).
2. [No authors listed] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, № 14. — p. 977-986.
3. ClinicalTrials.gov // http://www.clinicaltrials.gov.
4. 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.
5. Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern. Med. — 2013. — Vol. 173, № 9. — p. 825-828.
6. Weinzimer S.A., Ternand C., Howard C., Chang C.T., Becker D.J., Laffel L.M.; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, № 2. — p. 210-215.
7. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 6. — p. 1169-1172.
8. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005) // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169, № 14. — p. 1307-1316.
9. Lipska K.J., Montori V.M. ACP Journal Club. In type 1 diabetes, intensive insulin therapy for 6.5 y reduced mortality at 27 y compared with usual care // Ann. Intern. Med. — 2015. — 162 (10): JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-162-10-012.
10. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., Murray J.A., Cowie C., Lorenzi G., Driscoll M., Harth J., Larkin M., Christofi M., Bayless M., Wimmergren N., Herman W., Whitehouse F., Jones K., Kruger D., Martin C., Ziegler G., Zinsmeister A.R., Nathan DM.; Diabetes Control and Complications Trial — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus // Gastroenterology. — 2015. — Vol. 149, № 2. — p. 330-339.
11. Aiello L.P., Sun W., Das A., Gangaputra S., Kiss S., Klein R., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes // Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 372, № 18. — p. 1722-1733.
12. Pop-Busui R., Hotaling J., Braffett B.H., Cleary P.A., Dunn R.L., Martin C.L., Jacobson A.M., Wessells H., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC // J. Urol. — 2015. — Vol. 193, № 6. — p. 2045-2051.

13. Orchard T.J., Nathan D.M., Zinman B., Cleary P., Brillon D., Backlund J.Y., Lachin J.M. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // JAMA. — 2015. — Vol. 313, № 1. — p. 45-53.
14. Sarma A.V., Hotaling J., Dunn R.L., Cleary P.A., Braffett B.H., Kim C., Martin C., Herman W., Gatcomb P., Jacobson A.M., Holt S.K., Wessells H.; DCCT/EDIC Research Group. Poor glycemic control is associated with reduced prostate specific antigen concentrations in men with type 1 diabetes // Urol. — 2015. — Vol. 193, № 3. — p. 786-793.
15. Lachin J.M., White N.H., Hainsworth D.P., Sun W., Cleary P.A., Nathan D.M. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC // Diabetes. — 2015. — Vol. 64, № 2. — p. 631-642.
16. McGee p., Steffes M., Nowicki M., Bayless M., Gubitosi-Klug R., Cleary P., Lachin J., Palmer J.; DCCT/EDIC Research Group. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study // Diabet Med. — 2014. — Vol. 31, № 10. — p. 1264-1268.
17. Kim C., Cleary P.A., Cowie C.C., Braffett B.H., Dunn R.L, Larkin M.E, Gatcomb P.M., Wessells H.B., Nathan D.M., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37, № 3. — p. 701-708.
18. Genuth S.M., Backlund J.Y., Bayless M., Bluemke D.A., Cleary P.A., Crandall J., Lachin J.M., Lima J.A., Miao C., Turkbey E.B.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC // Diabetes. — 2013. — Vol. 62, № 10. — p. 3561-3569.
19. Turkbey E.B., Redheuil A., Backlund J.Y., Small A.C., Cleary P.A., Lachin J.M., Lima J.A., Bluemke D.A.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Aortic distensibility in type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 8. — p. 2380-2387.
20. Purnell J.Q., Zinman B., Brunzell J.D.; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study // Circulation. — 2013. — Vol. 127, № 2. — p. 180-187.
21. de Boer I.H., Sachs M.C., Cleary P.A., Hoofnagle A.N., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Sun W., Zinman B., Brunzell J.D.; Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, № 12. — p. 4780-4788.
22. de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 25. — p. 2366-2376.
23. Turkbey E.B., Backlund J.Y., Genuth S., Jain A., Miao C., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M., van der Geest R.J., Soliman E.Z., Liu C.Y., Lima J.A., Bluemke D.A.; DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus // Circulation. — 2011. — Vol. 124, № 16. — p. 1737-1746.
24. Polak J.F., Backlund J.Y., Cleary P.A., Harrington A.P., O'Leary D.H., Lachin J.M., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study // Diabetes. — 2011. — Vol. 60, № 2. — p. 607-613.
25. Larkin M.E., Backlund J.Y., Cleary P., Bayless M., Schaefer B., Canady J., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC // Diabet Med. — 2010. — Vol. 27, № 4. — p. 451-458.
26. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D.; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // Diabetes. — 2010. — Vol. 59, № 5. — p. 1244-1253.
27. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Danis R.P., Davis M.D., Hainsworth D.P., Hubbard L.D., Lachin J.M., Nathan D.M. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial // Arch. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 126, № 12. — p. 1707-1715.
28. Perkins B.A., Halpern E.M., Orszag A., Weisman A., Houlden R.L., Bergenstal R.M., Joyce C. Sensor-augmented pump and multiple daily injection therapy in the United States and Canada: post-hoc analysis of a randomized controlled trial // Can. J. Diabetes. — 2015. — Vol. 39, № 1. — p. 50-54.
29. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailey G., Davis S.N., Joyce C., Peoples T., Perkins B.A., Welsh J.B., Willi S.M., Wood M.A.; STAR3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363, № 4. — p. 311-320.
30. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study // Diabetes Technol. Ther. — 2009. — Vol. 11, № 5. — p. 293-299.
31. Battelino T., Conget I., Olsen B., Schütz-Fuhrmann I., Hommel E., Hoogma R., Schierloh U., Sulli N., Bolinder J.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55, № 12. — p. 3155-3162.
32. Charpentier G., Benhamou P.Y., Dardari D., Clergeot A., Franc S., Schaepelynck-Belicar p., Catargi B., Melki V., Chaillous L., Farret A., Bosson J.L., Penfornis A.; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study) // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, № 3. — p. 533-539.
33. Sherr J.L., Cengiz E., Palerm C.C., Clark B., Kurtz N., Roy A., Carria L., Cantwell M., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 10. — p. 2909-2914.
34. Hovorka R., Kumareswaran K., Harris J., Allen J.M., Elleri D., Xing D., Kollman C., Nodale M., Murphy H.R., Dunger D.B., Amiel S.A., Heller S.R., Wilinska M.E., Evans M.L. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies // BMJ. — 2011 Apr 13; 342: d1855. doi: 10.1136/bmj.d1855.
35. Haidar A., Legault L., Matteau-Pelletier L., Messier V., Dallaire M., Ladouceur M., Rabasa-Lhoret R. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2015. — Vol. 3, № 8. — p. 595-604.
36. Hovorka R., Elleri D., Thabit H., Allen J.M., Leelarathna L., El-Khairi R., Kumareswaran K., Caldwell K., Calhoun P., Kollman C., Murphy H.R., Acerini C.L., Wilinska M.E., Nodale M., Dunger D.B. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37, № 5. — p. 1204-1211.
37. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, № 9. — p. 2023-2025.

VERTE ▶

38. Chase H.P., Doyle F.J., Zisser H., Renard E., Nimri R., Cobelli C., Buckingham B.A., Maahs D.M., Anderson S., Magni L., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 623-632.
39. Zisser H., Renard E., Kovatchev B., Cobelli C., Avogaro A., Nimri R., Magni L., Buckingham B.A., Chase H.P., Doyle F.J., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Dassau E., Farret A., Place J., Breton M., Anderson S.M., Dalla Man C., Del Favero S., Bruttomesso D., Filippi A., Scotton R., Phillip M., Atlas E., Muller I., Miller S., Toffanin C., Raimondo D.M., De Nicolao G., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites // Diabetes Technol. Ther. — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 613-622.
40. Haidar A., Legault L., Dallaire M., Alkhateeb A., Coriati A., Messier V., Cheng P., Millette M., Boulet B., Rabasa-Lhoret R. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial // CMAJ. — 2013. — Vol. 185, № 4. — p. 297-305.
41. Kordonouri O., Hartmann R., Remus K., Bläsig S., Sadeghian E., Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy // Pediatr. Diabetes. — 2012. — Vol. 13, № 7. — p. 540-544.
42. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavvsky D.R., Breton M.D., Farret A., Pelletier M.J., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Visentin R., Filippi A., Scotton R., Avogaro A., Doyle F.J. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 7. — p. 1851-1858.
43. Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A.J., Welsh J.B., Lee S.W., Kaufman F.R.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369, № 3. — p. 224-232.
44. Weiss R., Garg S.K., Bode B.W., Bailey T.S., Ahmann A.J., Schultz K.A., Welsh J.B., Shin J.J. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study // Diabetes Technol. Ther. — 2015. — Vol. 17, № 8. — p. 542-547.
45. Klonoff D.C., Bergenstal R.M., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A., Welsh J.B., Lee S.W. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia // J. Diabetes Sci. Technol. — 2013. — Vol. 7, № 4. — p. 1005-1010.
46. Haidar A., Farid D., St-Yves A., Messier V., Chen V., Xing D., Brazeau A.S., Duval C., Boulet B., Legault L., Rabasa-Lhoret R. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus // Diabetes Metab. — 2014, Vol. 40, № 3. — p. 211-214.
47. Wilson D.M., Calhoun P.M., Maahs D.M., Chase H.P., Messer L., Buckingham B.A., Aye T., Clinton P.K., Hramiak I., Kollman C., Beck R.W.; In Home Closed Loop Study Group. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. — 2015. — Vol. 17, № 6. — p. 385-391.
48. Capel I., Rigla M., GarcÍa-Sáez G., RodrÍguez-Herrero A., Pons B., SubÍas D., GarcÍa-GarcÍa F., Gallach M., Aguilar M., Pérez-GandÍa C., Gómez E.J., Caixàs A., Hernando M.E. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. — 2014. — Vol. 16, № 3. — p. 172-179.
49. Leelarathna L., Dellweg S., Mader J.K., Allen J.M., Benesch C., Doll W., Ellmerer M., Hartnell S., Heinemann L., Kojzar H., Michalewski L., Nodale M., Thabit H., Wilinska M.E., Pieber T.R., Arnolds S., Evans M.L., Hovorka R.; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1931-1937.
50. Ramotowska A., Szypowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children — randomized controlled trial // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2014. — Vol. 30, № 2. — p. 146-153.
51. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavvsky D.R., Breton M.D., Mize L.B., Farret A., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Boscari F., Galasso S., Avogaro A., Magni L., Di Palma F., Toffanin C., Messori M., Dassau E., Doyle F.J. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1789-1796.
52. Haidar A., Legault L., Messier V., Mitre T.M., Leroux C., Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2015. — Vol. 3, № 1. — p. 17-26.

(Надійшла до редакції 29.03.2016 р.)

Клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, Л.К. Соколова, М.Д. Тронько
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, інсуліновий інфузійний дозатор («інсулінова помпа»), клінічні дослідження.

Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, L.K. Sokolova, M.D. Tronko
State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Information are presented, on the clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin infusion dispenser («insulin pump»), clinical trials.

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики

А.И. Гоженко,
А.С. Кузнецова,
Е.С. Кузнецова,
Т.Н. Быць,
А.Б. Сусла

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, МЗ Украины»

Резюме. В лекции представлены современные данные об основных механизмах повреждения и восстановления эндотелия сосудов, о функциях эндотелия и методах диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД). Приведены результаты собственных исследований ЭД у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализной и диализзависимой стадиях. Оценивали показатели эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, содержание в плазме крови метаболитов оксида азота NO_2– и NO_3– и циркулирующих десквамационных эндотелиоцитов (ЦДЭ). Результаты свидетельствуют о необходимости комплексной и системной оценки ЭД, которая будет базироваться на исследовании сосудодвигательной функции эндотелия, изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилататорных субстанций, факторов ангиогенеза и регенерации эндотелия. Ранняя диагностика сосудистой системы будет способствовать разработке методов целенаправленной коррекции ЭД и контроля адекватности проводимого лечения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, эндотелиальные прогениторные клетки, оксид азота, циркулирующие десквамационные эндотелиоциты.

Сахарный диабет (СД) и в XXI веке остается серьезной проблемой, и, несмотря на широкий спектр современных лекарственных препаратов, СД 1-го и 2-го типов неизбежно прогрессируют. Среди больных СД2 на момент установления диагноза до 50% пациентов уже могут иметь признаки сосудистой патологии, а заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) в настоящее время являются главной причиной смер-

* Адреса для листування (Correspondence): ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039. Україна. E-mail: gozhenko@mail.ru

© А.И. Гоженко, А.С. Кузнецова, Е.С. Кузнецова, Т.Н. Быць, А.Б. Сусла

VERTE

ти [1]. Высокий риск сосудистых осложнений СД2 дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить его к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [2].

При различных заболеваниях, сопровождающихся повреждением ССС, основными нарушениями являются поражения сосудов — микро- и макроангиопатии, что во многом обусловлено нарушениями эндотелия сосудов [3].

Эндотелий — самостоятельный эндокринный орган массой 1,5-2,0 кг, регулирующий процессы тканевого гомеостаза, сосудистый тонус, коагуляцию, миграцию и пролиферацию клеток, берущий участие в реакциях воспаления, механизмах регенерации и фиброза, определяющий фильтрационную способность почек, диффузию воды и электролитов, продуктов метаболизма и др. [4, 5]. Вместе с тем, эндотелий часто вовлекается в патологические процессы и становится объектом химического, физического и иммунного воздействия. Поэтому сохранение структурной и функциональной целостности эндотелия сосудов имеет большое значение для поддержания сосудистого гомеостаза.

Известно, что эндотелий способен продуцировать биологически активные вещества (БАВ) [6, 7, 8, 9], которые поддерживают тонус нижележащих гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), сохраняют неадгезивность интимы, влияют на воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [10]. Эндотелиоциты, помимо барьерной, выполняют множество функций в тесной взаимосвязи с ГМК [10]. Так, регуляцию тонуса сосудов связывают во многом с синтезом БАВ эндотелиоцитами. В результате изменения физических, химических и гуморальных параметров окружающей эндотелиальные клетки среды эндотелиоциты начинают вырабатывать целый ряд БАВ: сосудорасширяющих веществ — оксида азота (NO), простациклина (PGI_2), брадикинина, эндотелий-продуцируемого гиперполяризующего фактора (EDHF); сосудосуживающих веществ — эндотелина-1, простагландина H_2, супероксид-аниона, ангиотензина II, тромбоксана A_2 [12].

Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол [10] за счет стимуляции гуанилатциклазы и увеличения внутриклеточной концентрации цГМФ. цГМФ, в свою очередь, снижает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}, вследствие чего происходит вазодилатация [13]. Помимо регуляции сосудистого тонуса, оксид азота обладает множеством дополнительных уникальных функций, что и делает его основным фактором антиатерогенеза. NO как универсальная сигнальная молекула подавляет адгезию тромбоцитов к эндотелию и их агрегацию, обладает противовоспалительными свойствами, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса, предупреждает миграцию и пролиферацию клеток, контролирует транскрипцию генов. Более того, NO действует как вторичный мессенджер для многих ростовых факторов, пептидов, факторов свертывания крови и гормонов, способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и предшественников эндотелиальных клеток [5, 13].

Наряду с этим эндотелий участвует в регуляции свертываемости крови (образовании активаторов и ингибиторов фибринолиза, про- и антитромботических факторов) и проницаемости стенки сосудов (свободные радикалы, протеинкиназа С) [7, 15].

Также установлена способность эндотелия регулировать адгезивные свойства стенки сосудов (экспрессия молекул адгезии — ICAMs, VCAMs, а также Е- и Р-селектинов). При участии Р- и Е-селектинов обеспечивается ролинг лейкоцитов, а ICAMs и VCAMs, взаимодействуя с соответствующими лигандами белых клеток крови, обеспечивают их адгезию [13, 15].

В условиях патологии показано участие эндотелия в ремоделировании сосудов за счет тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста.

Традиционно считалось, что процессы восстановления эндотелия связаны с механизмами активации, пролиферации и миграции собственных клеток. Однако в результате открытия циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) восстановление целостности эндотелия стали связывать с ними. Циркулирующие прогениторные клетки были описаны в 1997 г. как циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток, участвующие в механизмах ангиогенеза у взрослых [17, 18]. После первого упоминания об этих клетках в последующие 15 лет в литературе появилось боль-

шое количество статей на эту тему, что позволило сформировать представление о сущности, функции и регуляции ЭПК. В многочисленных экспериментальных работах было показано активное участие ЭПК в процессах васкулогенеза и репарации эндотелия [19]. Количество циркулирующих ЭПК невелико и составляет 1-5% от общей популяции клеток костного мозга и менее чем 0,0001-0,01% циркулирующих в крови периферических мононуклеарных клеток.

Идентификация ЭПК является сложной задачей. Для выделения их из периферической крови в настоящее время используется 2 подхода: анализ культуры и колониеобразования и выбор субпопуляций на основе поверхностных маркеров. В клинической практике золотым стандартом определения ЭПК является метод проточной цитометрии. Однако в настоящее время не существует стандартных маркеров для идентификации ЭПК, ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полностью специфичной для них [20]. Наиболее часто для определения этих клеток используется совместная экспрессия поверхностных маркеров CD34, CD133 (проминин 1), VEGFR2 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 2), также известный как KDR (рецептор домена киназной вставки) или Flk-1 (фетальная печеночная киназа) [21]. Asahara T. и соавт. впервые охарактеризовали ЭПК как субпопуляцию $CD34^+$-гемопоэтических клеток-предшественников. Авторы сообщили, что CD34-позитивные мононуклеарные клетки периферической крови способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки in vitro. Через 7 дней культивирования количество клеток, совместно экспрессирующих CD34 и VEGFR-2, увеличивается. Данные клетки также экспрессируют и другие эндотелиальные маркеры, такие как CD31 (молекула адгезии тромбоцитов 1 и клеток эндотелия — PECAM-1), eNOS (эндотелиальная NO-синтаза), Tie-2 (тирозинкиназный рецептор), E-селектин, что подтверждает предположение о способности данных клеток дифференцироваться в эндотелиальные. Кроме того, показано, что $CD34^+KDR^+$ клетки в процессе культивирования через 7 дней имеют низкую экспрессию общего лейкоцитарного антигена CD45 [17]. Эти выводы подтверждены последующими исследованиями [22]. Фенотип ЭПК, описываемый формулой $CD34^+KDR^+$, является наиболее распространенным. Недавно было установлено, что CD34-позитивные клетки экспрессируют CD133 (проминин-1). CD133 является трансмембранным белком, находится на более ранних ЭПК и не встречается на зрелых клетках [23]. Данный показатель также использовался для идентификации ЭПК и был принят в качестве альтернативного и дополнительного маркера для обозначения «истинных» ЭПК. Некоторые авторы предполагают, что определение антигена CD133 повышает специфичность идентификации ЭПК [24]. К сожалению, количество $CD34^+KDR^+CD133^+$ клеток в периферической крови значительно ниже, что делает количественное определение клеток менее надежным и достоверным [25]. Некоторые исследователи используют другие маркеры клеточной поверхности в качестве эндотелиальных маркеров, такие как фактор Виллебранда, CD31 и CD144 (кадагерин сосудистого эндотелия). Следует отметить, что данные антигены являются маркерами фактически зрелых клеток эндотелия [26]. Обнаружено, что клетки моноцитарно-макрофагальной линии способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, а также стимулировать ангиогенез. Все более сложные антигенные фенотипы могут быть более специфичными для ЭПК, но в то же время иметь более низкую воспроизводимость, что ограничивает их применение в клинической практике. Таким образом, более сложные антигенные комбинации, несмотря на предоставление дополнительной информации о клетках, не повышают эффективность определения клеток в качестве клинических биомаркеров [27]. Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что идеальный фенотипический профиль ЭПК, по сегодняшним представлениям, имеет минимальный антигенный состав, включающий один маркер стволовой клетки (обычно CD34 и/или CD133) и один эндотелиальный маркер (обычно VEGFR-2) с низкой экспрессией или отсутствием их общего лейкоцитарного антигена CD45.

В ответ на повреждение или ишемию периферических тканей происходят выход ЭПК из костного мозга (КМ) в кровь и их миграция в область повреждения. Поступление ЭПК в зону повреждения представляет собой сложный скоординированный многоступенчатый процесс, включающий мобилизацию, хемотаксис, адгезию, трансэндотелиальную миграцию и дифференцировку клеток с участием факторов роста, хемокинов и молекул адгезии [28, 18]. Основ-

VERTE

ными факторами мобилизации ЭПК являются: SDF-1 (хемокинстромальный фактор 1), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), HIF-1A (индуцированный гипоксией фактор 1А), эритропоэтин, эстрогены и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [29]. Одним из основных факторов, стимулирующих мобилизацию ЭПК, является VEGF, функция которого состоит в активации пролиферации, дифференцировки ЭПК и хемотаксиса клеток в зону повреждения или ишемии [28]. SDF-1 продуцируется стромальными клетками костного мозга (КМ) и выступает в роли мощного хемоаттрактанта для ЭПК. SDF-1, связываясь с рецептором CXCR-4 на ЭПК, стимулирует целенаправленную миграцию клеток в зону ишемии [32]. Механизм мобилизации клеток опосредуется PI3K/Akt сигнальным путем (фосфатидилинозитол-3-киназой) через активацию фермента eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), что приводит к повышению синтеза NO из L-аргинина. Мобилизация ЭПК из КМ также зависит от продукции NO и локальной активности MMP (матриксные металлопротеиназы), в частности MMP-9. MMP-9 способствуют освобождению ЭПК от адгезивного взаимодействия с клетками стромы, что приводит к выходу ЭПК в периферическую кровь [29]. После выхода из КМ ЭПК мигрируют в зону повреждения и действуют в одном из трех направлений: интеграции (восстановление поврежденного участка), образования новых сосудов и паракринном (выделение ангиогенных факторов). Последующая адгезия ЭПК к клеткам эндотелия и трансмиграция клеток через эндотелиальный монослой осуществляется при помощи селектинов: Р-селектина, Е-селектина и молекул адгезии: ICAM-1 (молекула клеточной адгезии) и PECAM-1(platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, или CD31), а также интегринов А4, β1, β2, β3 и β5, что облегчает связывание ЭПК с поврежденным участком эндотелия. После процессов мобилизации, миграции, адгезии, инвазии клеток происходит дифференцировка ЭПК в зрелые клетки эндотелия [28].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, лекарственными препаратами и тяжелыми металлами, с продуктами обмена веществ, которые индуцируют повреждение эндотелия [30]. Влияние физических факторов, таких как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение также приводит к дисфункции эндотелия. Механическое воздействие высокого гидростатического давления внутри выстилаемых им сосудов при артериальной гипертензии является одним их основных факторов повреждения эндотелия [30, 32]. Следует отметить роль иммунных факторов, таких как аутоантитела, иммунные комплексы, сенсибилизированные лимфоциты и др., способствующих развитию ангиопатий, а также роль наследственных структурно-функциональных нарушений сосудов в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Кроме того, факторами риска ЭД являются курение, частые стрессовые ситуации, преклонный возраст.

Эндотелиальной дисфункцией (ЭД) принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, и сосудистым тонусом [34].

Основным первичным клинико-патогенетическим проявлением повреждения эндотелия является нарушение его функции, что определяется как дисфункция эндотелия. Согласно современной гипотезе сосудистых осложнений, первичное повреждение начинается на уровне эндотелия сосудов и, таким образом, ЭД, ассоциированная с окислительным стрессом, рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний [34].

ЭД связана с большинством ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, сахарный диабет (СД), а также с хронической болезнью почек (ХБП) [34, 36].

В недавнем исследовании [37] показано, что кальцификация сосудов, опосредованная повреждением/дисфункцией эндотелия и ассоциированная со снижением почечной функции, через механизмы кардиоваскулярного ремоделирования вносит свой вклад в кардиоренальный континуум.

Ведущими проявлениями ЭД являются нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов (ЭЗВД) и повышение адгезивности эндотелиальной выстилки сосуда [37].

Поскольку ЭД связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных субстанций их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы [12, 13]. Повышенная адгезивность эндотелия и неконтролируемая остановка лейкоцитов составляют основу адгезивной формы ЭД и играют важную роль в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах. Развитие тромбофилического варианта ЭД обусловлено нарушением соотношения факторов, которые индуцируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, подавляют фибринолиз (фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, тромбоксан А2, тканевой фактор и др.), и атромбогенных веществ (NO, простациклин, тромбомодулин, t- PA и др.) с преобладанием первых [12]. Значительное снижение тромборезистентности сосудов зарегистрировано при атеросклерозе, АГ, СД, опухолевых заболеваниях. Деэндотелизация сосудов с обнажением базальной мембраны и накоплением продуктов распада клеток, фибрина, эритроцитарных сладжей, продуктов гемолиза и других факторов, которые повышают внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, приводят к развитию хронического ДВС-синдрома и других осложнений [38]. Ангиогенная форма ЭД связана с патологическим ангиогенезом — чрезмерной активностью VEGF-A и других ростовых факторов, нарушением в системе регуляторов ангиогенеза (ангиопоетины, ангиостатин и т.д.). И, наконец, вазомоторная форма ЭД обусловлена дефектом в работе эндотелиальных вазоактивных субстанций и имеет большое значение в механизмах как системного повышения АД, так и локального ангиоспазма [12, 13].

Изменение эндотелийзависимой релаксации сосудов происходит по множеству причин: снижение продукции NO, усиленная инактивация вазодилататоров, ослабленная диффузии NO к нижележащим гладкомышечным клеткам, снижение доступности запасов L-аргинина — предшественника NO, усиленное разрушение NO свободными радикалами кислорода, повышенное образование вазоконстрикторов [40]. ЭД также включает в себя ускоренное слущивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через базальную мембрану [6]. Эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми клетками. Поэтому в условиях гипергликемии при СД глюкоза беспрепятственно может проникать в эндотелиальные клетки, вызывая патологические биохимические реакции внутри клеток, являющиеся важной причиной развития ЭД. Гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем усиления окислительных процессов и гликирования [6]. ЭД является интегрированным синдромом инсулинорезистентности, углубляет ее, увеличивает реактивность сосудов, провоцирует кардиоваскулярные нарушения [41].

ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, сохраняет свою актуальность и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, поскольку нарушения эндотелийзависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут провоцировать спазм, формирование и рост бляшки с последующим ее разрывом [47].

Следовательно, ЭД проявляется также нарушением регуляции сосудистого тонуса и, как следствие, центральной и периферической гемодинамики. Вторым следствием является нарушение транспорта веществ через сосудистую стенку. Одним из основных проявлений этого следует считать накопление липидов в сосудистой стенке и вовлечение в атерогенез.

Следует отметить, что жирные кислоты, используемые клетками, высвобождаются только на уровне стенки сосудов [48, 49]. По сути дела липопротеины (ЛП) доставляют триглицериды только к эндотелиальным клеткам, и под воздействием липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит расщепление триглицеридов, хиломикронов и ЛПОНП на жирные кислоты и глицерин. ЛПЛ — это фермент, обеспечивающий потребление экзогенных жиров тканями, который локализован на эндотелии сосудов, к нему «прикрепляются» протеогликаны цепями гепарансульфата. Фермент в организме существует в виде двух форм — печеночной (гепаринвысвобожденная липаза печени) и внепеченочных

VERTE

липаз. ЛПЛ, или внепеченочная липаза, определяется главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах, где она связана с гликозаминогликанами, локализованными на обращенной в просвет сосуда (люминальной) поверхности капиллярного эндотелия [50]. Фермент активируется гепарином и белком апоС-II и подавляется хлористым натрием и протаминсульфатом [52]. ЛПЛ активнее в катаболизме ЛП, богатых триглицеридами, чем печеночная, и гидролиз триглицеридов происходит в основном внутри капилляров жировой ткани, скелетных мышц и сердечной мышцы [49, 52]. Взаимосвязь инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии и наиболее типичных нарушений липидного профиля представляется следующим образом. При гиперинсулинемии увеличивается синтез ЛПОНП печенью. Удаление их из крови регулируется ферментом внепеченочных ЛПЛ, который в свою очередь находится под контролем концентрации инсулина в крови [54, 55]. При ожирении, СД2 и, вероятно, вообще при синдроме инсулинорезистентности как печеночная ЛПЛ, так и ЛПЛ жировой ткани оказываются резистентными к действию инсулина [55, 57]. Сочетание повышенного синтеза ЛПОНП (вторичного по отношению к гиперинсулинемии) и нарушение удаления их из крови (вторичное по отношению к действию инсулина на ЛПЛ) вызывает повышение концентрации ЛПОНП и ТГ в плазме крови [58].

Нарушение функции ЛПЛ способствует также снижению содержания ЛПВП в крови [59, 60]. Кроме того, распад самих ЛПВП при гиперинсулинемии ускорен, что имеет четкую обратную корреляцию с содержанием инсулина в плазме крови натощак [61, 62, 63].

Наконец, следует обратить особое внимание на роль повреждения эндотелия в тромбогенезе. Установлено, что при СД2 существует взаимосвязь между нарушением микроциркуляции, в частности повышенной агрегацией тромбоцитов, степенью гипоксии и уровнем холестерина. Показатели первой фазы агрегации тромбоцитов у больных СД2, как правило, не изменены, а их агрегация при присоединении и прогрессировании диабетических микро- и макроангиопатий значительно усилена во второй, необратимой фазе, которая зависит от превращения арахидоновой кислоты (АК) в лабильные простациклины (PCI_2) и тромбоксаны (TXA_2) [64, 65]. Известно, что сохранение баланса между PCI_2 и TXA_2 является одним из определяющих факторов поддержания оптимального кровотока в любом органе, а динамическое равновесие между состоянием сосудистой стенки и активностью тромбоцитов во многом контролируется функционированием системы PCI_2-TXA_2. PCI_2 обладает выраженным вазодилаторным эффектом, тормозит процессы агрегации кровяных пластинок, играет цитопротекторную роль. Подавление синтеза PCI_2 сопровождается уменьшением его эффектов в locus minorum эндотелия и, как следствие, интенсивной аккумуляцией микротромбов, что в сочетании с влиянием биологически активных субстанций тромбоцитов способствует вазоконстрикции и создает патофизиологическую почву для развития ССЗ.

Гиперактивное состояние тромбоцитов при СД2, вероятно, опосредовано нарушением метаболизма АК в них, а факторами гиперпродукции TXA_2 у больных СД2, возможно, является хроническая гипергликемия, увеличение содержания АК в фосфолипидах мембран тромбоцитов, рост активности фосфолипазы A_2 и тромбоксансинтетазы, снижение уровня цАМФ в тромбоцитах, угнетение чувствительности аденилатциклазы, увеличение концентрации неэтерифицированных жирных кислот и циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня глютатиона, активности глютатионпероксидазы в тромбоцитах, а также дефицит витамина Е и т.д. [12, 66]. Ведущими факторами, которые способствуют подавлению синтеза PCI_2 при СД2, является снижение активности фосфолипазы A_2, высвобождение АК из фосфолипидов мембран эндотелиоцитов, повышение уровня ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП [67, 68]. смещение баланса в системе PCI_2-TXA_2 в сторону образования TXA_2, увеличение показателей соотношения TXB_2/6k-PGF_{1a} могут способствовать более выраженному проагрегантному и сосудосуживающему эффектам, нарушению реологических свойств крови, усилению адгезии форменных элементов к эндотелию. Взаимодействие тромбоцитов с поврежденной и/или неповрежденной сосудистой стенкой в области пониженного кровотока не требует активации свертывающей системы крови и происходит без ее участия. В результате образуются рыхлые тромбоцитарно-эритроцитарные тромбы, что объясняет неэффективность антикоагулянтов в ряде случа-

ев [67]. Значительное увеличение соотношения $TXB_2/6kPGF_{1a}$, вероятно, свидетельствует о степени нарушения структуры и функции биологических веществ в условиях гипергликирования и дает основание трактовать изменения соотношения $TXB_2/6k\text{-}PGF_{1a}$ как прогностически неблагоприятный признак, указывающий на присоединение ЭД у больных СД2 [68].

Вскоре после открытия роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов стали появляться методы исследования и оценки ЭД. Первые тесты носили инвазивный характер и поэтому были не пригодны для применения на больших группах обследуемых. В 1992 г. D. Celermajer et al. [69] предложили неинвазивный тест, позволяющий определить эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии ультразвуковым методом, используя пробу с реактивной гиперемией, анализируя параметры изменения напряжения смещения при прекращении/восстановлении кровотока в плечевой артерии (ПА).

К настоящему времени разработано и стандартизировано много способов инструментальной оценки функциональной активности эндотелия. Для этого исследуют сосудодвигательную функцию эндотелия с помощью фармакологических проб, проб с реактивной гиперемией, с холодовым или ментальным стрессом и некоторых других. Для регистрации динамики кровотока в различных сосудистых бассейнах используют, главным образом, ультразвуковую допплерографию; для исследования периферического сосудистого сопротивления — окклюзионную плетизмографию. Для исследования кровотока в сердце в отдельных случаях применяется ангиография или позитронно-эмиссионная томография [12, 70]. Не менее важным методом оценки выраженности ЭД в клинических условиях является лабораторная диагностика — оценка содержания в крови различных факторов, образующихся в эндотелии. Главное, чтобы концентрация БАВ и их метаболитов, характеризующих состояние эндотелия, были максимально сопоставимы со структурно-функциональными изменениями эндотелиального плацдарма [71]. Не все показатели крови имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Поэтому выбор тестов, позволяющих адекватно качественно и количественно оценить ЭД, является актуальной задачей современной науки и практики.

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) [12] разделяют вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в кровь или вне сосудов (NO, простациклин). Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, и их изменения могут свидетельствовать об активации и дисфункции эндотелия.
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него в условиях стимуляции гистамином, тромбином, цитокинами, системой комплемента (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена), а также при активации и повреждении эндотелия.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливаемые эндотелием (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С), высвобождение которых в кровь наблюдается при повреждении эндотелия.

Еще одним методом косвенной оценки функционального состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с ЭД [71]. К таким факторам относятся холестерин, гомоцистеин, малоновый диальдегид, ассиметричный диметиларгинин, липопротеин А, ксантиноксидаза, провоспалительные цитокины и др.

На сегодняшний день в изучении различных патологических процессов обоснованным является определение плазменного содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ЦДЭ) — общепризнанного морфологического маркера повреждения эндотелия, показателя баланса между гибелью клеток и их регенерацией [73, 74]. Количество ЦДЭ харак-

VERTE

теризует степень повреждения сосудистой стенки, уровень десквамации эндотелия, причем одним из молекулярных механизмов десквамации эндотелиоцитов является интернализация VE-кадгерина [74, 75]. ЦДЭ и эндотелиальные микрочастицы могут принимать участие в формировании провоспалительного фенотипа сосудистой стенки, играть роль в атерогенезе, ухудшении ангиогенеза, способствовать сосудистой кальцификации и артериальной жесткости [77, 77]. Более того, согласно данным литературы [73, 74, 79], количество ЦДЭ коррелирует с другими маркерами повреждения и активации эндотелия, такими как фактор Виллебранда, тромбомодулин, Е-селектин, а также с потокзависимой дилатацией артерий, что подтверждает их диагностическую ценность.

Примером необходимости комплексного подхода к диагностике ЭД могут служить наши исследования, свидетельствующие о том, что накопление ЦДЭ и снижение ЭЗВД плечевой артерии с достаточно высокой информативностью дискриминируют пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализной и диализзависимой стадиях **(табл.)** [37].

В то же время, по содержанию в плазме крови метаболитов оксида азота NO_2^- и NO_3^- различий между этими группами не выявлено.

Таким образом, в современных условиях оценка ЭД при СД должна иметь комплексный и системный характер, базироваться на исследовании сосудодвигательной функции эндотелия, изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилататорных субстанций и, несомненно, факторов ангиогенеза и регенерации эндотелия. Ранняя диагностика сосудистой системы, в том числе и диабетической нефропатии, будет способствовать разработке методов целенаправленной коррекции ЭД, контроля адекватности проводимого лечения.

Таблица. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния эндотелия у больных с додиализной и диализзависимой ХБП (M±m)

Показатель	ХБП		Z	p
	додиализная (n=167)	диализзависимая (n=94)		
Потокзависимая дилатация, %	6,44±0,34	4,33±0,49	3,72	<0,001
K, усл. ед.	0,061±0,005	0,030±0,006	4,16	<0,001
NO_2^-, ммоль/л	0,065±0,001	0,077±0,002	5,33	<0,001
NO_3^-, ммоль/л	1,16±0,01	1,26±0,02	3,84	<0,001
ЦДЭ, $\times 10^4$/л	9,8±0,2	16,3±0,4	11,23	<0,001

Примечание: K — чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига; NO_2^- — нитрит-анион, NO_3^- — нитрат-анион.

Список использованной литературы

1. Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Современные стандарты и рекомендации терапии сахарного диабета 2: фокус на метформин // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, № 12. — С. 18-24. (Sukhareva O.Yu., Shestakova M.V. Modern standards and recommendations for the therapy of diabetes mellitus 2: focus on metformin // Consilium medicum. — 2009. — Vol. 11, № 12. — P. 18-24).
2. Steinmetz A., Fenselau S., Schrezenmeir Y. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109, № 4. — P. 548-559.
3. Кузнецова Е.С., Кузнецова А.С., Шухтин В.В., Гоженко А.И. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Український журнал нефрології і діалізу. — 2015. — № 4 (49). — С. 21-26. (Kuznetsova Ye.S., Kuznetsova A.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A.I. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Ukrains'kiy zhurnal nefrologii i dializu. — 2015. — № 4 (49). — P. 21-26).
4. Жилюк В.И., Мамчур В.И. Роль эндотелия в механизмах нейропротекторного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 184-193. (Zhilyuk V.I., Mamchur V.I. The role of the endothelium in the mechanisms of neuroprotective action of nootropic agents in conditions of hyperglycemia // Zhurnal NAMN Ukraini. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 184-193).
5. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 24-32. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria // Nefrologiya. — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 24-32).
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 239 с. (Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetic nephropathy. — M.: Universum Pablishing, 2000. — 239 p.).
7. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 11-21. (Lupinskaya Z.A. Endothelium of vessels — the main regulator of local blood flow // Vestnik KRSU. — 2003. — № 7. — P. 11-21).
8. Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16, № 1. — P. 94-112.
9. Avogaro A., de Kreutzenberg S.V., Fadini G. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 82 (Suppl. 2). — P. S94-S101.
10. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cell to relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 299 — P. 373-376.
11. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. Эндокринология. — № 27. — С. 1694-1699. (Ametov A.S., Solov'yeva O.L. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction // RMZH. Endocrinologia. — № 27. — P. 1694-1699).
12. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — P. 315-319. (Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension // Arterial'naya gipertenziya. — 2008. — Vol. 14, № 4. — P. 315-319).
13. Arnold W.P., Mittal C.K., Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 3203-3207.
14. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор

литературы и собственные данные // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 28-46. (Panina I. Yu., Rumyantsev A. Sh., Menshutina M.A. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Review of literature and personal data // Nefrologiya. — 2007. — Vol. 11, № 4. — P. 28-46).
15. Perneby C. Studies of platelet function, and effects of aspirin and clopidogrel treatment // Stockholm: Karolinska Institutet. — 2011. — 62 p.
16. Маньковський Б.М., Могильницька Л.А, Могильницька О.Є. Вміст адгезійних молекул, Е-селектину та ендотеліїзалежна дилатація у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням // Ендокринологія. — 2015. — Т. 20, № 4. — С. 696-700. (Man'kovs'kiy B.M., Mohil'nits'ka L.A, Mogil'nits'ka O.Ye. The content of adhesion molecules, E-selectin and endothelium-dependent dilatation in patients with type 1 diabetes with microangiopathy who are suffering from childhood, and young adults with obesity // Endokrynolohia. — 2015. — Vol. 20, № 4. — S. 696-700).
17. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // Science. — 1997. — Vol. 275, N5302. — P. 964-966.
18. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология. — 2008. — № 1. — С. 66-73. (Ruda M.M., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Precursors of endothelial cells: a role in restoring endothelial function and the prospects of therapeutic use // Kardiologiya. — 2008. — № 1. — P. 66-73).
19. Hazarika S., Dokun A.O., Li Y. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 // Circ. Res. — 2007. — Vol. 101, № 9. — P. 948-956.
20. Khan S.S., Solomon M.A., McCoy J.P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry // Cytometry Part B: Clinical Cytometry. — 2005. — Vol. 64, № 1. — P. 1-8.
21. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors // Blood. — 2000. — Vol. 95, № 3. — P. 952-958.
22. Shi Q., Rafii S., Wu M.H. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // Blood. — 1998. — Vol. 92, № 2. — P. 362-367.
23. Gehling U.M., Ergun S., Schumacher U. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells // Blood. — 2000. — Vol. 95, № 10. — P. 3106-3112.
24. Masuda H., Alev C., Akimaru H. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential // Circulation research. — 2011. — Vol. 109, № 1. — P. 20-37.
25. Case J., Mead L.E., Bessler W.K. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors // Exp. Hematol. — 2007. — Vol. 35, № 7. — P. 1109-1118.
26. Bethel K., Luttgen M.S., Damani S. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction // Physical biology. — 2014. — Vol. 11, № 1. — P. 20-37.
27. Fadini G.P., Losordo D., Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use // Circulation research. — 2012. — Vol. 110, № 4. — P. 624-637.
28. Caiado F., Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs // Fibrogenesis & tissue repair. — 2012. — Vol. 5. — P. 4.
29. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // Circulation research. — 2004 — Vol. 95, № 4. — P. 343-353.
30. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 88. (Shestakova M.V. Endothelial dysfunction — the cause or effect of metabolic syndrome // RMZH. — 2001. — № 2. — P. 88).
31. Перцева Н.О. Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції і тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу // Ендокринологія. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 414-419. (Pertseva N.O. Effect of long antihypertensive therapy on structure of relationships between indicators of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in patients with compensated type 2 diabetes // Endokrynolohia. — 2015. — Vol. 20, № 1. — P. 414-419).
32. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2015. — № 1. — С. 24-32. (Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. The role of endothelial progenitor cells in the development of diabetes mellitus complications // Sakharnyy diabet. — 2015. — № 1. — P. 24-32).
33. Зотова И.В., Затейщикова Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 58-67. (Zotova I.V., Zateyshchikova D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of nitric oxide and the development of atherosclerosis // Kardiologiya. — 2002. — № 4. — P. 58-67).
34. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2673-2678.
35. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. — 2014. — № 3. — С. 42-46. (Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Mokhammadi L.N., Loriya I.Zh. Change in endothelial function in patients with arterial hypertension in various forms of atrial fibrillation // Klinicheskaya meditsina. — 2014. — № 3. — P. 42-46).
36. Martens C.R., Edwards D.G. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease // Card. Res. Pract. — 2011; 2011: 267257.
37. Сусла О.Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування шляхів оптимізації діагностики, лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби». — Тернопіль, 2016. — 44 с. (Susla O.B. Clinical and pathogenetic study ways to optimize the diagnosis, treatment and prevention of the cardiovascular system calcification in patients with chronic kidney disease: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya doktora med. nauk: spets. 14.01.02 «Vnutrishni khvorobi». — Ternopil', 2016. — 44 p.).
38. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца // Кардиология. — 1998. — № 6 (6). — С. 4-17. (Gratsianskiy N.A. Prevention of exacerbations of coronary heart disease // Kardiologiya. — 1998. — № 6 (6). — P. 4-17).
39. Перцева Н.О. Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією // Запорожский медицинский журнал. — 2014. — № 6. — С. 11-17. (Pertseva N.O. Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipid profile and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation for type 2 diabetes with arterial hypertension // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. — 2014. — № 6. — P. 11-17).
40. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A., Johnstone M.T., Creager M.A. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 567-574.
41. Сусла О.Б., Мисула І.Р., Гоженко А.І. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу // Кровообіг та гемостаз. — 2011. — № 3-4 (33-34). — С. 64-68. (Susla O.B., Misula I.R., Gozhenko A.I. Structural and functional changes in endothelium and calcification of heart valves in patients with chronic kidney disease prior to dialysis // Krovoobih ta hemostaz. — 2011. — № 3-4 (33-34). — S. 64-68).
42. Ждан В.М., Катеренчук І.П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2014. — № 1. — С. 39-43. (Zhdan V.M., Katerenchuk I.P. Optimization of endothelial dysfunction correction in patients with metabolic syndrome in the practice of family doctor // Zdobutki klinichnoi ta yeksperimental'noi meditsini. — 2014. — № 1. — P. 39-43).

VERTE

43. Storey A.M., Perry C.J., Petrie J.R. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes // Br. J. Diabetes and Vascular Disease. — 2001. — Vol. 1, № l. — P. 22-27.
44. Kinlay S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease // Curr. Opin. Lipidol. — 2001. — Vol. 12. — P. 383-389.
45. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Consilium medicum. — 2001. — № 3 (2). — С. 61-63 (Ageyev F.T., Ovchinnikov A.G., Mareyev V.Yu., Belenkov Yu.N. Endothelial dysfunction and heart failure: a pathogenetic relationship and the potential for therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // Consilium medicum. — 2001. — № 3 (2). — P. 61-63).
46. Семидоцкая Ж.Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом: Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза // Сб. мат. Первого объединенного конгресса. — М., 2002. — С. 37. (Semidotskaya Zh.D. Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis.. Aktual'nyye problemy ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi, nefrologii i gemafereza // Sb. mat. Pervogo ob'yedinennogo kongressa. — M., 2002. — P. 37).
47. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18, № 3 — С. 5-22. (Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: Status of 2014 and Prospects for Development // Sakharnyy diabet. — 2015. — Vol. 18, № 3 — P. 5-22).
48. Тадтаева Н.Е., Басиева О.О. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией // Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 3 (145). — С. 109-113. (Tadtayeva N.E., Basiyeva O.O. Diagnostic value of markers of vascular endothelial damage in type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. — 2014. — № 3 (145). — P. 109-113).
49. Осипенко А.Н., Акулич Н.В., Клишевич Ф.Н. Жирные кислоты крови и их взаимосвязи при атеросклерозе // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 3. — Ч. 2. — С. 197-19.9 (Osipenko A.N., Akulich N.V., Klishevich F.N. Fatty acids of blood and their interrelations in atherosclerosis // Tavricheskiy medikobiologicheskiy vestnik. — 2012. — Vol. 15, № 3. — Ch. 2. — P. 197-199).
50. Титов В.Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 4. — С. 3. (Titov V.N. Diagnostic value of the definition of post-heparin lipoprotein lipase // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2003. — № 4. — P. 3).
51. Рыжов В.Е., Макаров В.Г. Методические указания по изучению гиполипидемического и антиатеросклеротического действия фармакологических веществ: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 455-456. (Ryzhov V.E., Makarov V.G. Methodological guidelines for the study of lipid-lowering and anti-atherosclerotic effects of pharmacological agents: Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu farmakologicheskikh veshchestv / pod red. R.U. Khabriyeva. — M.: Meditsina, 2005. — P. 455-456).
52. Chan D.C., Nguyen M.N., Watts G.F., Barrett P.H. Plasma apolipoprotein C-III transport in centrally obese men: associations with very low-density lipoprotein apolipoprotein B and high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, № 2. — P. 557-564.
53. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике (3-окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 3. — С. 3-9. (Titov V.N., Lisitsyn D.M. Other ideas about the formation of ketone bodies, kinetics (3-oxidation of fatty acids and the pathogenesis of ketoacidosis) // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2005. — № 3. — P. 3-9).
54. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек // Консилиум медиум. — 2010. — Т. 3, № 10. — С. 464-468. (Aleksandrov A.A. Diabetes mellitus: a disease of «exploding» plaques // Konsilium medium. — 2010. — Vol. 3, № 10. — P. 464-468).
55. Willerson J.T., Ridke R.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // Circulation. — 2010. — Vol. 27, Suppl. 1. — P. 2-10.
56. Корчина И.В., Корчин В.И. Состояние углеводно-липидного обмена у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом после инфаркта миокарда при различной сахароснижающей терапии // Современные наукоемкие технологии. — 2007. — № 5. — С. 65-67. (Korchina I.V., Korchin V.I. The state of carbohydrate-lipid metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after myocardial infarction under various hypoglycemic therapy // Sovremennyye naukoyemkiye tekhnologii. — 2007. — № 5. — P. 65-67).
57. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia // Curr. Opin. Lipidol. — 2006. — Vol. 17. — P. 238-246.
58. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 297. — P. 271-288.
59. Cabre A., Lazaro I., Girona J. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes // J. Lipid. Res. — 2008. — Vol. 49, № 8. — P. 1746-1751.
60. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis // Circ. J. — 2010. — Vol. 74. — P. 2263-2270.
61. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R. Over production of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1225-1232.
62. Neyrinck A.M., Van Hee V.F., Bindels L.B., De Backer F., Cani P.D., Delzenne N.M. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut // Br. J. Nutr. — 2012. — Vol. 109, № 5. — P. 802-809.
63. Котюжинская С.Г. Патофизиология липид-транспортной системы и ее роль в патогенезе атеросклероза: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологическая физиология». — Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. — Одесса. — 2015. — 40 с. (Kotyuzhinskaya S.G. Pathophysiology of the lipid transport system and its role in the pathogenesis of atherosclerosis: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya doktora med. nauk: spets. 14.03.04 «Patologicheskaya fiziologiya». — Odesskiy natsional'nyy meditsinskiy universitet MZ Ukrainy. — Odessa. — 2015. — 40 p.).
64. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // Therapia. — 2011. — Vol. 3, № 56. — P. 26-30. (Konopleva L.F. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods of its correction // Therapia. — 2011. — Vol. 3, № 56. — P. 26-30).
65. Saboor M., Ilyas M.S. Platelets structural, functional and metabolic alterations in diabetes mellitus // Pak. J. Physiol. — 2012. — Vol. 8, № 2. — P. 40-43.
66. Dhaun N., Melville V., Blackwell S., Talwar D.K., Johnston N.R., Goddard J., Webb D.J. Endothelin-A receptor antagonism modifies cardiovascular risk factors in CKD // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 24, № 1 — P. 31-36.
67. Salam I., Tetruashvily M., Frey A.J., Wilson S.J., Stitham J., Hwa J., Smyth E.M. Dominant negative actions of human prostacyclin receptor variant through dimerization: implications for cardiovascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. — Vol. 30, № 9. — P. 1802-1809.
68. Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Ажмі Самір, Сергієнко О.О. Маркери ендотеліальної дисфункції, функціонально-структурні зміни міокарда і тромбоцитів при кардіо-васкулярній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу // Ендокринологія. — 2014. — Т. 19, № 2. — С. 99-105. (Serhiyenko V.O., Sehin V.B., Azhmi Samir, Serhiyenko O.O. Markers of endothelial dysfunction, functional and structural changes of the myocardium and platelets in the cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // Endokrynolohiya. — 2014. — Vol. 19, № 2. — P. 99-105).
69. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 7, № 340 (8828). — P. 1111-1115.
70. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Хорева М.А., Воробьев Р.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5. — С. 129-136. (Vorob'yeva Ye.N., Shumakher G.I., Osipova I.V., Khoreva M.A., Vorob'yev R.I. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. — 2006. — № 5. — P. 129-136).

71. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе // Нефрология. — 2010. — Т. 14, № 4. — С. 48-52. (Kharlamova U.V., Il'icheva O.Ye. State of endothelial function and hemostasis system in patients on hemodialysis // Nefrologiya. — 2010. — Vol. 14, № 4. — P. 48-52).
72. Khaira A., Mahajan S., Kumar A. Endothelial function and oxidative stress in chronic kidney disease of varying severity and effect of acute hemodialysis // Ren. Fail. — 2011. — Vol. 33, № 4. — P. 411-417.
73. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50-52. (Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. The diagnostic value of the definition of desquamated blood endothelial cells // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2001. — № 1. — P. 50-52).
74. Boos C.J., Lip G.Y.H., Blann A.D. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1538-1547.
75. Байгильдина А.А., Лебедева А.И., Вагапова В.Ш. Возможные источники циркулирующих в крови эндотелиальных клеток // Морфология. — 2011. — Т. 139, № 3. — С. 58-61. (Baygil'dina A.A., Lebedeva A.I., Vagapova V. Sh. Possible sources of circulating endothelial cells in the blood // Morfologiya. — 2011. — Vol. 139, № 3. — P. 58-61).
76. Топчій І.І., Кірієнко О.М., Циганков О.І., Бондар Т.М., Щенявська О.М. Морфологічний та функціональний стан ендотелію у хворих із ішемічною хворобою серця та хронічним гломерулонефритом // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 1. — С. 10-14. (Topchiy I.I., Kiriyenko O.M., Tsyhankov O.I., Bondar T.M., Shchenyavs'ka O.M. Morphological and functional status of the endothelium in patients with coronary heart disease and chronic glomerulonephritis // Ukrayins'kyy zhurnal nefrolohiyi ta dializu. — 2013. — № 1. — P. 10-14).
77. Buendia P., Montes de Oca A., Merino J.A. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification // FASEB J. — 2015. — Vol. 29, № 1. — P. 173-181.
78. Сусла О.Б. Активність хронічного запалення і пошкодження ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця при діаліз-залежній хронічній хворобі нирок // Український журнал нефрології та діалізу. — 2014. — № 4. — С. 59-64. (Susla O.B. Activity of chronic inflammation and endothelial damage in patients with valvular calcification in the dialysis-dependent chronic kidney disease // Ukrayins'kyy zhurnal nefrolohiyi ta dializu. — 2014. — № 4. — P. 59-64).
79. Shantlisa E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice // J. Thromb. Haemost. — 2008. — № . 6. — P. 865-868.

(Надійшла до редакції 10.04.2017 р.)

Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету Повідомлення І. Ендотеліальна дисфункція: етіологія, патогенез і методи діагностики

А.І. Гоженко, Г.С. Кузнецова, К.С. Кузнецова, Т.М. Биць, А.Б. Сусла

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

Резюме. У лекції розглянуто сучасні дані про основні механізми пошкодження та відновлення ендотелію судин, про функції ендотелію та методи діагностики ендотеліальної дисфункції (ЕД). Наведено результати власних досліджень ЕД у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) на переддіалізній і діаліззалежній стадіях. Оцінювали показники ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, вміст у плазмі крові метаболітів оксиду азоту NO_2^- і NO_3^- і циркулюючих десквамаційних ендотеліоцитів (ЦДЕ). Результати свідчать про необхідність комплексної та системної оцінки ЕД, яка ґрунтуватиметься на дослідженні судинної функції ендотелію, вивченні маркерів пошкодження ендотелію, вазоконстрикторних і вазодилататорних субстанцій, чинників ангіогенезу та регенерації ендотелію. Рання діагностика судинної системи сприятиме розробці методів цілеспрямованої корекції ЕД і контролю адекватності проведеного лікування.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, ендотеліальні прогеніторні клітини, оксид азоту, циркулюючі десквамаційні ендотеліоцити.

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods

A.I. Gozhenko, H.S. Kuznetsova, K.S. Kuznetsova, T.N. Byts, A.B. Susla

G.P. «Ukranian Scientific Research of Transport Medicine, MH Ukraine»

Abstract. The lecture covers the modern data of the main injury and repair mechanisms of the vascular endothelium, the functions of the endothelium and the methods of assessment of endothelial dysfunction (ED). The interrelation between the various endothelial dysfunction's indicators were demonstrated. The results of our own studies of ED of the patients with chronic kidney disease (CKD) were examined. Depending on the stage of CKD on dialysis and predialysis stage. The indicators of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of the brachial artery, the plasma contents of nitric oxide metabolites NO2- and NO3- and the circulating desquamated endothelial cells (CDE) were evaluated. The results indicate a necessity of complex and systemic evaluation of ED, based on a study of vasomotor endothelial function, the study of markers of endothelial injury, vasoconstrictor and vasodilatory substances, angiogenesis factors and endothelial regeneration. Early diagnostic of the vascular system will contribute to the development of targeted methods of correction ED, monitoring the adequacy of the treatment.

Keywords: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelial progenitor cells, nitric oxide, circulating desquamated endothelial cells.

Лекції

Thomas Addison и его монгорафия – у истоков эндокринологии

С.И. Рыбаков

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

В медицине известно достаточно большое количество заболеваний, синдромов, симптомов, которые носят имена исследователей, впервые их открывших и описавших. В Словаре медицинских эпонимов — Whonamedit, содержатся сведения о 8531 подобном медицинском термине, которые описанны в 4292 публикациях с перечислением 3410 физических лиц — авторов, 130 женщин и 3280 мужчин [1]. Всем известны болезнь Боткина, тиреоидит Хашимото, болезнь Паркинсона, зоб Базедова, или Грейвса, болезнь Иценко-Кушинга, симптомы Хвостека, Труссо, Щеткина-Блюмберга и другие. Правда, в последнее время многие из них заменяются наименованиями, содержащими информацию об этиопатогенезе, клинических особенностях этих заболеваний и синдромов и т.д. Однако мало известны имена ученых, которым удавалось в истории клинической медицины оставить память о себе сразу двумя выдающимися достижениями подобного рода, которые увековечены соответствующими эпонимами. Такой личностью оказался выдающийся английский ученый, клиницист, патофизиолог, анатом Томас Аддисон (T. Addison) (1795-1860). Впервые описанные им первичная хроническая недостаточность надпочечных желез и заболевание крови ныне известны как болезнь Аддисона и пернициозная анемия Аддисона.

Результаты исследований надпочечников, выполненные Т. Аддисоном, вышли далеко за пределы описания новой нозологической единицы — хронической недостаточности коры надпочечников (гипокортицизма). Автор совершил выдающееся открытие — установил четкую связь между морфологическими изменениями надпочечных желез и определенными расстройствами функций человеческого организма и доказал их жизненно важную значимость. Со времени первого описания B. Eustachius в 1552 г. надпочечников все последующие исследования были посвящены в основном их анатомии и топографии, и практически ничего не было известно об их функции. В 1716 г. Французская академия наук учредила специальную премию за выяснение функции надпочечников. Премия так и не была вручена. Переломной оказалась первая половина XIX века, когда благодаря исследованиям Т. Аддисона было установлено, что эти две крошечные железки, расположенные в глубоких, труднодоступных отделах организма, играют исключительную роль в поддержании жизнедеятельности, и их разрушение несовместимо с жизнью [2]. Эта концепция была блестяще подтверждена данными французского патофизиолога Ч-Э. Броун-Секара (Ch-E. Brown-Sequard)

* 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

© С.И. Рыбаков

(1817-1894) [3], который показал, что удаление обоих надпочечников у экспериментальных животных было несовместимо с жизнью и быстро приводило к смерти. Фактически исследования Т. Аддисона открыли эру изучения роли и функций эндокринных желез, в частности надпочечников, в человеческом организме, и он с полным правом может считаться одним из основателей нового направления клинической медицины — эндокринологии [4, 5].

С подобных позиций личность человека, совершившего столь выдающееся открытие, заслуживает пристального внимания и глубокого уважения. Несомненный интерес представляет знакомство с его жизненным путем, результатами научных исследований, окружением, характерологическими особенностями, поведением, привычками [4-9].

Т. Аддисон родился в апреле 1795 г. в небольшом местечке Long Benton неподалеку от Newcastle upon Tyne в небогатой семье Сары и Джозефа Аддисон. Отец занимался торговлей бакалейными товарами, преимущественно мукой. Мать была домашней хозяйкой. В семье был еще один сын, старший брат Томаса — Джон. Существует некоторая неопределенность относительно точной даты рождения Томаса Аддисона. В церкви Long Benton фигурирует дата его крещения — 11 октября 1795 г. Путаница возникла, возможно, в связи с записями о рождении брата. Начальное образование он получил в Royal Free Grammar School в Newcastle. Здесь он проявил большую склонность к языкам, особенно к латыни, которую настолько хорошо изучил, что мог свободно разговаривать на этом языке. Это в последующем способствовало его научным исследованиям и снискало дополнительное уважение окружающих. Отец стремился дать возможность младшему сыну получить образование и приобрести более высокий социальный статус. Он положительно отнесся к его решению заняться медициной, и в 1812 г. Томас поступил в Medical School University of Edinburg. В Университете рано проявились его способности, и он считался одним из лучших студентов. Здесь он познакомился с Ричардом Брайтом (Richard Bright) (1789-1858), в будущем одним из основателей нефрологии. Р. Брайт происходил из богатой семьи, его отец был банкиром. Он получил хорошее домашнее воспитание и отличался легким веселым характером. Впоследствии их связывали тесные дружеские узы, и они много лет сотрудничали в одном из ведущих лондонских госпиталей.

В августе 1815 г. Т. Аддисон закончил обучение и получил звание доктора медицины (MD), защитив полагающуюся в этих случаях диссертацию [10]. В том же году он переехал в Лондон и поступил в Lock Hospital в качестве хирурга-стажера (house surgeon). Одновременно он практиковал в поликлиническом отделении под руководством известного дерматолога Томаса Бэйтмена (Thomas Bateman) (1778-1821), который привил ему на многие годы глубокий интерес к кожным заболеваниям. С 1820 г. он был зачислен в штат лондонского Guy's Hospital, одного из крупнейших и авторитетных медицинских учреждений того времени, с которым были связаны его последующая жизнь и деятельность до момента выхода на пенсию. Карьера молодого специалиста продвигалась успешно, но довольно неторопливо. 22 декабря 1819 г. он получил диплом Лиценциата Королевского колледжа врачей и лишь через несколько лет — звание полного официального члена общества. В январе 1824 г. ему было присвоено звание Assistent Physisian. С 1827 г. он становится преподавателем медицины (Materia Medica) при Медицинской школе госпиталя и в 1837 получает звание Full Physisian, а годом позже становится членом Совета врачей. Лекции он читал параллельно со своим приятелем Р. Брайтом, который также работал в этом госпитале. Последний, помимо высоких профессиональных достоинств, был внешне яркой привлекательной личностью с легким характером. В противоположность ему Т. Аддисон отличался сдержанной манерой поведения, кажущейся внешней недоступностью, холодностью и даже заносчивостью, что, по мнению одних, считалось признаками гордости и замкнутости, а другие рассматривали это как скромность, внутреннюю неуверенностью в себе. Второе, очевидно, было правильнее. Тем не менее, они успешно сотрудничали в течение ряда лет. После ухода Р. Брайта в 1840 г. на пенсию Т. Аддисон самостоятельно продолжал преподавательскую деятельность до 1855 г. Он был блестящим преподавателем. Его лекции отличались насыщенностью материалом, глубиной и логичностью изложения в сочетании с прекрасным стилем. В то время студенты были обязаны платить за прослушивание определенных курсов. Для того, чтобы попасть на лекции Т. Аддисона, они пускались на всякие ухищре-

VERTE

ния, дабы получить такую возможность. Нередко его внешние, характерологические черты, поведение оказывали определенное негативное влияние на окружающих, на продвижение по службе и утверждение положения в обществе. Например, звание члена Королевского колледжа врачей он получил лишь в 1838 г. Препятствовало это также расширению частной практики, хотя его диагнозы отличались высокой точностью, логичностью, доказательностью.

Т. Аддисон был одним из наиболее талантливых диагностов своего времени. Он внес значительные усовершенствования в диагностический процесс. Крайне важным считал необходимость сопоставления клинических данных с результатами патологанатомических исследований, что позволяло глубже проникнуть в сущность заболеваний. Он выступал за широкое использование всех возможных дополнительных средств, облегчавших постановку диагноза. Прекрасные диагностические способности, талант лектора, пытливый ум и глубокая проницательность снискали ему глубокое уважение со стороны пациентов, студентов, коллег. Вот что писали о нем его коллеги и ученики С. Вилкс (S. Wilks) и Т. Дэлди (T. Daldy) [11]: «Он обладал необычайно высокой восприимчивостью и был в высшей степени дотошным и проницательным по сравнению с обычными людьми. Больной перед ним оказывался всесторонне детально изученным («просвеченным»), и немногие симптомы оставались незамеченными. Он никогда не удовлетворялся наполовину доказанными фактами и оставался у постели больного, настойчиво стараясь проследить картину развития заболевания, что нередко утомляло присутствующих коллег и учеников. Для тех, кто лучше его знал, его умение и стремление разобраться в хитросплетениях строения организма больного и вытащить на свет скрытое заболевание, казалось непревзойденным». Нередко он возвращался к повторному осмотру сложного больного, тщательно и придирчиво выяснял все нюансы заболевания. Он мог в вечернее или ночное время, приводя в смятение персонал, явиться в клинику для повторного осмотра пациента и выяснения упущенной, по его мнению, информации. Гениальная наблюдательность, тщательное внимание к мельчайшим фактам и симптомам заболевания, логическое сопоставление и анализ полученной информации способствовали тому, что Т. Аддисон заслуженно считался непревзойденным диагностом. Его часто приглашали для участия в консилиумах в особо сложных случаях, и он всегда с честью выходил из самых запутанных ситуаций. Больные, находившиеся в госпитале под его наблюдением, почти всегда получали четкие, обоснованные диагнозы, как и пациенты частной практики. На фоне столь серьезного отношения и успехов в диагностике Т. Аддисон по непонятным причинам проявлял гораздо меньше интереса к лечению больных, ограничиваясь нередко общими рекомендациями. Сохранился один из эпизодов подобного рода [11]. Т. Аддисон был приглашен к больному с непонятными болями в животе. Проведя несколько часов у его постели, он поставил верный диагноз — «рак брюшины». На вопрос коллег, что бы он рекомендовал предпринять, последовала рекомендация назначить больному магнезию. Возможно, Т. Аддисон понимал бесперспективность лечения больного, или сказалось его нигилистическое отношение к терапевтическим мероприятиям.

Т. Аддисон наряду с Р. Брайтом и Т. Ходжкином (T. Hodgkin) (1798-1866) был одним из трех «гигантов», которые принесли славу и известность Guy's Hospital — одному из ведущих и крупнейших медицинских учреждений Англии. В частности, они являлись сторонниками патофизиологических подходов в трактовке различных заболеваний и параллельно уделяли большое внимание изучению их морфологических характеристик. Т. Аддисон считал, что анализ любого случая заболевания должен базироваться на четких представлениях об анатомических изменениях, происходящих в заболевшем органе. Он был сторонником использования новых методов диагностики и всячески внедрял их в практику. Например, он активно выступал за широкое использование стетоскопа Ляэннека, недавно изобретенного в 1819 г., для обследования больных, тогда как большинство консервативно настроенных врачей относились к этому новшеству сдержанно, если не отрицательно. Он писал: «Ляэннек сделал больший вклад в прогресс медицинского искусства, чем кто-либо другой в прошлом и настоящем» [4, 6].

Научные труды Т. Аддисона отличались широтой, актуальностью, глубиной исследований, значимостью полученных результатов. Им был опубликован ряд работ [6-8,11], включавших результаты изучения анатомии легких, пневмоний, туберкулеза, жировой дистрофии печени, воспаления толстого кишечника, аппендицита, работы по

токсикологии, гинекологии, о применении электричества при некоторых судорожных заболеваниях. В течение многих лет в центре его внимания находились кожные заболевания. В частности, он описал диабетическую ксантому, кольцевидную склеродерму (келлоид Алибера-Аддисона), жировую гранулему. По его инициативе и при непосредственном участии в госпитале в 1824 г. было создано отделение для лечения кожных заболеваний и позднее музей, где была собрана уникальная коллекция восковых изображений различных форм патологии кожи. Над последней в течение почти 50 лет трудился его ученик Дж. Тоун (J. Towne). Т. Аддисон был одним из крупнейших дерматологов Англии, читал курс лекций по кожным заболеваниям в Gay's Hospital.

Особо следует отметить начатую им совместно с Р. Брайтом, подготовку капитального 3-томного труда «Элементы практической медицины» (Elements of the Practice of Medicine). К сожалению, в 1839 г. вышел только первый том, написанный преимущественно Т. Адиссоном. Это редкое в XIX веке издание, предпринятое двумя выдающимися клиницистами, имело целью служить современным практическим руководством, необходимым врачам и студентам. В книге содержится одно из первых и полных описаний «воспаления слепой кишки и червеобразного отростка» начиная с первых ранних симптомов до формирования абсцесса (аппендикулярного) и смерти от перитонита с описанием патоморфологических аутопсийных данных. Вообще, следует отметить, что Т. Аддисона по современным представлениям нельзя отнести к числу «плодовитых» авторов. Им опубликовано 15 работ, 4 в соавторстве, не считая его основного труда о заболеваниях «супраренальных капсул» [5].

Зарождение концепции болезни Аддисона, по мнению ряда его современников, связано с его наблюдениями больных с необычной формой анемии, при которой он обнаружил в нескольких случаях на аутопсии изменения надпочечников и сначала счел их причиной нарушений кроветворения. В последующем он обратил внимание на наличие характерной пигментации кожи, которая также сопровождалась изменениями надпочечников, но не всегда анемией. Продолжая наблюдения, в итоге он пришел к выводам о синдроме гиперпигментации кожи и еще ряде сопутствующих симптомов как следствии деструктивных изменений в «надпочечных капсулах» (надпочечниках).

А теперь о главном труде Т. Аддисона [2], который обессмертил его имя. В течение некоторого времени, начиная с 1843 г., он занимался изучением атипичной формы анемии, при которой у некоторых больных обнаруживались необычные изменения в надпочечниках — увеличение или уменьшение размеров, уплотнение, наличие опухолевой или фиброзной ткани, признаки некроза паренхимы, изменения, характерные для туберкулезного процесса. Вначале он пытался рассматривать эти два патологических состояния как одно заболевание. В начале 1849 г. он выступил на заседании South London Medical Society с сообщением о результатах своих наблюдений. Оно было опубликовано в London Medical Gazette 15 марта 1849 г. [12]. Было представлено описание нескольких случаев патологического синдрома, который сопровождался анемией, резкой слабостью, бледностью, прогрессирующим ухудшением общего состояния и смертью больных. Параллельно у трех больных обнаруживались описанные выше изменения «надпочечных капсул» и выраженная гиперпигментация кожи.

Продолжая исследования, Т. Аддисон выяснил ряд специфических свойств обнаруженной им анемии — в частности, не во всех случаях наблюдались изменения в надпочечниках. Параллельно он установил, что наблюдаемые у многих больных изменения надпочечников также носили необычный характер и не были связаны с анемией. В итоге он пришел к выводу, что это — «два различных заболевания». Итогом исследований явилась изданная в мае 1855 г. небольшая изящная монография «О конституциональных (общих) и местных эффектах заболеваний надпочечных капсул» (On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsule) [2]. В ней было 39 страниц текста и 11 рисунков, которые в связи с отсутствием цветной печати в то время были выполнены художниками вручную. Эта историческая работа фактически положила начало эпохе изучения роли эндокринных желез в организме — их функционального состояния, первичных нарушений как причин ряда заболеваний, патофизиологических процессов, протекающих с их участием и пр.

Монография была встречена достаточно сдержанно и неоднозначно, но, тем не менее, широко обсуждалась в Англии, Шотландии, Франции, Германии. Один из авторитетов того времени Дж. Беннет (J. Bennet) (1801-1867) из Эдинбурга

VERTE

вообще отрицал существование описанного заболевания [5]. В частности, рассматривались такие вопросы: могла ли анемия быть причинным фактором изменений в надпочечниках или наоборот, мог ли описанный в 1949 г. патологический синдром представлять одно заболевание или это были две разные формы патологии, когда автор к 1855 г. пришел к окончательному заключению о существовании болезни, получившей впоследствии его имя. Мнения были разные, порой прямо противоположные [5, 13, 14]. Более конкретно высказался авторитетный французский исследователь и клиницист A. Trousseau (А. Труссо) (181-1867), который подтвердил существование этой самостоятельной формы патологии и дал ей название — болезнь Аддисона [15].

Достаточно спорными оказались вопросы приоритета, связанные с анемией, которую стали рассматривать как самостоятельное состояние [14]. До Т. Аддисона в протоколах Медико-хирургического общества Эдинбурга за 1822 г. появилось сообщение J. Combe (Дж. Комбе) (1796-1883) [16] о подобной форме анемии, которую он назвал идиопатической, но оно оставалось неизвестным вплоть до его смерти в 1883 г. В 1872 г. швейцарский исследователь, ученик Вирхова и учитель Кохера и Нейсера M. Biermer (М. Бирмер) (1827-1892) опубликовал подробное описание «прогрессирующей пернициозной анемии», которой в последующие годы присвоили эпоним «анемия Аддисон-Бирмера» [17].

Монография Т. Аддисона о заболеваниях надпочечников, по мнению большинства исследователей и клиницистов, относится к числу наиболее выдающихся медицинских трудов, написанных в XIX ст. Сэр Henry Dale (Г. Дэйл), выступая с «Адиссоновской лекцией» в 1949 г. [4], указал, что по значимости выполненных исследований T. Addison должен быть отнесен к числу основателей эндокринологии как клинической дисциплины. Т. Аддисон впервые установил отчетливую связь определенного патологического состояния с морфологическими изменениями одной из «беспротоковых» желез (надпочечников). Выяснение роли щитовидной, паращитовидных желез, островковой части поджелудочной железы было еще впереди.

Эта историческая работа начиналась словами автора: «Трудно возражать против того, что в настоящее время функции надпочечных капсул и оказываемое ими влияние (на организм) почти или полностью неизвестны». Далее в работе излагаются клинические характеристики и данные аутопсии 11 наблюдаемых им больных; был еще один пациент, которого не вскрывали после смерти. Эта группа состояла из 8 мужчин и 4 женщин в возрасте от 22 до 60 лет. У всех больных наблюдалась типичная картина хронической надпочечниковой недостаточности. Выраженная гиперпигментация кожи и слизистой оболочки ротовой полости присутствовала во всех случаях. Окраска кожи колебалась от степени темного загара до глубоко бронзового оттенка, за что данное заболевание получило в свое время название бронзовой болезни. У одного больного на фоне гиперпигментации наблюдалось витилиго. Слабость вплоть до глубокой астении, гиподинамия, тошнота, рвота, слабый пульс, снижение массы тела / истощение, понос в различной степени выраженности и комбинациях присутствовали во всех случаях. Судя по детальным описаниям каждого больного, диагноз хронической надпочечниковой недостаточности с сегодняшних позиций не составил бы труда, даже при отсутствии данных гормонального обследования. Вот как сам автор описывал своих пациентов: «Изменения окраски кожи распространялись по всему телу, но наиболее сильно были выражены на лице, шее, верхних конечностях, половом члене, мошонке, в аксиллярных зонах, вокруг сосков. Ведущими и характерными признаками патологического состояния, на которые я обращаю ваше внимание, были анемия, общая слабость, астения, выраженное ослабление сердечной деятельности, раздражение кишечника (очевидно, поносы) и характерное изменение окраски кожи, наблюдаемой в случаях патологического состояния надпочечных капсул».

Основными факторами, подтверждающими происхождение заболевания и связь его с патологией надпочечников, явились результаты аутопсий. В пяти случаях был обнаружен туберкулезный процесс в надпочечниках, причем в одном — в сочетании с гнойной инфекцией. Метастатическое поражение надпочечников имело место в четырех случаях. Необычным явилось обнаружение развития метастазов в одном надпочечнике: при раке желудка и матки — в левом, при раке легкого — не указано в каком, и лишь при раке молочной железы описаны метастазы в обеих железах. Возможной причиной надпочечниковой недостаточности в одном случае яви-

лось, предположительно, кровоизлияние в левый надпочечник в результате тромбоза центральной вены. С позиций современных взглядов можно было предполагать аутоиммунное поражение надпочечников у двух больных. В одном случае вскрытие не производилось. Основанием явилось наличие у обоих витилиго, что в сочетании с явлениями гипокортицизма характерно для полигландулярного аутоиммунного синдрома II типа, дополнительными элементами которого являются аутоиммунное заболевание щитовидной железы (тиреоидит Хашимото или тиреотоксикоз) и сахарный диабет 1-го типа. Представляет интерес один из его пациентов, у которого была типичная картина надпочечниковой недостаточности, опухоль грудной клетки (?), увеличение околоушных слюнных желез. До Т. Аддисона больного наблюдал, лечил и описал его коллега и друг Р. Брайт [6]. Однако он не связал наблюдаемую симптоматику с возможной патологией надпочечников. На аутопсии были обнаружены увеличенные в 3-4 раза, уплотненные, бугристые надпочечники, на разрезе заполненные распадающейся тканевой массой, в левой железе имелся участок гнойного расплавления. Если бы Р. Брайт был более наблюдательным, то, возможно, это заболевание получило бы название болезни Брайта. При более придирчивом рассмотрении данной группы больных вызывает сомнение наличие надпочечниковой недостаточности у 4 из 11 пациентов, у которых при аутопсии обнаруживали патологию одной железы: у 2 — поражение злокачественной опухолью, у 1 — туберкулез, у 1 — кровоизлияние. Возможно, причиной смерти могло быть основное заболевание, а поражение одного из надпочечников являлось сопутствующим, отягощающим фактором. Заслуживает внимание еще одна весьма существенная мысль автора. Т. Аддисон высказал предположение, что «надпочечные капсулы вырабатывают какое-то вещество, которое поступает в кровь. При их разрушении выделение этой субстанции прекращается, что может явиться причиной смерти».

Поразительное описание характерных признаков болезни Аддисона имеется в рассказе великого русского писателя И.С. Тургенева «Живые мощи» [18]. «Передо мной лежало живое человеческое существо, но что это было такое? Голова совершенно высохшая, одноцветная, бронзовая, как лезвие ножа; губ почти не видать, только зубы белеют и глаза, да из-под платка выбиваются на лоб жидкие пряди желтых волос. У подбородка, на складке одеяла, движутся, медленно перебирая пальцами, как палочками, две крошечные руки тоже бронзового цвета. Я вглядываюсь попристальнее: лицо не только не безобразное, даже красивое, — но страшное, необычное. И тем страшнее кажется мне это лицо, что по нем, по металлическим его щекам, я вижу — силится... силится и не может расплыться улыбка. С самого того случая, — продолжала Лукерья, — стала я сохнуть, чахнуть; чернота на меня нашла; трудно мне стало ходить, а там уже — полно и ногами владеть; ни стоять, ни сидеть не могу; все бы лежала. И не пить, ни есть не хочется: все хуже да хуже. ... И не один лекарь даже сказать не мог, что за болезнь у меня за такая». Поистине удивительной, гениальной наблюдательностью должен был обладать художник, чтобы дать классическое описание малоизвестной тогда болезни. Выдающийся украинский эндокринолог, профессор В.М. Коган-Ясный говорил, что И.С. Тургенев настолько обстоятельно и достоверно описал все тончайшие нюансы течения аддисоновой болезни, что это заболевание по праву следовало бы именовать «болезнью Тургенева».

Внешне жизнь Т. Аддисона протекала скромно, без особых ярких событий и потрясений. Слава к нему пришла сравнительно поздно, хотя он был достаточно широко известен в медицинских кругах как ученый, педагог, прекрасный практический врач. Его нередко приглашали выступать с лекциями в Королевском обществе врачей. Он был членом престижного Суда врачебной чести и еще имел ряд титулов и званий. В сентябре 1847 г. он женился на Elizabeth Hauxwell. Совместных детей у них не было, хотя у супруги было двое детей от первого брака. Сохранилось несколько описаний Т. Аддисона, сделанных его коллегами и друзьями, в частности, одним из его учеников: «Он был интересный, представительный мужчина плотного телосложения с помпезной внешностью, проницательным выражением лица несколько желтовато-землистой окраски, с высоким лбом. Предпочитал одежду темных тонов. Это был образец интересного мужчины, который нравился дамам. Он был высокого мнения о своих достоинствах, умственных и физических. Каждая его фраза была законченной, четко сформулированной, несколько напыщенной. Речь была неторопливой с голосовыми модуляциями. Достоинства его личности, поведение, манеры, стиль разговора оказывали по-

VERTE

ложительное располагающее воздействие на окружающих» [5, 6, 19-21].

На фоне благополучного семейного и материального положения, успешной научной и практической деятельности у Т. Аддисона наблюдались нередкие периоды депрессии, что накладывало определенный отпечаток на его взаимоотношения с окружающими, близкими, коллегами, больными. К этому следует добавить серьезные приступы желчно-каменной болезни, от которой он страдал ряд лет. Эти факторы явились побудительными мотивами для решения об отставке, которое он принял в 1860 г. 17 марта 1860 г. в ответ на письмо группы своих студентов, от имени которых к нему обратился E. Galton (Е. Гэлтон) он писал: «Значительное ухудшение здоровья не позволяет мне временно или постоянно выполнять свои обязанности с прежним напряжением и ответственностью, которых требует моя профессия. Однако какой бы ни был исход, ничто так не утешает меня, как добрые чувства моих учеников, которые они проявляли на протяжении многих лет».

Через три месяца, 29 июня 1860 г., Т. Аддисон покончил жизнь самоубийством. Вот что писала по этому поводу 30 июня 1860 г. лондонская газета «Brighton Herald»: «Доктор Т. Аддисон, бывший врач Gay's Hospital, совершил самоубийство, выбросившись из (балкона? окна?) своего дома по улице Wellington Villa 15, где он проживал последнее время под опекой двух сиделок после предшествующей попытки самоубийства. Ему было 72 года, и он страдал психозом, известным как меланхолия в результате переутомления мозга. Он прогуливался в саду со своими сопровождающими, когда его позвали к обеду. Он сделал вид, что направился к входной двери, но внезапно выбросился через невысокое ограждение на улицу с высоты девяти футов (около 3 м). В результате произошел перелом лобной кости, и смерть наступила вчера утром, в 1 час». Только 7 июля 1860 г. «Medical Times» и «Gazette» сообщили об этом печальном событии. Ни «Lancet», ни «British Medical Journal», ведущие английские медицинские журналы, к стыду своему вообще никак не откликнулись на смерть выдающегося ученого. T. Addison был похоронен в Lanercost Abbey Cumberland под огромным раскидистым тисом недалеко от отчего дома [7, 19, 22, 23]. В память о выдающемся ученом были установлены его бюсты в помещении Королевского врачебного общества и в госпитальном Музее патологии, его именем назван зал в госпитале и установлена памятная доска в госпитальной церкви.

Таковы были первые шаги на пути зарождения и развития новой клинической науки — эндокринологии, и такова была фигура одного из ее основателей. Эта наука в последующие годы совершила колоссальный прогрессивный рывок и была украшена многочисленными выдающимися именами, но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Larner A. Who named it? www.whonamedit.com // J. Neurol. Neuroserg. Psaychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 1614.
2. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of supra-renal capsules. — London: Samuel Highley, 1855. — 39 p.
3. Brown-Sequard Ch. Rechèrches experimentales sur la physiologie et pathologie capsules surrenales // Arch. Gen. Med. Paris. — 1856. — Vol. 8. — P. 385-401.
4. Dale H. Thomas Addison: pioneer of endocrinology // Br. Med. J. — 1949. — Vol. 2, № 4623. — P. 347-352.
5. Bishop P. Dr. Addison and his work // Proc. Royal Soc. Med. — 1955. — Vol. 48. — P. 1032-1038.
6. Thomas Addison // www.Whonamedit.com — A dictionary of medical eponyms.
7. O'Leary M. Dr. Addison 1795-1860. Agitating the Whole Medical World. — Universe, 2013. — 318 p.
8. Pearce J. Thomas Addison (1793-1860) // J. Royal Soc. Med. — 2004. — Vol. 97. — P. 297-300.
9. Gillispie Ch., Holmes F., Koertge N., Gale T. Thomas Addison / In: Complete Dictionary of Scientific Biography. Detroit, Mich.: Ch. Scribner's Sons, 2008.
10. Addison T. Dissertatio medica inauguralis quadam de syhilide et hydrargyro compectens — Concerning Syphilis and Mercury: Doctoral thesis, University of Edinburg. — 1815.
11. Wilks S., Daldy T. Prefatory remarks on disease of the supra-renal capsules / A Collection of the Published Writings of the Late Thomas Addison, M.D. London: New Sydenham Society, 1868. — 241 p.
12. Addison T. Anaemia — disease of the suprarenal capsules in which the disease is not distinctly separated from a new form of anaemia // London Med. Gazette. — 1849. — Vol. 43. — P. 517-518.
13. Hale-White W. Case of Addison disease // Gu's Hospital Gazette, London. — ASHa, 1908. — Vol. XXII, P. 421-426.
14. Graner J. Addison, pernicious anemia, and adrenal insufficiency // Canadian Med. Ass. J. — 1985. — Vol. 133. — P. 855-858.
15. Trousseau A. Bronze Addison disease // Arch. Gen. Med. — 1856. — Vol. 8. — P. 478-485.
16. Combe J. History of a case of anaemia // Transaction of the Medico-Chirurgical Society of Edinburg. — 1824. — Vol. 1. — P. 193-198.
17. Biermer M. Űbereineeigentűmliche form von progressiver, perniciöseranemie // Schweizer Aerzte (Basel). — 1872. — Vol. 2. — P. 15-18.
18. Тургенев И.С. Живые мощи / Полное собрание сочинений и писем в 30 томах, Т. 3. — М.: Наука, 1979. — С. 326-338. (Turgenev I.S. Live power / Polnoye sobraniye sochineniy i pisem v 30 tomakh, Vol. 3. — M.: Nauka, 1979. — P. 326-338).
19. Thomas Addison // Guy's Hospital gazette. — 1908. — Vol. 22. — P. 520-523.
20. Wilks S. Some reminiscences of Addison // Guy's Hospital Gazette. — 1908. — Vol. 22. — P. 523-524.
21. Lovas K., Husebye E. Addison disease // Lancet. — 2005. — Vol. 365, № 9476. — P. 258-261.
22. Stanford E. Thomas Addison and his times: the tragic last year: 1859-1860 // History Med. — 1973. — Vol. 5. — P. 3-10.
23. Cirilo V. The suicide of Thomas Addison // J. History. Med. Allied Sci. — 1985. — Vol. 40. — P. 214-215.

(Надійшла до редакції 05.04.2017 р.)