

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 3 (16), 2016

Главный редактор
профессор А.С. Аметов

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Гири Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск)

Демидова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Министерства здравоохранения Красноярского края (Красноярск)

Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Тема номера

Современные методы диагностики и профилактики эндокринных заболеваний

Журнал издается совместно

с ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

логии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Мисникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Рухлякина Людмила Александровна – профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Фадеев Валентин Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Шестакова Марина Владимировна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Редакционный совет

Бардымова Татьяна Прокопьевна – профессор (Иркутск)

Гиоргадзе Елена Романовна – профессор (Тбилиси, Грузия)

Кирилюк Михаил Лазаревич – профессор (Киев, Украина)

Куликов Александр Геннадьевич – профессор (Москва)

Мошетова Лариса Константиновна – академик РАН (Москва)

Поддубная Ирина Владимировна – член-корреспондент РАН, профессор (Москва)

Савченко Людмила Михайловна – профессор (Москва)

Тронько Николай Дмитриевич – академик НАМН Украины (Киев, Украина)

Хаммуева Лариса Юрьевна – профессор (Иркутск)

Черныш Павел Павлович – профессор (Ташкент, Узбекистан)

Scherthaner Guntram – professor (Vienna, Austria)

Itamar Raz – professor (Israel)

Chan Juliana C.N. – professor (China)

Ответственный секретарь редакции

Галенина Ирина Владимировна, irinagaleniina@yandex.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
П/И № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Сайт журнала: <http://endocrine-nmo.geotar.ru>

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.
При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей-эндокринологов.
Для остальных подписчиков: подписной индекс 25144 (в каталоге Агентства «Роспечать»).

Все права защищены.

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

Издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar

Верстка Килимник А.И.

Корректор Makeeva E.I.

Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 19.09.2016.

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60 x 90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 12,5.

Отпечатано в типографии в АО «Первая Образцовая типография». Филиал «Чеховский

Печатный Двор». 142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 4 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 5 **НОВОСТИ**
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 10 *Аметов А.С., Черникова Н.А.*
Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике
- 19 *Хенг Б.Ч., Аубель Д., Фуссенеггер М.*
Протестические генные сети как альтернатива стандартным медикаментозным методам лечения нарушений обмена веществ
- 29 *Высоцкая И.В., Дэпю Т.И., Летягин В.П.*
Влияние повышения уровня пролактина на развитие гиперпластических процессов молочных желез и возможности их медикаментозной коррекции
- 37 *Аметов А.С., Прудникова М.А.*
Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2: современный взгляд на проблему
- 46 *Дворяшина И.В., Юрьева М.Ю., Поляруш Н.А.*
Прогностическое значение ожирения и уровня адипонектина плазмы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- 54 *Дубинина И.И., Берстнева С.В.*
Сахарный диабет и гипотиреоз. Аспекты коморбидности
- 61 *Ковлуру А., Ковлуру Р.А.*
Пренилирование белков в β -клетках островков Лангерганса в норме и при сахарном диабете: решение задач
- 73 *Аметов А.С., Камынина Л.Л., Черникова Н.А., Джусоева М.А.*
Современный взгляд на оптимизацию управления сахарным диабетом типа 2 при использовании специализированного медицинского питания
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 83 *Аметов А.С., Камынина Л.Л., Рождественская О.А., Пашкова Е.Ю.*
Положительные метаболические и антиоксидантные свойства тестостерон-заместительной терапии при сочетании сахарного диабета типа 2 и гипогонадизма
- 94 *Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В.*
Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клинко-инструментальная оценка
- 100 **ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

CONTENT

- 4 **EDITORIAL**
- 5 **NEWS**
- REVIEWS**
- 10 *Ametov A.S., Chernikova N.A.*
New feature of modern basal insulin therapy in the treatment of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 from the results of clinical trials to real clinical practice
- 19 *Heng B.C., Aubel D., Fussenegger M.*
Prosthetic gene networks as an alternative to standard pharmacotherapies for metabolic disorders
- 29 *Vysotskaya I.V., Depuy T.I., Letyagin V.P.*
Effect of increase in prolactin levels on the development of hyperplastic processes of the mammary glands and the possibility of their drug correction
- 37 *Ametov A.S., Prudnikova M.A.*
Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: the modern aspects of diagnosis and treatment
- 46 *Dvoryashina I.V., Yuryeva M.Yu., Polyarush N.A.*
Prognostic value of obesity and adiponectin levels in patients with chronic heart failure
- 54 *Dubinina I.I., Berstneva S.V.*
Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. Comorbidity aspects
- 61 *Kowluru A., Kowluru R.A.*
Protein prenylation in islet β -cell function in health and diabetes: putting the pieces of the puzzle together
- 73 *Ametov A.S., Kamynina L.L., Chernikova N.A., Dzhusoeva M.A.*
The modern opinion on the optimisation of the type 2 diabetes mellitus management as the specialized medical food is used
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 83 *Ametov A.S., Kamynina L.L., Rozhdestvenskaya O.A., Pashkova E.Yu.*
The positive metabolic and antioxidative properties of the testosterone replacement therapy at the combination of the type 2 diabetes mellitus and the hypogonadism
- 94 *Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V.*
Structural and functional heart remodeling in diabetes mellitus: clinical and instrumental evaluation
- 100 **INFORMATION FOR AUTHORS**

Уважаемые коллеги!

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать вас на страницах третьего номера 2016 г. Вашему вниманию представлен широкий спектр научных статей, посвященных вопросам, наиболее часто встречающимся в практике врача-эндокринолога. Так, в нем освещены следующие проблемы:

1) современный взгляд на проблему диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) с подробным анализом результатов клинических и экспериментальных исследований;

2) пусковые механизмы развития дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез на фоне гиперпролактинемии и их взаимосвязь с общей репродуктивной системой организма женщины; проанализированы преимущества и недостатки различных схем медикаментозной коррекции доброкачественной дисплазии молочных желез;

3) прогностическое значение ожирения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в свете результатов последних исследований, посвященных влиянию трофологического статуса и адипокинов на течение и прогноз сердечной недостаточности различного генеза;

4) обзор данных исследований отечественных и зарубежных авторов по проблеме такой сочетанной эндокринной патологии, как сахарный диабет и первичный гипотиреоз;

5) современные аспекты использования специализированного медицинского питания в управлении СД2.

В номере представлен и опыт наших зарубежных коллег, в частности опубликованы обзоры, посвященные пренилированию белков в β -клетках островков Лангерганса в норме и при сахарном диабете, а также простетическим генным сетям как альтернативе стандартным медикаментозным методам лечения нарушений обмена веществ.

Кроме того, представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению:

- показателей структурно-функционального ремоделирования сердца у больных СД2 при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений;
- связи антиоксидантного статуса и метаболических параметров при назначении тестостерон-заместительной терапии пациентам с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Надеемся, данный номер будет полезен для вас и послужит хорошим подспорьем в нелегкой клинической практике.



СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА И ПЛАЦЕБО В ГРУППЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ожирение ассоциируется с увеличением риска нежелательных исходов при беременности. Метформин усиливает чувствительность к инсулину у беременных пациенток с гестационным диабетом, обуславливая снижение темпов набора массы тела по сравнению с данными пациентов, его не принимающих.

Методы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании беременным женщинам без диабета, но с индексом массы тела (ИМТ = масса тела в килограммах, поделенная на рост в метрах, возведенный в квадрат) более 35 случайным образом назначили либо лечение метформин в дозе 3,0 г в день, либо плацебо (225 женщин в каждой группе) на сроке с 12–18-й недели беременности и до родов. ИМТ рассчитывали в момент включения в исследование (12–18-я неделя беременности). Первичным исходом считалось уменьшение медианы z-показателя массы тела новорожденного при рождении со стандартным отклонением (SD) 0,3 [что эквивалентно 50% уменьшению (с 20 до 10%) частоты рождения крупных для своего гестационного возраста младенцев]. Вторичные исходы включали набор массы тела матери во время беременности, частоту развития гестационного диабета и преэклампсии, а также частоту развития нежелательных исходов у новорожденных. Рандомизация была выполнена при помощи сгенерированных компьютером случайных чисел. Анализ был проведен согласно принципу «в зависимости от назначенного лечения».

Результаты. Во время проведения исследования 50 женщин отозвали свое согласие на участие, в результате чего в группе метформина осталось 202 женщины, а в группе плацебо – 198. Статистически значимые различия между группами по медиане z-показателя массы тела новорожденного при рождении отсутствовали [0,05 в группе метформина (межквартильный размах -0,71–0,92) и 0,17 в группе плацебо (межквартильный размах -0,62–0,89), $p=0,66$]. Медиана набора массы тела матерью во время беременности была ниже в группе метформина, нежели в группе плацебо [4,6 кг (межквартильный размах 1,3–7,2) против 6,3 кг (межквартильный размах 2,9–9,2), $p<0,001$], как и частота развития преэклампсии (3,0 против 11,3%; отношение рисков 0,24; 95% доверительный интервал 0,10–0,61; $p=0,001$). Частота развития побочных эффектов была выше в группе метформина, чем в группе плацебо. Статистически значимых различий между группами по частоте развития гестационного диабета, рождения крупных для своего гестационного возраста детей или нежелательных исходов среди новорожденных не наблюдалось.

Выводы. У женщин без диабета, но с ИМТ>35 кг/м² прием метформина в антенатальном периоде снижал темпы набора массы тела матерью, но не массу тела новорожденного при рождении.

Номер исследования на сайте <https://clinicaltrials.gov>: NCT01273584; номер в EudraCT: 2008-005892-83.

Источник:

Syngelaki A., Nicolaidis K.H., Balani J., Hyer S. et al. N Engl J Med. 2016; Vol. 374 (5): 434–43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819. PMID: 26840133

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ДОЗЫ ИНСУЛИНА ГЛАРГИНА И ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕКА/ЛИРАГЛУТИДА НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ DUAL V

Достижение контроля над гликемией остается трудной задачей для пациентов с сахарным диабетом типа 2, даже при использовании инсулинотерапии.

Цель. Оценить, обладала ли терапия инсулином деглудеком/лираглутидом в постоянной пропорции не меньшей эффективностью, чем непрерывный подбор дозы инсулина гларгина в группе пациентов с неконтролируемым диабетом типа 2, получавших лечение инсулином гларгином и метформин.

Дизайн, условия и участники. Было проведено международное многоцентровое 26-недельное рандомизированное открытое исследование III фазы в 2 группах по принципу «коррекция до целевой величины» в 75 центрах в 10 странах в период с сентября 2013 г. по ноябрь 2014 г. В нем приняли участие 557 пациентов с неконтролируемым диабетом, получавших лече-

Источник:

Lingvay I., Perez Manghi F., Garcia-Hernandez P., Norwood P., et al. DUAL V Investigators. JAMA. 2016; Vol. 315 (9): 898–907. doi: 10.1001/jama.2016.1252. PMID: 26934259

ние гларгином (20–50 ЕД) и метформином (≥ 1500 мг/день), с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 7 до 10% и индексом массы тела 40 кг/м^2 или ниже.

Лечение. Рандомизация проходила в соотношении 1:1 либо в группу деглудека/лираглутида ($n=278$; максимальная доза 50 ЕД деглудека/1,8 мг лираглутида), либо в группу гларгина ($n=279$; без максимальной дозы) с регулированием дозы 2 раза в неделю до достижения целевого уровня глюкозы 72–90 мг/дл.

Основные исходы и показатели. Первичным показателем исхода являлось изменение уровня HbA_{1c} через 26 нед с пределом «не меньшей» эффективности 0,3% [верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) $<0,3\%$]. Если показатель «не меньшей» эффективности комбинированной терапии деглудеком/лираглутидом был достигнут, проводилось испытание вторичных конечных точек на предмет статистического превосходства, которое включало изменение уровня HbA_{1c} , изменение массы тела и частоту подтвержденных эпизодов гипогликемии.

Результаты. Из 557 рандомизированных пациентов (средний возраст – 58,8 года; доля женщин – 49,7%) 92,5% завершили исследование, предоставив данные за 26 нед. В группе деглудека/лираглутида исходный уровень HbA_{1c} составил 8,4%, в группе гларгина – 8,2%. Уровень снижения HbA_{1c} был выше в группе деглудека/лираглутида по сравнению с группой гларгина [$-1,81\%$ для группы деглудека/лираглутида против $-1,13\%$ для группы гларгина; рассчитанная разница между методами лечения (estimated treatment difference, ETD) $-0,59\%$ (95% ДИ от $-0,74$ до $-0,45\%$)], что соответствует критериям «не меньшей» эффективности ($p<0,001$), а также критериям статистического превосходства ($p<0,001$). Лечение комбинацией деглудека/лираглутида также сопровождалось снижением массы тела по сравнению с данными применения гларгина [$-1,4 \text{ кг}$ в группе деглудека/лираглутида против $1,8 \text{ кг}$ в группе гларгина; ETD $-3,20 \text{ кг}$ (95% ДИ от $-3,77$ до $-2,64$), $p<0,001$] и меньшим количеством подтвержденных эпизодов гипогликемии (эпизоды/действие лечения в пациенто-годах: 2,23 для комбинации деглудека/лираглутида против 5,05 для гларгина; рассчитанное соотношение рисков 0,43 при 95% ДИ от 0,30 до 0,61, $p<0,001$). Общая частота нежелательных явлений и частота серьезных нежелательных явлений были схожими в 2 группах, за исключением более частой встречаемости несерьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, зарегистрированных в группе комбинации деглудека/лираглутида (нежелательные явления: 79 для деглудека/лираглутида в сравнении с 18 для гларгина).

Выводы и значимость. Среди пациентов с неконтролируемым диабетом типа 2, принимающих гларгин и метформин, лечение деглудеком/лираглутидом по сравнению с повышением дозы гларгина снижало уровень HbA_{1c} с неменьшей эффективностью. Результаты вторичного анализа свидетельствовали даже о более выраженном снижении уровня HbA_{1c} через 26 нед лечения. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности данного вида лечения.

Регистрация исследования. Кодовое обозначение на <https://clinicaltrials.gov>: NCT01952145.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ, НАЗНАЧАЕМОЙ С ЦЕЛЮ УЛУЧШЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ, ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (DIVFUSS)

Ключевые слова:

клиническое исследование, цветовое зрение, поле зрения, макула, сетчатка

Источник:

Chous A.P., Richer S.P., Gerson J.D., Kowluru R.A. Br J Ophthalmol. 2016; 100 (2): 227–34. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306534. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26089210

Еще до развития диабетической ретинопатии (ДР) сахарный диабет начинает оказывать негативное влияние на зрительную функцию. Защита зрительной функции может нарушить механизмы, лежащие в основе развития ДР.

Методы. Было проведено 6-месячное рандомизированное контролируемое клиническое исследование пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 без ретинопатии или с легкой/умеренной непролиферативной ретинопатией, которым был назначен 2 раза в день прием плацебо или инновационного многокомпонентного препарата, содержащего ксантофильные пигменты, антиоксиданты и отдельные растительные экстракты. На исходном уровне и через 6 мес лечения было проведено измерение контрастной чувствительности, оптической плотности макулярного пигмента, способности различать цвета, также была проведена пороговая периметрия макулы 5-2 и оценены симптомы диабетической периферической нейропатии, толщина слоя нервных волокон в сетчатке и центральной ямке, измерены уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), липидов в сыворотке крови, 25-ОН-витамина D, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). Исходы оценивали по различиям между и внутри групп на исходном уровне и по завершении исследования, используя средние величины $\pm SDs$ и t -критерии ($p<0,05$) для непрерывных переменных.

Результаты. На исходном уровне значимых различий между группами не наблюдалось. На 6-м месяце у пациентов, которым была назначена активная пищевая добавка, по сравнению с пациентами из группы плацебо было отмечено значительное улучшение зрительной функции по всем показателям (значения p варьировали от 0,008 до $<0,0001$), также отмечалось выраженное снижение уровней большинства сывороточных липидов (значения p варьировали от 0,01 до 0,0004), вчСРБ ($p=0,01$) и улучшение показателей диабетической периферической нейропатии (точный критерий Фишера, $p=0,0024$). Статистически значимого изменения толщины сетчатки, уровня HbA_{1c} , общего холестерина или ФНО α между группами не обнаружено.

Выводы. Данное исследование предоставляет веские доказательства клинически значимого улучшения зрительной функции, уровня вчСРБ и показателей периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом как с ретинопатией, так и без нее. Проводимое лечение не оказывает влияния на контроль над гликемией.

Регистрационный номер исследования. Кодовое обозначение на сайте <https://clinicaltrials.gov>: NCT01646047.

ОБРАЗ ЖИЗНИ И МЕТФОРМИН ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВЫЯВЛЕННЫМ У УЧАСТНИКОВ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДИАБЕТА ВИДАМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В крупных исследованиях связи между всем геномом и особенностями гликемии были выявлены генетические варианты, связанные с инсулинорезистентностью (IR) в общей популяции. Неизвестно, отличается ли ответ на лечение, направленное на усиление чувствительности к инсулину, у людей, генетически нагруженных данными IR-вариантами. Авторы рассчитали показатель генетического риска (genetic risk score, GRS), исходя из 17 выявленных IR-вариантов, а также показателей эффективности проводимой терапии (взвешенный IR-GRS) для 2713 участников Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program, DPP), согласившихся на генетическое исследование. Для всех участников был рассчитан уровень корреляции между взвешенным IR-GRS и индексом чувствительности к инсулину (insulin sensitivity index, ISI) на исходном уровне и ISI после года наблюдения в группе лечения (метформин и изменение образа жизни) и контрольной группе (плацебо) в рамках программы DPP. Проводилась коррекция по исходно полученным данным, в число которых входили: возраст, пол, этническая принадлежность, окружность талии и ISI (в случаях, когда наблюдалось изменение ISI после 1 года наблюдения). Более высокий показатель IR-GRS ассоциировался с более низким исходным значением ISI [$\beta=-0,754$ (SE=0,229) – логарифм ISI, в расчете на единицу измерения, $p=0,001$ в полностью откорректированных моделях]. Вид проводимого лечения не влиял на корреляцию между IR-GRS и изменением ISI; более высокий IR-GRS ассоциировался с ослаблением улучшения показателя ISI за 1 год наблюдения [$\beta=-0,520$ (SE=0,233), $p=0,03$ в полностью откорректированных моделях; все группы лечения]. Изменение образа жизни и лечение метформином улучшало ISI независимо от генетической нагрузки IR-вариантами.

Источник:
Hivert M.F.,
Christophi C.A.,
Franks P.W.,
Jablonski K.A., et al.;
Diabetes Prevention
Program Research Group.
Diabetes. 2016;
Vol. 65 (2): 520–6.
doi: 10.2337/db15-0950.
Epub 2015 Nov 2.
PMID: 26525880

ВЛИЯНИЕ СИТАГЛИПТИНА НА УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ЦИНК- α 2-ГЛИКОПРОТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель. Ранее цинк- α 2-гликопротеин (ZAG) был охарактеризован как мощный регулятор обмена веществ. Однако влияние противодиабетических средств на его уровень большей частью неизвестно. Для выявления возможных механизмов, посредством которых ингибитор дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) снижает резистентность к инсулину, авторы исследовали влияние ситаглиптина, ингибитора DPP-IV, на уровень циркулирующих цитокинов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 (ввсД 2).

Источник:
Tian M., Liang Z.,
Liu R., Li K., et al.
Eur J Endocrinol.
2016; Vol. 174 (2):
147–55.

doi: 10.1530/
EJE-15-0637.
Epub 2015 Nov 6.
PMID: 26546612

Дизайн и методы. В подгруппе из 141 пациента больным с ввСД 2 в течение 3 мес был назначен прием либо плацебо ($n=47$), либо ситаглиптина ($n=94$). До и после лечения был проведен тест толерантности к глюкозе с приемом 75 г глюкозы внутрь, также был проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЕНС) и определены концентрации ZAG и адипонектина (ADI).

Результаты. Уровень циркулирующего ZAG был ниже у пациентов с ввСД 2, чем у пациентов из контрольной группы ($p<0,01$). Через 3 мес лечения в группе ситаглиптина при сравнении с данными, полученными до начала лечения, значительно уменьшился уровень гликированного гемоглобина, глюкозы в плазме натощак, постпрандиальной глюкозы, инсулина после нагрузки глюкозой (через 2 ч), уровень триглицеридов и показатель гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) ($p<0,05$ или $p<0,01$), в то время как скорость инфузии глюкозы в течение стабильного периода захвата глюкозы (M-значения) во время проведения ЕНС значительно возросла ($p<0,01$). Кроме того, наряду с положительным влиянием на метаболизм глюкозы и повышением чувствительности к инсулину, существенно возросла концентрация циркулирующих ZAG и ADI по сравнению с состоянием до лечения (оба $p<0,01$). А изменение уровня ZAG (Δ ZAG) положительно коррелировало с Δ ADI, Δ НОМА-IR, Δ BMI, Δ уровня инсулина натощак и отрицательно коррелировало с Δ фактора некроза опухоли α (ФНО α). Более того, лечение ситаглиптином привело к значительному снижению уровня ФНО α в плазме крови ($p<0,05$).

Вывод. Низкий уровень циркулирующего ZAG коррелирует с резистентностью к инсулину. Лечение ситаглиптином значительно увеличивает уровень циркулирующего ZAG. Эти наблюдения указывают на механизм действия ингибитора DPP-IV как средства, повышающего чувствительность к инсулину.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИРАГЛУТИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ВЫРАЖЕННЫМ НАБОРОМ МАССЫ ТЕЛА, КОРРЕЛИРУЮЩИМ С ДОЗОЙ ИНСУЛИНА: РЕЗУЛЬТАТЫ 52-НЕДЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ELEGANT

Ключевые слова:
глюкагоноподобный пептид 1, инсулин, лираглутид, сахарный диабет типа 2, набор избыточной массы тела

Источник:
de Wit H.M.,
Vervoort G.M.,
Jansen H.J.,
de Galan B.E., Tack C.J.
J Intern Med. 2016;
Vol. 279 (3): 283–92.
doi: 10.1111/joim.12447.
Epub 2015 Nov 9.
PMID: 26553486

Предпосылки. Выраженный набор массы тела часто осложняет инсулинотерапию у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2). Ранее была опубликована работа, в которой сообщалось, что добавление к лечению лираглутида в течение 26 нед может замедлить набор массы тела, связанный с использованием инсулина, снизить необходимую дозу инсулина и улучшить контроль над гликемией, при сравнении с данными пациентов, продолжающих находиться на стандартной инсулинотерапии.

Цели. Изучить, сохраняются ли положительные эффекты лираглутида до 52-й недели лечения и можно ли получить похожие эффекты при добавлении лираглутида через 6 мес.

Методы. Взрослые пациенты с СД2 и набором массы тела $\geq 4\%$ в течение 16 мес инсулинотерапии, завершившие первый 26-недельный период исследования с добавлением лираглутида 1,8 мг в день открытым способом ($n=26$), и пациенты, продолжившие стандартную инсулинотерапию ($n=24$), – все получали лечение лираглутидом в последующие 26 нед. Результаты были проанализированы с использованием принципа «в зависимости от назначенного лечения».

Результаты. Исследование завершили 24 (92%) и 18 (75%) пациентов, которым первоначально было назначено лечение лираглутидом и стандартная терапия соответственно. Добавление лираглутида привело к снижению массы тела в равной степени при приеме в первые 26 нед (группа лираглутида) и во вторые 26 нед (исходная группа стандартной терапии): $-4,4$ против $-4,3$ кг (разница $-0,32$ кг, 95% доверительный интервал от $-2,2$ до $1,6$ кг; $p=0,74$). Схожие результаты в обеих группах наблюдались в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA $_{1c}$) ($-0,77$ против $-0,66\%$; $p=0,23$) и дозы назначаемого инсулина (-28 против -26 ЕД/день (-1); $p=0,32$). В обеих группах инсулин смогли полностью отменить у 22% пациентов. Продолжение терапии лираглутидом до 52-й недели лечения сопровождалось сохранением эффектов в отношении массы тела, HbA $_{1c}$ и потребностей в инсулине.

Вывод. У пациентов с СД2 и выраженным набором массы тела, связанным с использованием инсулина, добавление к лечению лираглутида в течение 2 лет приводит к статистически

значимой обратимости набора массы тела, улучшению контроля над гликемией и снижению дозы инсулина. Таким образом, лираглутид, скорее всего, представляет собой ценное терапевтическое средство.

ОТМЕЧАЕМОЕ ПАЦИЕНТАМИ ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И ФАКТОРОВ РИСКА НА ЗРЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ/ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНТЕРВЕНЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

Очень важным является сохранение зрения в группе пациентов с сахарным диабетом. Терапевтические вмешательства, улучшающие контроль над гликемией посредством раннего начала интенсивного лечения, снижают частоту развития тяжелой ретинопатии и сохраняют остроту зрения.

Цель. Оценить эффекты предшествующей интенсивной инсулинотерапии и факторов риска на исходы зрительной функции, со слов пациентов, в исследовании контроля и осложнений диабета/лечения сахарного диабета и его осложнений: эпидемиологическая когорта (DCCT/EDIC).

Дизайн, условия и участники. В рассматриваемом когортном исследовании приняли участие 1184 человека с сахарным диабетом типа 1, ранее включенных в исследование DCCT/EDIC (рандомизированное клиническое исследование с последующим наблюдением за пациентами). Все они заполнили опросник из 25 пунктов для оценки уровня зрения, разработанный Национальным институтом глаза (NEI-VFQ-25), в период проведения исследования EDIC, в возрасте от 17 до 20 лет (1 сентября 2009 г., 30 апреля 2014 г.) в 28 учреждениях на территории Соединенных Штатов Америки и Канады.

Основные исходы и показатели. Первичным исходом являлся суммарный балл по опроснику NEI-VFQ-25. Вторичными исходами были: острота зрения (измеренная согласно протоколу исследования раннего начала лечения диабетической ретинопатии), степень ретинопатии (оцененная путем маскированного определения степени по стереоскопическим цветным фотографиям глазного дна) и сумма баллов по подшкалам опросника NEI-VFQ-25. Сумма баллов по общей шкале и подшкалам опросника NEI-VFQ-25 варьировала в границах от 0 до 100 баллов, что соответствует плохой и отличной зрительной функции.

Результаты. Общее среднее значение NEI-VFQ-25 для 1184 участников исследования DCCT/EDIC [среднее квадратическое отклонение (SD): возраст 52,3 (6,9) года; 48% женщин] с 30-летней продолжительностью сахарного диабета было высоким [все участники: медиана – 91,7; межквартильный размах (IQR) – 89,7–96,9; при прохождении интенсивного лечения ($n=605$): медиана – 94,7; IQR – 91,0–97,2; при прохождении стандартной терапии ($n=579$): медиана – 94,0; IQR – 88,4–96,1; $p=0,006$ для интенсивной против стандартной терапии]. После коррекции по полу, возрасту, уровню гемоглобина A_{1c} , степени ретинопатии на исходном уровне в DCCT в группе интенсивного лечения наблюдалось статистически значимое, но умеренное улучшение общего показателя по опроснику NEI-VFQ-25 при сравнении с данными группы стандартной терапии сахарного диабета (медиана разницы показателей -1,0; 95% ДИ от -1,7 до -0,3; $p=0,006$). Такого рода положительный лечебный эффект полностью объяснялся ранее достигнутым гликемическим контролем в исследовании DCCT [эффект лечения (explained treatment effect) 100%]. У пациентов с остротой зрения ниже 20/100 было отмечено самое выраженное снижение остроты зрения (медиана разницы показателей -21,0; 95% ДИ от -40,5 до -1,6; $p=0,03$).

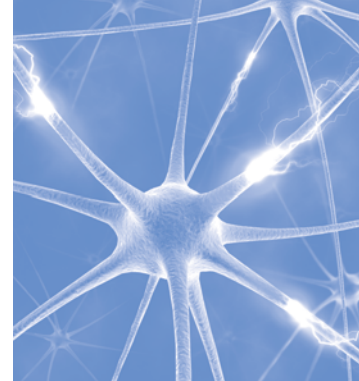
Выводы. В когорте пациентов, принявших участие в исследовании DCCT/EDIC, показатели зрительной функции, со слов пациентов, остаются высокими в обеих группах лечения, что сравнимо с данными более ранних отчетов о качестве жизни, связанном с общим состоянием организма. Интенсивная терапия диабета умеренно улучшала показатель опросника NEI-VFQ-25 через 30 лет после начала исследования DCCT. Однако положительный эффект был недооценен по причине уменьшения количества участников в группе стандартной терапии. Среди всех факторов риска острота зрения оказывала самое выраженное влияние на исходы зрительной функции, регистрируемые со слов пациентов.

Регистрация исследования. Кодовое обозначение на сайте <https://clinicaltrials.gov>: NCT00360815 и NCT00360893.

Источник:

Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug R.A., Sun W., Cleary P.A., Braffett B.H., et al. JAMA Ophthalmol. 2016; Vol. 134 (2): 137–45. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4606.

PMID: 26584339



Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике

**А.С. Аметов,
Н.А. Черникова**

ФГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Необходимо подчеркнуть, что среди существующих методов лечения сахарного диабета (СД) инсулинотерапия имеет особое значение. При СД типа 2 с течением времени на фоне сохраняющейся гипергликемии продукция инсулина β -клетками начинает снижаться, сигнализируя о развитии относительной инсулиновой недостаточности. При СД типа 1 на фоне абсолютного инсулинодефицита введение инсулина является единственно возможным средством лечения данной категории больных. Получение аналогов человеческих инсулинов с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов качественно улучшило возможности управления СД. Базальные аналоги инсулина имеют более ровный профиль, большую длительность действия, чем традиционные пролонгированные инсулины, доказанную эффективность и безопасность. Тем не менее не все проблемы базальной инсулинотерапии решены. Появление новых базальных инсулинов может улучшить существующую терапию благодаря более продолжительному и стабильному действию при одной инъекции, меньшему риску гипогликемий и меньшей прибавке массы тела на фоне обеспечения должного уровня гликемического контроля.

Ключевые слова:
инсулин, сахарный диабет, клиническая практика, базальные аналоги человеческого инсулина, гларгин U-100, гларгин U-300, EDITION 1, 2, 3, 4

New feature of modern basal insulin therapy in the treatment of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 from the results of clinical trials to real clinical practice

A.S. Ametov, N.A. Chernikova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

It should be emphasized that among the existing methods of treatment of diabetes mellitus insulin therapy is of particular importance. Long duration type 2 diabetes with persistent hyperglycemia lead to decline products β -cell insulin, thus signaling the development of relative insulin deficiency. In type 1 diabetes on a background of absolute insulin deficiency, insulin is the only possible method of treating this group of patients. Obtaining human insulin analog with modern genetic engineering techniques to improve the quality of diabetes management. Basal insulin analogs have a smoother profile, a longer duration of action than traditional basal insulins, proven efficacy and safety. The appearance of new basal insulin may improve existing therapy due to a prolonged and sustained action at one injection, comparable glycemic control, less risk of hypoglycemia and less weight gain.

Keywords:
insulin, diabetes mellitus, clinical practice, basal insulin analogs, glargine U-100, glargine U-300, EDITION 1, 2, 3, 4

Сегодня в мире насчитывается уже 415 млн пациентов с установленным диагнозом «сахарный диабет» (СД) (рис. 1) [1]. На долю СД типа 2 (СД2) приходится от

85 до 90% всех выявляемых случаев заболевания, СД типа 1 (СД1) зарегистрирован у ~10% пациентов. Только в России СД болеют более 10 млн человек. Клинические последствия

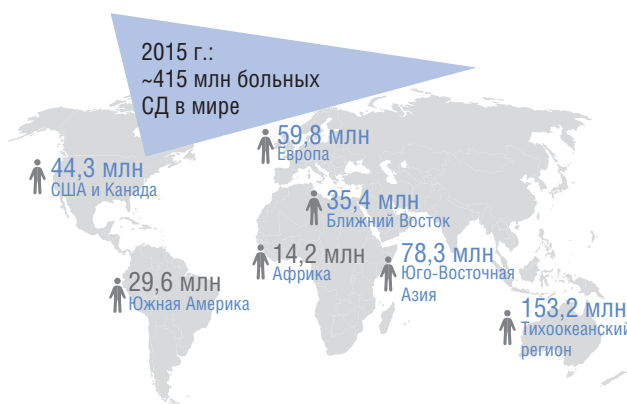
заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны – это поздние сосудистые осложнения диабета. СД является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у людей работоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей. Кроме того, СД1 и СД2 относятся к заболеваниям с высоким сердечно-сосудистым риском.

Распространенность сахарного диабета в мире

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД. Однако на практике достичь и длительно поддерживать нормальный уровень глюкозы крови достаточно сложно. Серьезность этой острейшей медико-социальной проблемы усугубляется не только стремительным ростом числа больных СД, но и неудовлетворительным уровнем гликемического контроля: большинство пациентов в разных странах мира, в том числе в России, не достигают рекомендованных терапевтических целей. Основная причина этой печальной ситуации заключается в том числе в клинической инерции врачей, занимающихся лечением СД, и плохой мотивацией самих пациентов. Показательно отношение к СД2. Мало кто из специалистов учитывает тот факт, что у большинства пациентов с СД2 даже на фоне избыточной массы тела огромное значение имеет прогрессирующее снижение количества функционирующих β-клеток, что можно объяснить их постоянно прогрессирующей дисфункцией. В связи с этим у многих пациентов с СД2 лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не позволяет достичь или поддерживать адекватный гликемический контроль. Известно, что при СД2 существуют 3 широко признанные патофизиологические характеристики, на степень выраженности которых следует обращать внимание, когда речь идет о достижении нормогликемии [2]:

- инсулинорезистентность (ИР);
- инсулинодефицит;
- нарушение действия инсулина.

Необходимо подчеркнуть, что среди существующих методов лечения СД2 добавление к терапии инсулина патогенетически обосновано. С течением времени, если ИР и гипергликемия продолжают сосуществовать, продукция инсулина β-клетками начинает снижаться, сигнализируя о развитии относительной инсулиновой недостаточности. Принять решение о назначении инсулинотерапии больным СД2 непросто. В этой связи хочется вспомнить высказывание европейских экспертов по формированию политики в области СД (1989 г.): «Лечение инсулином должно начинаться не слишком рано и не слишком поздно. Не слишком рано потому, что дефицит секреции инсулина может быть вторичным по отношению к ИР и в связи с повышением риска развития гипогликемий, а также из-за опасения прибавки массы тела [3, 4]. Не слишком поздно – чтобы достичь оптимального гликемического контроля».



Из всех случаев >90% СД типа 2 | ~50% не знают, что больны СД (175 млн)

Рис. 1. Распространенность сахарного диабета (СД) в мире

5–9% больных относятся к группе LADA
 9–16% имеют АТ к глутаматдекарбоксилазе
 3,8–4,8% имеют АТ к островковым клеткам

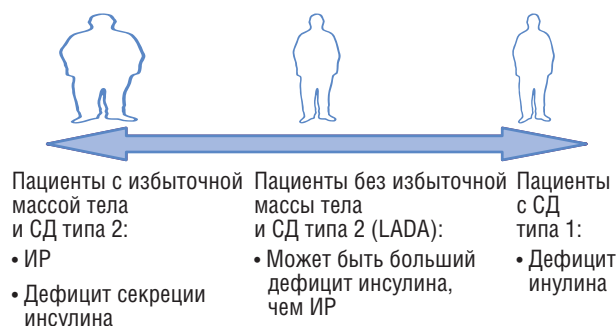


Рис. 2. Портреты пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2, LADA

Вследствие того, что СД1 – это заболевание с развитием абсолютного дефицита инсулина, его введение является единственно возможным средством лечения данной категории больных. Общеизвестной стратегией лечения больных СД1 является интенсифицированная инсулинотерапия, под которой подразумевается режим многократных инъекций инсулина, имитирующий физиологическую секрецию инсулина β-клетками.

Распространенность латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA) достаточно велика. Среди пациентов с СД2 старше 35–40 лет она достигает 10%, а в возрастной категории младше 35 лет возрастает до 25% [5]. Общие принципы лечения LADA не отличаются от терапии СД1. На рис. 2 представлены современные портреты пациентов с СД1, СД2 и LADA.

Преимущества сахароснижающей терапии с добавлением базального аналога человеческого инсулина суточного действия

Большой интерес клиницистов направлен на исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности

применения базальных инсулинов. Пожизненная заместительная терапия базальными и прандиальными инсулинами является основным условием для пациентов с СД1 и показана многим пациентам с LADA. В современной литературе широко обсуждается вопрос старта инсулинотерапии при СД2. По данным российской части международного исследования Credit [6], в качестве старта инсулинотерапии используются различные схемы: только базальный инсулин – у 66,2% ($n=355$) пациентов, базальный инсулин + инсулин короткого действия – у 17,9%, двухфазный инсулин – у 14,4%, только инсулин короткого действия – у 1,1%, другие схемы – у 0,4%. Самым распространенным началом инсулинотерапии является комбинированный вариант, включающий базальный инсулин и ПССП. Наиболее вероятный механизм контроля гликемии при комбинированной терапии инсулин/ПССП – подавление продукции глюкозы печенью днем и ночью. Несмотря на то что назначение базального инсулина является единственно возможным вариантом ведения пациентов (СД1, LADA) или патофизиологически обусловленным вариантом интенсификации терапии (СД2), все еще существует ряд серьезных недостатков, которые ограничивают проведение адекватной инсулинотерапии. Давно сформулировано и хорошо известно ключевое правило успешной терапии базальным инсулином – титрация до цели. Однако это правило не всегда соблюдается – одним из самых важных факторов является страх развития гипогликемии в ответ на необходимое увеличение дозы базального инсулина. Серьезным барьером при назначении инсулина пациентам с СД2 является наличие у них избыточной массы тела или ожирения в связи с высоким риском дальнейшего увеличения массы тела. Улучшить метаболический контроль без прироста массы тела – сложная задача в управлении заболеванием.

Получение с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов аналогов человеческих инсулинов стало существенным достижением в возможности управления СД, так как снизило риски возникновения указанных осложнений инсулинотерапии за счет улучшенного профиля, наиболее приближенного к профилю действия эндогенного инсулина в здоровом организме. С появлением аналогов инсулина дополнительным важным свойством стала возможность однократного в течение суток введения базального инсулина, что, без сомнений, положительно повлияло на улучшение приверженности пациентов к лечению. Несмотря на огромный прорыв, который произошел благодаря появлению в арсенале эндокринологов аналогов человеческого инсулина, мы продолжаем сталкиваться с осложнениями инсулинотерапии: гипогликемическими состояниями, ятрогенной прибавкой массы тела, что приводит к низкой приверженности к получаемой терапии и, как следствие, отсутствию должного гликемического контроля. В связи с этим дальнейшее совершенствование базальных инсулинов является естественным, необходимым и клинически оправданным процессом.

Принципиально важными современными характеристиками базального инсулина являются:

- 24-часовой беспииковый профиль активности;
- ограничение липолиза и повышенной продукции глюкозы печенью;

- возможность быстрой и легкой титрации инсулина для достижения целевой гликемии натошак;
- воспроизводимость действия инсулина [7];
- низкий риск гипогликемий;
- отсутствие влияния или незначительное влияние на массу тела.

В Российской Федерации в настоящее время используются 3 базальных аналога инсулина: гларгин (Лантус, применяется с 2003 г.), детемир (Левемир, применяется с 2004 г.), деглудек (Тресиба, применяется с 2013 г.). Они имеют более ровный профиль, большую длительность действия, чем традиционные пролонгированные инсулины, доказанную эффективность и безопасность. Большие международные и собственные исследования аналогов, проведенные у пациентов с СД1 и СД2, показали, что с их помощью удается улучшить показатели углеводного обмена с одновременным снижением риска гипогликемий, что чрезвычайно важно для всех пациентов, повысить качество их жизни, уменьшить ограничения в питании, создать более гибкий режим жизни, к тому же они меньше влияют на массу тела [8].

Исходя из этого заслуживают внимания данные, полученные в ходе исследования, направленного именно на оценку динамики массы тела у пациентов с СД2, получающих инсулин [9]. В течение 36 нед были обследованы 72 пациента. 32 пациента получали терапию инсулином гларгин в комбинации с глимепиридом или глимепиридом с метформинном, а 40 пациентов – инсулин гларгин однократно в течение суток и аналог человеческого инсулина лизпро перед основными приемами пищи. У 32 пациентов, ранее получавших терапию ПССП, масса тела уменьшилась по сравнению с начальной, а у 40 пациентов, ранее получавших инсулинотерапию, повышение массы тела не было статистически значимым. В другом исследовании с участием 90 пациентов подросткового возраста с СД1, получающих гларгин, было доказано значимое снижение вариабельности гликемии, исследованное в условиях CGMS (Continuous glucose monitoring study) [10]. Данные суточного мониторинга 30 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, проведенные через 6–8 нед после перевода на инсулин гларгин с инсулинов НПХ и Ленте, продемонстрировали значимое снижение частоты бессимптомных гипогликемий без увеличения уровня HbA_{1c} .

В мае 2016 г. в России к применению был одобрен новый базальный инсулин длительного действия для лечения СД1 и СД2 у взрослых. Инсулин гларгин U-300 (торговое название Туджео) представляет собой инновацию на основе инсулина гларгин. Новая форма разработана для обеспечения еще более плавного профиля активности препарата, удлинения его действия и обеспечения более стойкого поддержания концентрации глюкозы крови. Несмотря на то что препараты Туджео и Лантус содержат одно и то же активное вещество – инсулин гларгин, его концентрация в единице объема препарата Туджео в 3 раза больше [11], поэтому для одного и того же количества единиц инсулина гларгин вводимый объем инсулина Туджео составляет $\frac{1}{3}$ часть. Объем депонированного преципитата зависит от концентрации инъекционного раствора, однако количество единиц введенного инсулина



Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с Лантусом®^{2,4,6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1,5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео SoloStar®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366(7): 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®. Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штамм K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики. При применении пиоглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь легкоусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

SARU.DIA.16.04.0497

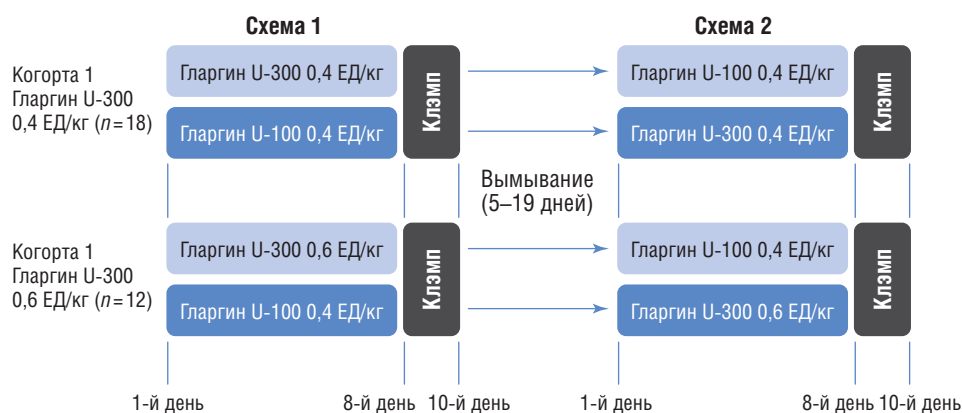


Рис. 3. Дизайн исследования Веккер и соавт. [12]

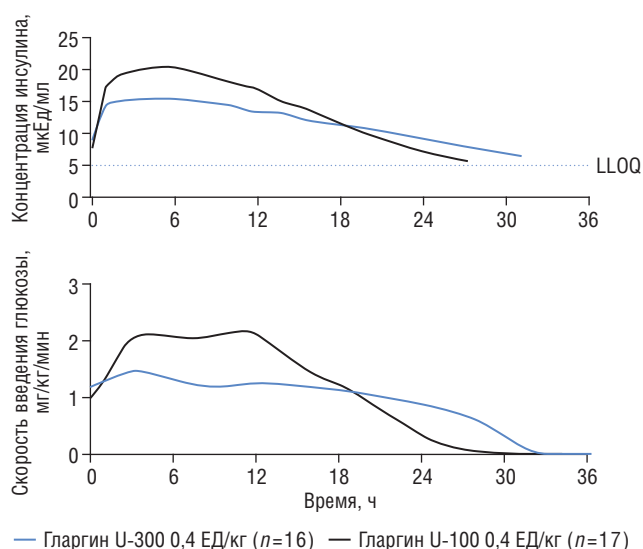


Рис. 4. Кривые фармакокинетики и фармакодинамики инсулинов гларгин U-100 и U-300

остаётся постоянным. Таким образом, гларгин U-300 (Туджео) образует преципитат меньшего объема, чем гларгин U-100 (Лантус). Ввиду того что скорость высвобождения молекул инсулина гларгин из депо пропорциональна площади поверхности депо препарата, меньший объем преципитата гларгина U-300 обеспечивает более медленное поступление в системный кровоток инсулина по сравнению с таковым при введении гларгина U-100, который имеет больший объем преципитата. В результате этого применение гларгина U-300 сопровождается более постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным периодом активности.

Профиль действия инсулина Туджео изучали в рамках исследований с применением клэмпового метода у пациентов с СД1 и СД2.

В двойном слепом рандомизированном исследовании Веккер и соавт. [12] с участием 30 пациентов с СД1 сравнивали фармакокинетические характеристики инсулинов Лантус и Туджео в двух группах. Пациенты каждой группы получали инсулин Лантус или Туджео в суточной дозе 0,4 ЕД на 1 кг массы тела в течение 7 дней, на 8-й день терапии про-

водили клэмповое исследование. После этого был предусмотрен перекрест терапии с последующим 7-дневным приемом инсулина и повторным проведением клэмп (рис. 3).

Согласно результатам этого исследования, при подкожном введении инсулина гларгин U-300 его фармакокинетический и фармакодинамический профили были более ровными и пролонгированными, чем таковые у инсулина гларгин U-100, вследствие более медленного высвобождения инсулина гларгин U-300 из подкожного депо (рис. 4).

Для определения того, в какой мере эти свойства будут выражаться в клинических преимуществах, была начата программа клинических исследований 3а фазы EDITION, которая состояла из 6 исследований (2 из которых, EDITION JP1 и JP2, – с участием японских пациентов), объединенных схожим дизайном. Все исследования являлись прямыми сравнительными, в качестве препарата сравнения выступал инсулин гларгин U-100. Принципом всех исследований программы клинических исследований EDITION было «лечение до цели», поэтому титрация осуществлялась до достижения уровня глюкозы плазмы натощак 4,4–5,5 ммоль/л [13].

Первичной конечной точкой для всех исследований являлась наименьшая эффективность Туджео по сравнению с Лантусом (margin 0,4%). Главная вторичная конечная точка для исследований СД2 – доля (в %) участников, имеющих хотя бы 1 эпизод подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой ночной (00:00–05:59 ч) гипогликемии с 9-й недели до 6-го месяца лечения. Остальные конечные точки представлены в табл. 1.

Главной вторичной конечной точкой для исследований СД1 являлась доля (в %) пациентов, достигших HbA_{1c} 7,0% через 6 мес лечения. Популяции включенных пациентов были очень разнообразными. Ниже представлен обзор результатов исследований EDITION 1, 2 и 3 (СД2) и EDITION 4 (СД1).

Первое исследование данной программы EDITION 1 [14] продемонстрировало, что у пациентов с СД на базис-болюсной инсулинотерапии применение базального инсулина гларгин U-300 приводило к такому же улучшению гликемического контроля, как и применение инсулина гларгин U-100. При этом применение инсулина гларгин U-300 сопровождалось снижением относительного риска развития ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий на 21% по

Таблица 1. Конечные точки программы исследований EDITION 1, 2, 3

Первичная конечная точка эффективности
• Динамика уровня HbA _{1c} за 6 мес (не меньшая эффективность в снижении HbA _{1c})
Главная вторичная конечная точка эффективности
• Доля (%) участников, имеющих хотя бы 1 эпизод подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой ночной (00:00–05:59 ч) гипогликемии с 9-й недели до 6-го месяца
Другие вторичные конечные точки эффективности
• Количество гипогликемий на 1 пациента в год
• Изменение уровня ГПН при самоконтроле
• Доля (%) участников с HbA _{1c} <7% и $\leq 6,5\%$ или ГПН <5,6 и $\leq 6,7$ ммоль/л
• Изменение базальной и общей суточной дозы инсулина
• Динамика массы тела
Гипогликемии
• По типу: тяжелая, подтвержденная, симптоматическая, бессимптомная, общая
• По уровню: $\leq 3,9$, $\leq 3,0$ ммоль/л
• Тяжелая или подтвержденная гипогликемия: подтвержденная (симптоматическая или бессимптомная) + тяжелая
Безопасность и переносимость

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

сравнению с применением инсулина гларгин U-100 [ОР 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,67–0,93, $p=0,0045$] без увеличения общей частоты развития гипогликемии или эпизодов дневной гипогликемии. Сопоставимое уменьшение частоты эпизодов гипогликемии наблюдалось как в течение первых 8 нед (фаза титрации), так и в течение всего 6-месячного периода исследуемой терапии.

Подробнее остановимся на исследовании EDITION 2 [15]. Пациентов на терапии базальным инсулином в сочетании с ПССП рандомизировали на получение гларгина U-300 или гларгина U-100 1 раз в сутки на протяжении 6 мес. В табл. 2 приведена исходная характеристика пациентов, включенных в исследование.

Основные результаты

У рандомизированных в группы терапии участников ($n=811$) средний уровень HbA_{1c} составил 8,24% (0,82), а средний индекс массы тела (ИМТ) – 34,8 кг/м² [15]. В обеих группах через 6 мес после начала терапии наблюдалось сопоставимое улучшение гликемического контроля; среднеквадратичное среднее (СО) уменьшения уровня HbA_{1c} от исходного составило 0,57% (0,09) в группе инсулина гларгин U-300 и 0,56% (0,09) в группе инсулина гларгин U-100 (средняя разница -0,01%; 95% ДИ: -0,14–0,12), при этом средняя суточная доза инсулина гларгин U-300 была на 10% выше. В группе инсулина гларгин U-300 с 9-й недели исследования до 6-го месяца было зарегистрировано меньше эпизодов ночной подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,99; $p=0,038$), так же как и в первые 8 нед исследуемой терапии. За весь 6-месячный период получения исследуемой терапии также было зарегистрировано меньше эпизодов ночной гипогликемии и эпизодов гипогликемии в любое время суток. Увеличение массы тела было меньшим в группе терапии инсулином гларгин U-300 по сравнению с группой пациентов, получающих инсулин гларгин U-100 ($p=0,015$) (рис. 5). Не выявлено различий в профилях безопасности между двумя группами лечения.

Несмотря на отличия в режимах терапии, результаты исследований EDITION 1 (базальный + прандиальный инсулин) и EDITION 2 (базальный инсулин + ПССП) согласуются между собой. В обоих исследованиях продемонстрировано сопоставимое по выраженности улучшение гликемического контроля при терапии инсулином гларгин U-300 по сравнению с терапией инсулином гларгин U-100 со сходным снижением уровня HbA_{1c} наряду с более низким риском развития гипогликемий на протяжении всех периодов исследования, в том числе гипогликемий отдельных категорий, по сравнению с таковым при терапии инсулином гларгин U-100.

Следует отметить, что в обоих исследованиях наблюдалось увеличение дозы инсулина на протяжении периода терапии, особенно в первые 8 нед после назначения при наиболее активном периоде титрации [14, 15]. Несколько большее повышение дозы инсулина наблюдалось в группе инсулина гларгин U-300, чем в группе инсулина гларгин U-100; к 6-му месяцу терапии в исследовании EDITION 2 суточная доза инсулина была на 10% выше в группе инсулина гларгин

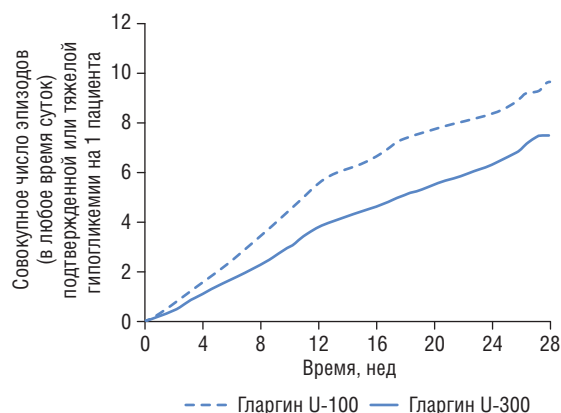


Рис. 5. Число эпизодов гипогликемий у пациентов, получающих базальный инсулин гларгин U-100 vs U-300

Таблица 2. Исходная характеристика рандомизированных пациентов

Показатель	Гларгин U-300 (n=404)	Гларгин U-100 (n=407)
Возраст, годы	57,9 (9,1)	58,5 (9,2)
Пол (мужчин), n (%)	187 (46,3)	185 (45,5)
Раса, n (%)		
Европеоидная	378 (93,6)	383 (94,1)
Негроидная	20 (5,0)	16 (3,9)
Азиатская	3 (0,7)	7 (1,7)
Другая	3 (0,7)	1 (0,2)
Масса тела, кг	98,7 (22,3)	98,0 (20,8)
ИМТ, кг/м ²	34,8 (6,6)	34,8 (6,1)
Длительность сахарного диабета, годы	12,7 (7,1)	12,7 (7,0)
Продолжительность терапии базальными инсулинами, годы	3,78 (3,73)	3,83 (3,34)
Предшествующая доза базального инсулина		
ЕД/кг/сут	0,66 (0,22)	0,68 (0,25)
ЕД/сут	64,07 (25,59)	65,69 (26,14)
Предшествующий базальный инсулин, n (%)		
Инсулин гларгин	301 (74,9)	332 (82,8)
Инсулин НПХ	101 (25,1)	69 (17,2)
Предшествующая кратность инъекций базального инсулина		
1 раз в сутки	315 (78,4)	322 (80,1)
2 раза в сутки	83 (20,6)	76 (18,9)
Более 2 раз в сутки	4 (1,0)	4 (1,0)
Получали инсулин гларгин до рандомизации, n (%)	304 (75,2)	337 (82,8)
Терапия ПССП*, n (%)		
Бигуаниды	383 (94,8)	381 (93,6)
Ингибиторы дипептидилпептидазы	31 (7,7)	51 (12,5)
Производные сульфонилмочевины	8 (2,0)	2 (0,5)
Тиазолидиндионы	6 (1,5)	14 (3,4)
Комбинированная терапия ПССП	5 (1,2)	10 (2,5)
Другими	11 (2,7)	16 (3,9)
Уровень HbA _{1c}		
%	8,26 (0,86)	8,22 (0,77)
ммоль/моль	66,8 (9,4)	66,3 (8,4)

Примечание. Данные представлены в виде среднеквадратичных средних (СО), если не указано другое. * – терапия ПССП продолжалась в неизменной дозе на протяжении всего периода получения исследуемой терапии, за исключением производных сульфонилмочевины, прием которых, в соответствии с протоколом исследования, должен был быть прекращен за 2 мес до рандомизации.

U-300, чем в группе инсулина гларгин U-100. Эта разница обусловлена более низкой 24-часовой экспозицией инсулина гларгин U-300 по сравнению с инсулином гларгин U-100, которая была продемонстрирована в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики в условиях равновесной фармакокинетики [12]. Это указывает на несколько меньшую биодоступность инсулина гларгин U-300 вследствие более длительного нахождения препарата в подкожной клетчатке и, соответственно, более выраженной деструкции препарата тканевыми пептидазами.

В ходе исследования было отмечено небольшое увеличение массы тела, значительно менее выраженное в группе инсулина гларгин U-300, чем в группе инсулина гларгин U-100. Эти результаты согласуются с данными исследования EDITION 1. Полученные результаты отражают высокую эффективность базальных инсулинов гларгин U-100 и U-300, демонстрируя преимущества инсулина гларгин U-300 в различных популяциях пациентов.

Исследование EDITION 3 включало инсулиннаивных пациентов с СД2 [17]. Участники рандомизировались в группы гларгин U-300 или гларгин U-100 1 раз в сутки в течение 6 мес с отменой препаратов сульфонилмочевины и глинидов.

Средний возраст рандомизированных участников (n=878) составлял 57,7 года, длительность диабета – 9,8 года, ИМТ – 33,0 кг/м², уровень HbA_{1c} – 8,54%. По данным исследования было получено снижение уровня HbA_{1c} эквивалентное для двух препаратов; таким образом, как и для всех исследований программы, была достигнута первичная конечная точка не меньшей эффективности по сравнению с гларгином U-100; среднее наименьших квадратов изменения от исходного составило 0,04% (95% ДИ 0,09–0,17). Меньше участников отмечали ≥1 явления подтвержденной (<3,9 ммоль/л) или тяжелой ночной гипогликемии (ОР 0,89; 95% ДИ 0,66–1,20) при использовании гларгина U-300 по сравнению с гларгином U-100; значительное снижение ри-

ска для данного определения гипогликемии наблюдалось в течение 6 мес терапии (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,99). Различий в нежелательных явлениях между группами терапии не отмечено.

Большой интерес представляет исследование EDITION 4, выполненное у пациентов с СД1, получающих базис-болюсную инсулинотерапию со средним уровнем HbA_{1c} 8,1%, старше 18 лет [18]. Через 6 мес среднее изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными показателями было сопоставимо в обеих группах [CO=-0,42 (0,98) vs -0,44 (0,72)]. Риск развития как минимум 1 случая подтвержденной или тяжелой ночной гипогликемии был сопоставим в обеих группах с начала исследования до 6-го месяца и с 9-й недели до 6-го месяца, в то время как с начала исследования до 8-й недели риск был ниже в группе гларгина U-300. Ре-

зультаты исследования EDITION 4 демонстрируют меньшее увеличение массы тела на фоне терапии гларгином U-300 по сравнению с гларгином U-100.

Результаты дополнительных субанализов, проведенных по результатам серии исследований EDITION, демонстрируют сопоставимый гликемический контроль при меньшей частоте гипогликемии и меньшей прибавке массы тела по сравнению с инсулином гларгин U-100 независимо от возраста, ИМТ, длительности СД, вида предшествующей сахароснижающей терапии.

Таким образом, новую форму инсулина гларгин, содержащую 300 ЕД в 1 мл (Туджео), можно рассматривать как альтернативу применяемым в настоящее время базальным инсулинам длительного действия, демонстрирующую важные клинические преимущества у пациентов с СД1 и СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: nachendoc@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015 Update.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 254–287.
3. Goldberg R.B., Holman R., Drucker D.J. Clinical decisions. Management of type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. N 3. P. 293–297.
4. Davidson M.B. Early insulin therapy for type 2 diabetic patients: more cost than benefit // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. N 6. P. 222–224.
5. Naik R.G., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2003. Vol. 4. N 3. P. 233–241.
6. Анциферов М.Б. Инновационный комбинированный препарат Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин) в лечении сахарного диабета типа 2 // Фарматека. 2009. № 17. С. 30–35.
7. Аметов А.С., Черникова Н.А., Анциферов М.Б. Базальная инсулинотерапия: опыт клинической практики // Фарматека. 2013. № 16. С. 37–41.
8. Кураева Т.Л. Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 147–152.
9. Schreiber S., Russman A. Improved metabolic control with a favorable weight profile in patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine in clinical practice // Diabetes. 2002. Vol. 51 (Suppl. 2). 114. A464-P.
10. White N.H., Chase H.P., Arslanian S., Tamborlane W.V. 4030 Study Group. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol 32. N 3. P. 387–393.
11. Home P., et al. // Diabetes Care. 2015; 38: 2217–2225.
12. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K., et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹ // Diabetes Care. 2014. Vol. 38, N 4. P. 637–643.
13. Никонова Т.В. Конгресс ADA 2015 г. в Бостоне (США) – обзор основных тем // Сахарный диабет. 2015. Т.18. № 3. С. 110–113.
14. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M., Muehlen-Bartmer I., et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, N 10. P. 2755–2762.
15. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemien M., Wardecki M., et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, N 12. P. 3235–3243.
16. Aschner P., Chan J., Owens D.R., et al.; EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 2262–2269.
17. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., Ziemien M., et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // Diabetes Metab. 2015. Vol. 17, N 4. P. 386–394.
18. Goldman J., White J.R. New insulin glargine 300 u/ml for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. 2015. Vol. 49, N 10. P. 1153–1161.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015 Update.
2. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Moscow : GEOTAR-Media; 2011: 254–87. (in Russian)
3. Goldberg R.B., Holman R., Drucker D.J. Clinical decisions. Management of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; Vol. 358 (3): 293–7.
4. Davidson M.B. Early insulin therapy for type 2 diabetic patients: more cost than benefit. *Diabetes Care.* 2005; Vol. 28 (6): 222–4.
5. Naik R.G., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; Vol. 4 (3): 233–41.
6. Antsiferov M.B. Innovation combined drug galvus met (vildagliptin + metformin) in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka [Pharmateca].* 2009; 17: 30–5. (in Russian)
7. Ametov A.S., Chernikova N.A., Antsiferov M.B. Basal insulin therapy: experience in clinical practice. *Farmateka [Pharmateca].* 2013; 16: 37–41. (in Russian)
8. Kuraeva T.L. The role of insulin analogs in the achievement of compensation and improvement of quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus].* 2010. № 3. С. 147–152. (in Russian)
9. Schreiber S., Russman A. Improved metabolic control with a favorable weight profile in patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine in clinical practice. *Diabetes.* 2002; Vol. 51 (Suppl. 2): 114, A464-P.
10. White N.H., Chase H.P., Arslanian S., Tamborlane W.V. 4030 Study Group. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; Vol 32 (3): 387–93.
11. Home P., et al. // *Diabetes Care.* 2015; 38: 2217–2225.
12. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K., et al. New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1. *Diabetes Care.* 2014; Vol. 38 (4): 637–643.
13. Nikonova T.V. ADA Congress 2015 in Boston (USA) - an overview of the main topics. *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus].* 2015; Vol. 18 (3): 110–3. (in Russian)
14. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M., Muehlen-Bartmer I., et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014; Vol. 37 (10): 2755–62.
15. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemien M., Wardecki M., et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014; Vol. 37 (12): 3235–43.
16. Aschner P., Chan J., Owens D.R., et al.; EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet.* 2012; Vol. 379: 2262–9.
17. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., Ziemien M., et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015; Vol. 17 (4): 386–94.
18. Goldman J., White J.R. New insulin glargine 300 u/ml for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2015; Vol. 49 (10): 1153–61.

Протестические генные сети как альтернатива стандартным медикаментозным методам лечения нарушений обмена веществ



**Б.Ч. Хенг^{1,2},
Д. Аубель³,
М. Фуссенеггер^{2,4}**

¹ Кафедра биологических наук Университета Санвэй, Бандар, Малайзия

² Кафедра биосистемных наук и машиностроения (D-BSSE) Швейцарской высшей технической школы Цюриха, Швейцария

³ Кафедра генной биологии Университета Клода Бернара (Лион 1), Франция

⁴ Факультет естественных наук Университета Базеля, Швейцария

Внедрение синтетической биологии в клиническую терапию началось с разработки замкнутых протестических генных сетей, предназначенных для лечения заболеваний человека. К протестическим единицам относятся искусственные сенсоры/эффекторы, которые можно функционально интегрировать и которые помогут врачам опосредованно воздействовать на обмен веществ организма хозяина, проводить мониторинг болезненных состояний и координировать соответствующий терапевтический ответ самостоятельно, своевременно и автоматически. На протестические сети возлагаются большие надежды в решении глобальных проблем, тесно связанных с такими метаболическими расстройствами, как ожирение, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия и гиперлипидемии, которые возникают вследствие неправильного образа жизни и питания в современном урбанизированном мире. В обзоре тщательно проанализированы различные попытки построения протестических генных сетей для лечения этих метаболических расстройств, а также изложены представления о дальнейшем развитии данной отрасли.

**Curr Opin Biotechnol. 2015; Vol. 35: 37–45.
doi.org/10.1016/j.copbio.2015.01.010**

Prosthetic gene networks as an alternative to standard pharmacotherapies for metabolic disorders

*B.C. Heng^{1,2}, D. Auel³,
M. Fussenegger^{2,4}*

¹ Department of Biological Sciences, Sunway University, Bandar Sunway, Malaysia

² Department of Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zurich, Switzerland

³ IUTA Departement Genie Biologique, Universite Claude Bernard Lyon 1, France

⁴ Faculty of Science, University of Basel, Switzerland

Synthetic biology makes inroads into clinical therapy with the debut of closed-loop prosthetic gene networks specifically designed to treat human diseases. Prosthetic networks are synthetic sensor/effector devices that could functionally integrate and interface with host metabolism to monitor disease states and coordinate appropriate therapeutic responses in a self-sufficient, timely and automatic manner. Prosthetic networks hold particular promise for the current global epidemic of closely interrelated metabolic disorders encompassing obesity, type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia, which arise from the unhealthy lifestyle and dietary factors in the modern urbanised world. This review will critically examine the various attempts at constructing prosthetic gene networks for the treatment of these metabolic disorders, as well as provide insight into future developments in the field.

Со времен внедрения медикаментозной терапии основного понятия психофармакотерапии, т.е. использование конкретных химических веществ или натуральных продуктов в целях уменьшения критических проявлений заболеваний путем переключения метаболических реакций или восполнения молекулярного дефицита, остаются основой терапевтического лечения. Тем не менее у данного подхода есть принципиальные ограничения. Во-первых, лечение часто начинается после постановки диагноза, значит, мы лечим, а не предотвращаем болезнь. Во-вторых, хотя мы назначаем препараты, для того чтобы повлиять на конкретные молекулярные взаимодействия в сложных метаболических сетях в период заболевания, систематическое введение низкомолекулярных лекарственных препаратов часто вызывает развитие побочных эффектов, что связано с их нерациональным применением.

Однако в последние годы отмечается быстрый прогресс в молекулярной биологии и биоинформатике, что способствует развитию новой отрасли – синтетической биологии, которая сможет предложить альтернативу обычной фармакотерапии заболеваний человека с устранением подобных ограничений. Синтетическая биология предполагает синкретическое применение вычислений и инженерных принципов в молекулярной биологии, которая, в свою очередь, включает систематическое рациональное построение нужной функции в биологических системах [1, 2]. Это проводится путем комплексного применения основных синтетических генных цепей или сетей [3, 4], которые уже разработаны в большой вариации, включая генетические переключатели [5–10], осцилляторы [11–17], фильтры [18–24] и коммуникационные модули [25–29]. Эти приборы имеют аналогичные функции с одноименными электронными устройствами. Хотя область синтетической биологии изначально направлена на микробные системы прокариот, начато ее внедрение в лечение заболеваний человека на этапе доклинических исследований [30, 31]. С появлением биоинформатики и компьютерной разработки специального программного обеспечения с точкой применения в синтетической биологии [32, 33] темпы развития данной области значительно ускорились.

От терапевтических синтетических генных цепей, которые запускаются экзогенными сигналами, к замкнутым простетическим генным сетям

Терапевтические синтетические генные цепи были разработаны для широкого спектра заболеваний человека, в том числе рака, нарушений иммунной системы, инфекционных болезней и метаболических нарушений [30, 31]. Как и при стандартном лечении, в ходе которого доза и длительность приема препарата тщательно подбираются с учетом индивидуальных особенностей пациента, необходимо проводить детальный пространственно-временной контроль терапевтических экспрессий трансгенов путем разработки «умных» триггерных систем внутри синтетических генных цепей для достижения максимальной эффективности и оптимального исхода лечения. Контроль терапевтической экспрессии трансгенов можно обеспечивать с помощью внешнего вход-

ного сигнала, но недостатком этого подхода считается то, что это требует регулярного планового включения/отключения соответствующих входных сигналов, сходных со строгой дозировкой при назначении стандартных лекарственных препаратов. Более рациональным подходом является разработка терапевтических синтетических генных цепей, которые реагировали бы на внутренние входящие сигналы *in vivo*, т.е. на специфические молекулы, метаболиты или патогенные токсины, которые имеются при тех или иных болезненных состояниях. Это не требует регулярного переключения режимов вкл/выкл для экзогенных входящих сигналов для контроля терапевтической экспрессии трансгенов. При эндогенных входящих сигналах имеется прямая связь с симптомами заболевания, которые стихают в ответ на терапевтическую экспрессию трансгенов, при этом синтетическая генная цепь является простетической генной сетью (рис. 1). По сути, это автономная управляемая закрытая система, в которой эндогенные входящие сигналы коррелируют с состоянием организма, при этом система автоматически реагирует на полученные данные о различных его изменениях.

Поскольку установлена взаимосвязь между генной функцией с более высокой скоростью изменения метаболических процессов, синтетическая биология позволяет тщательно *de novo* разработать генетические устройства с предсказуемой реакцией, что дает реальную возможность для разработки новых методов лечения с помощью простетических генных сетей. С помощью функционального внедрения и взаимодействия с обменом веществ организма хозяина на клеточном уровне простетические генные сети могут контролировать метаболиты, связанные с соответствующей патологией, и приводить их в гомеостатическое равновесие, что самодостаточно и автоматически согласуется с усовершенствованием методов диагностики, профилактики или терапии и позволит оставить классическую фармакотерапию (прием таблеток и инъекционное введение лекарственных препаратов в установленных дозах с определенной кратностью) в прошлом. В этом обзоре представлен переход от терапевтических синтетических генных цепей, которые запускаются экзогенными сигналами, к замкнутым простетическим генным сетям. Кроме того, тщательно проанализированы современные данные о простетических генных сетях для лечения этих метаболических расстройств, а также изложены представления о дальнейшем развитии данной отрасли.

Метаболические заболевания – современная глобальная проблема, которая может быть решена с помощью простетических генных сетей

На простетические сети возлагаются большие надежды в лечении метаболических расстройств, обусловленных нарушением функциональной регуляции и дисбалансом специфических метаболитов. В настоящее время весь спектр болезней обмена веществ человека включает такие заболевания, как ожирение, сахарный диабет (СД) типа 2 и артериальная гипертензия (АГ), которые стали проблемой мирового масштаба и с каждым годом встречаются все чаще по причине неправильного образа жизни и питания в современном

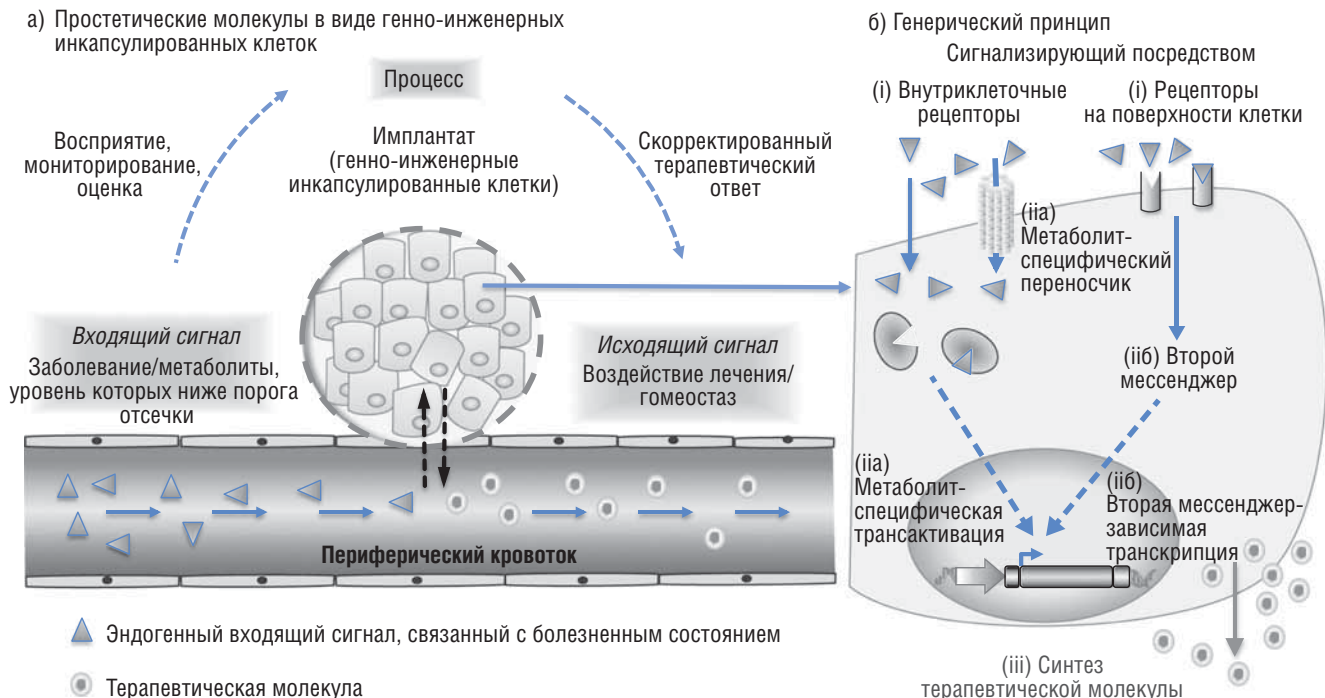


Рис. 1. Протестические молекулы в виде генно-инженерных инкапсулированных клеток (а) могут быть собраны из аналогичных биологических компонентов по генерическому принципу (б): (i) внутриклеточные рецепторы или рецепторы на поверхности клеток, специфические для связанных с болезнью метаболитов; (iiа) (только внутриклеточные рецепторы) утвержденный набор транскрипции-активации или транскрипционно-латентные области, рецептор-специфические рабочие модули, метаболит-специфический транспортер (добавочный); (iiб) (только рецепторы на клеточной поверхности), совокупность специфических вторых мессенджер-чувствительных промоторов и коллекция клеточных линий, допускающих нужные передачи сигналов; (iii) эффекторные гены, кодирующие терапевтические молекулы, что уменьшает количество метаболитов, триггеры, конкурирующие с метаболическими путями или обеспечивающие диагностический выход

урбанизированном мире. При появлении в периферической крови метаболитов, обусловленных развитием соответствующего заболевания, синтетическая протестическая сеть может быть разработана таким образом, что способна безопасно оказывать влияние на клеточные имплантаты (например, микрокапсулированные), которые воспринимают, мониторят и оценивают количество метаболитов, а также приводят их в гомеостатическое равновесие, что самодостаточно и автоматически согласуется с усовершенствованием методов диагностики, профилактики или лечения. Это может быть собрано из сходных биологических компонентов по генерическому принципу (см. рис. 1). Развитие синтетических протестических генных сетей для лечения метаболических расстройств совпадает с интересами основных гигантов в фарминдустрии, которые заинтересованы в индивидуальном подходе в медицине, так как сеть протестических элементов может быть сконструирована генерически или на основе аутологичных клеток, что обеспечивает выпуск стандартных имплантатов, или на заказ, которые можно будет менять через установленный срок в амбулаторных условиях.

Терапевтические синтетические генные сети, которые реагируют на экзогенные входящие сигналы

Экзогенные входящие сигналы, которые запускают терапевтический эффект синтетических генных сетей для лече-

ния метаболических нарушений, могут быть в виде растворимых молекул (например, фармацевтические лекарственные препараты) или физических раздражителей (например, свет или тепло), которые будут описаны ниже. Пример терапевтической генной цепи, которая запускается экзогенным входным сигналом в виде растворимых молекул, хорошо описан Ye и соавт. [34] при лечении метаболического синдрома, который включает следующие метаболические нарушения: гипергликемию, гипертонию, ожирение и гиперлипидемию. Принципы лечения основаны на диагностике и данных ранее проводимой терапии этих метаболических нарушений по отдельности, несмотря на их тесную взаимозависимость. Отсутствие общего подхода к лечению может быть одной из причин того, что метаболический синдром остается нерешенной клинической проблемой мирового уровня.

Для устранения недостатка данного подхода Ye и соавт. пытались сконструировать многофункциональную терапевтическую генную сеть, которая обеспечивала бы координированное и одновременное лечение различных симптомов метаболического синдрома [34]. Гуанабенз, клинически одобренный препарат при АГ, применялся в качестве экзогенного входящего сигнала протестической генной сети, что позволяет комбинировать возможности медикаментозной и генной терапии. цАМФ является вторым ответным мессенджером в клетках млекопитающих, который инициируется взаимодействием гуанабеназа со следами аминокислотных рецепторов 1 (сТААР1). Это переключает экспрессию

терапевтических фьюжн-трансгенов (ГПП-1-FcЛептин) посредством активации CREB1 через цАМФ-зависимую фосфокиназу А (ФКА), используя синтетический промотор с CREB1-специфическими цАМФ-зависимыми ответными элементами (PCRE). Повышенная активность ГПП-1-FcЛептина с гуанабеном посредством простетической генной сети одновременно борется с ожирением (лептин), гипергликемией [(глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)-1)] и АГ (гуанабенз) в мышиных моделях с метаболическим синдромом.

Помимо растворимых молекул также можно использовать физические раздражители в качестве экзогенных входящих сигналов для запуска терапевтической синтетической генной цепи. Недавно в научной литературе были рассмотрены 2 примера таргетного лечения СД типа 2 [35•, 36]. Стремительное увеличение распространенности СД типа 2 во всем мире создает серьезную проблему для системы здравоохранения в XXI в. [37]. Данное заболевание характеризуется нарушением обмена глюкозы, которое возникает из-за недостаточности инсулина вследствие дисфункции β -клеток островков Лангерганса или инсулинорезистентности [37], что часто приводит к развитию других угрожающих жизни вторичных осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность и ретинопатия [37]. Современные подходы предусматривают не только ежедневное введение инсулина и прием до еды лекарственных препаратов, которые являются дорогостоящими и создают неудобство как для пациентов, так и для медицинского персонала, но и соблюдение строгой диеты, а также выполнение физических упражнений.

В первом примере Ye и соавт. [35•] сконструировали оптогенетическое устройство, регулировавшее уровень глюкозы в крови. Данное устройство состояло из терапевтических трансгенов, кодирующих ГПП-1, который находился под транскрипционным контролем промотора (PNFAT), запускаемого ядерным фактором активированных Т-клеток (NFAT), которые, в свою очередь, были активированы кальциневрином за счет повышения уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что было вызвано воздействием ультрафиолета на рекомбинантные рецепторы меланопсина. Таким образом, по сути транскрипционный контроль терапевтических трансгенов ГПП-1 находился под контролем ультрафиолета, который использовался в качестве безмолекулярного входящего сигнала. Простетическая генная сеть была трансфицирована в HEK293-клетки, которые были инкапсулированы и пересажены подкожно мышинным моделям с СД типа 2. Когда мыши с СД подвергались воздействию пульсирующего ультрафиолета в течение 48 ч, синтетическая генетическая цепь уменьшала гликемическую экскурсию у мышей путем повышения активности синтеза ГПП-1, что нормализовало уровень глюкозы в крови. Принцип свет-индуцированной трансгенной системы заключался в пространственно-временном контроле экспрессии генов для управления живыми системами, которые подвергались минимальному воздействию, что в дальнейшем было подтверждено в других исследованиях [38, 39].

Другой пример использования терапевтической генной цепи, которая запускается действием физического раздражителя, – система экспрессии инсулина, активируемая радио-

волнами, описанная Stanley и соавт. [36]. В данной системе использовались гистидин-отмеченные температурочувствительные кальциевые каналы TRPV1, на которых имеются гистидин-специфические антитела, конъюгированные с наночастицами оксида железа, что, в свою очередь, были активированы за счет теплового эффекта радиоволн. Внутриклеточное поступление Ca^{2+} происходит за счет активации TRPV1 радиоволнами, которые запускают синтез инсулина посредством кальциневрина и NFAT через PNFAT, сходными с оптогенетическими устройствами, которые применили Ye и соавт. [35•]. Опухолевые ксенотрансплантаты, содержащие простетические генные сети, были подсажены мышам с СД, которые синтезируют инсулин под воздействием радиоволн, что понижает уровень глюкозы в крови. Система, стимулирующая выброс инсулина посредством радиоволн через TRPV-1, в дальнейшем была модифицирована в последующих исследованиях тех же авторов [40], использовавших внутриклеточные синтезированные железо-оксидные наночастицы в виде GFP-маркированного ферритина с тяжелыми и легкими цепями, которые могут специфически взаимодействовать с верблюдовыми анти-GFP-транзитными рецепторами, потенцирующими синтез белка ваниллоида 1 (aGFP-TRPV1). Преимущество данного метода в том, что нет необходимости экзогенного введения железо-оксидных наночастиц. Трансплантированные стволовые клетки или вирусные векторы использовались в качестве транспортных переносчиков генетически закодированных компонентов мышам с СД, при этом снижение повышенного уровня глюкозы в крови достигалось удаленной стимуляцией трансгенного синтеза инсулина под воздействием низкочастотных волн или электромагнитного поля [40].

Использование электромагнитного излучения как экзогенного входящего сигнала для терапевтических синтетических генных цепей имеет ряд преимуществ по сравнению с растворимыми молекулами в качестве индукторов. Во-первых, можно достичь усиленной и локализованной стимуляции посредством электромагнитного излучения без уменьшения входящего сигнала, в отличие от растворимых молекул, которые имеют склонность к диффузии из места введения. Во-вторых, можно избежать развития вредных системных побочных эффектов электромагнитного излучения при его применении в качестве входящего сигнала, в отличие от некоторых диффундирующих растворимых молекул с цитотоксическими и фармакологическими свойствами. Наконец, использование электромагнитного излучения в качестве входящего сигнала обеспечивает более тщательный контроль, чем использование диффундирующих растворимых молекул в качестве индуктора, так как можно быстро включить или выключить трансгенную экспрессию при воздействии электромагнитного поля. Тогда как применение диффундирующих растворимых молекул требует большего времени для снижения триггерной концентрации препарата ниже уровня порога индукции после прекращения его введения.

В будущем, возможно, синтетические генные цепи смогут взаимодействовать с деятельностью головного мозга человека и его психическими состояниями, что позволит модулировать экспрессию терапевтических трансгенов. Как доказательство принципа исследования Folcher и соавт.

[41•] использовали волны головного мозга человека в качестве экзогенных входящих сигналов для контроля экспрессии гена-репортера SEAP, обеспечивающего плацентарную секрецию щелочной фосфатазы человеком. Это было достигнуто с помощью электроэнцефалографа на основе взаимодействия головного мозга с компьютером и оптогенетического имплантата с беспроводным питанием, который содержал клетки-конструкторы, регулирующие экспрессию SEAP в ответ на воздействие ближнего инфракрасного света (БИКС). Синтетические оптогенетические сигнальные пути, участвующие в соединении экспрессии гена-докладчика SEAP с синтетическими промоторами интерферона- β , которые, в свою очередь, индуцируются стимулятором генов интерферона (STING) через ортогональный вторичный мессенджер циклического дигуанозинмонофосфата, который продуцируется БИКС-активацией бактериальной дигуанилатциклазы.

Терапевтические синтетические генные цепи, которые реагируют на эндогенные входящие сигналы

Как было сказано выше, использование экзогенных входящих сигналов в терапевтических синтетических генных цепях требует строгого контроля режима дозирования при стандартной фармакотерапии, что является дорогостоящим методом и создает неудобства как для пациентов, так и для медицинского персонала. Лучше использовать эндогенные сигналы в организме человека для запуска терапевтических синтетических генных цепей.

Хорошим примером служит использование дофамин-активирующей терапевтической синтетической генной цепи, которая специально разработана для лечения АГ, о ней недавно сообщили Rossger и соавт. [42]. Ощущение удовольствия, вызванное эндогенным нейромедиатором дофамином, играет ключевую роль в эмоциональном контроле, координации памяти и внимания в процессе обучения, опосредованно, через желание индивида получить дополнительное эмоциональное поощрение [43, 44]. Несмотря на ключевую функциональную роль в головном мозге, дофамин можно обнаружить в общем кровотоке вследствие утечки через симпатическую нервную систему. Следовательно, уровень дофамина в крови коррелирует с удовлетворенным состоянием человека. АГ, или высокое артериальное давление, – это хроническое медицинское состояние, связанное с ожирением, нездоровым питанием и образом жизни, что относит пациентов в группу повышенного риска по развитию таких состояний, как инсульт, аневризмы артерий, заболевания периферических артерий и хроническая болезнь почек [45]. Артериальное давление зависит от эмоционального состояния человека [46]. Следовательно, одна из стратегий в разработке терапевтических генных цепей по лечению АГ заключается в контроле эмоционального состояния пациента в качестве входящего сигнала. Для этой цели показатель циркулирующего уровня дофамина в крови может быть перспективным кандидатом, так как он коррелирует с эмоциональным состоянием пациента.

В терапевтической синтетической генной цепи, построенной Rossger и соавт. [42], использовали дофамин в качестве эндогенного входящего сигнала, терапевтическим трансгеном выступал предсердный натрийуретический пептид (ПНП), что получило клиническое одобрение в лечении АГ. Экспрессия трансгенов изменялась стимуляцией дофаминовых рецепторов D1 человека через вторичный мессенджер цАМФ и синтетические стимуляторы с CREB1 (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент) специфическими цАМФ-зависимыми рабочими модулями. Поэтому данная синтетическая генная цепь, взаимодействуя с наградой-ассоциированной деятельностью мозга, модулирует экспрессию ПНП для лечения АГ. У мышей с АГ, которым пересадили микроинкапсулированные HEK293-клетки, содержащие синтетические генные цепи, артериальное давление снизилось до нормальных значений при высвобождении дофамина, вызванном половым возбуждением.

Протестические генные сети для лечения гиперурикемии

Первая известная автономная замкнутая сеть была построена Kemmer и соавт. [47••]. Она предназначалась для лечения гиперурикемии. Это состояние возникает из-за нарушения нормального гомеостаза мочевой кислоты и связано с подагрой или синдромом лизиса опухоли [48, 49]. Данная протестическая генная сеть использует уратоксидазу грибов рода *Aspergillus flavus* (smUOX) в качестве терапевтических трансгенов. smUOX контролируется химерным сенсорным белком, состоящим из mHucR-репрессированного белка, слитого с транскрипционно-латентным доменом KRAB (KRAB-mHucR) (рис. 2). Когда мочевая кислота отсутствует, KRAB-mHucR связывается с рядом родственных операторов в протестической генной сети и вытесняется экспрессией smUOX. Однако связывание мочевой кислоты с KRAB-mHucR-индуцированной диссоциацией ряда родственных операторов приводит к активации экспрессии smUOX, которая, в свою очередь, элиминирует мочевую кислоту. Трансплантация клеток, содержащих протестическую генную сеть мышам с гиперурикемией, восстанавливает гомеостаз мочевой кислоты путем экспрессии smUOX, что приводит к растворению скоплений кристаллов мочевой кислоты в почках мышей и к нормализации уровня мочевой кислоты в крови.

Протестические генные сети для лечения ожирения

Глобальная эпидемия ожирения в последнее время в промышленно развитых и развивающихся странах представляет серьезную и актуальную проблему, так как это состояние связано с повышенным риском развития других медицинских проблем, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, АГ и СД типа 2. Ожирение характеризуется хроническим дисбалансом между расходом энергии и потреблением пищи по причине факторов нездорового питания и образа жизни, которые связаны с большей урбанизацией среды обитания, а также с увеличением объемов

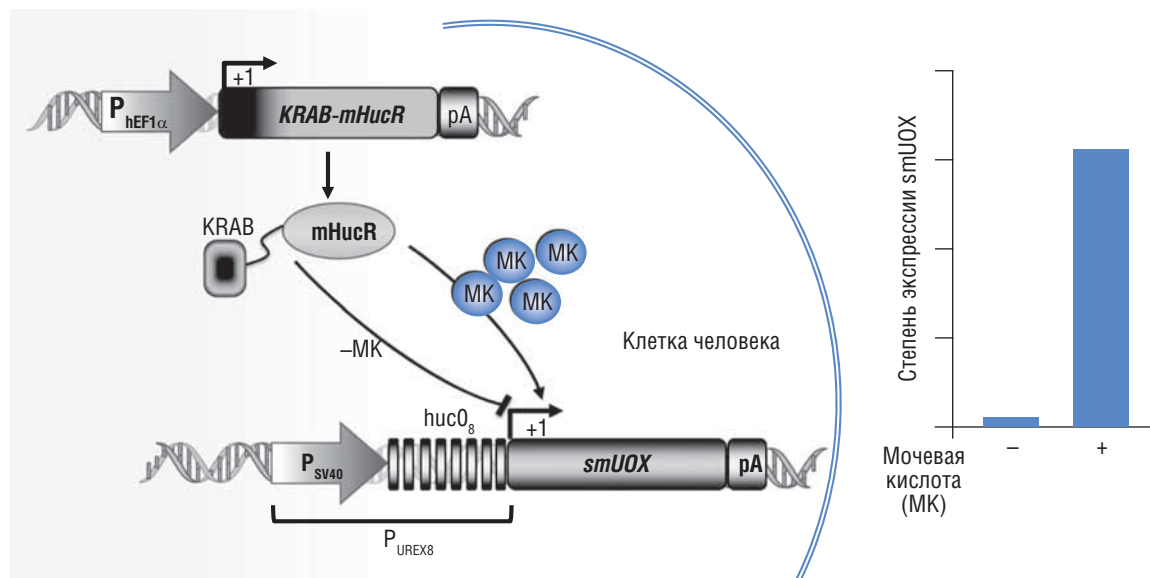


Рис. 2. Простетические генные сети для лечения гиперурикемии

При отсутствии мочевой кислоты (-МК) KRAB-HucR связывается с $hucO_8$ и подавляется активность урат оксидазы *Aspergillus flavus* (*smUOX*). В присутствии мочевой кислоты (+МК) KRAB-HucR отделяется от $hucO_8$, что реактивирует P_{UREX8} и приводит к P_{SV40} -побужденной экспрессии *smUOX*.

обработанных продуктов, доступных на мировом рынке. Следовательно, одним из очевидных принципов лечения ожирения является уменьшение потребления пищи путем снижения аппетита и ускорения насыщения.

Действительно, такой подход был использован Rossger и соавт. в построении простетической генной сети (рис. 3), что связано с экспрессией аппетитподавляющего пептидного гормона прамлинтида, который нормализовал рацион питания и содержание жиров в крови [50••]. Это было достигнуто посредством использования химерных липидчувствительных рецепторов (ЛЧР), которые состоят из жирных кислот лиганд-связывающих доменов пероксисом пролифератор-активированных альфа (PPAR α), соединенных с бактериальным ДНК-связывающим репрессором TtgR. Это позволило обеспечить двойную чувствительность входящего сигнала к воздействию жирных кислот (через PPAR α) и метаболита яблока флорентина (через TtgR), что широко используется в качестве косметической добавки [51]. Терапевтический трансген прамлинтида контролировался промотором PTtgR, который репрессирован по ДНК-связывающему домену TtgR из химерного ЛЧР при отсутствии жирных кислот (см. рис. 3). Данная репрессия устранялась при связывании жирных кислот с доменом PPAR α из химерных ЛЧР, что запускает эндогенных коактиваторов, которые, в свою очередь, инициируют транскрипцию терапевтических трансгенов прамлинтида (см. рис. 3, б, в).

Уникальность данной простетической генной сети заключается в том, что чувствительность входящего сигнала к флорентину осуществляется через TtgR-домен химерного ЛЧР, что может предоставить потенциально безопасное переключение, которое позволяет аннулировать индуцированную активацией жирных кислот экспрессию терапевтических трансгенов. Когда присутствует флорентин, химерный ЛЧР не может связаться с PTtgR независимо от наличия

или отсутствия жирных кислот, в результате транскрипция прамлинтида отключена (см. рис. 3, г, д). Трансфицированные клетки, содержащие микрокапсулированные простетические генные сети, были подсажены мышам с диетиндуцированным ожирением, у которых впоследствии отмечалось существенное снижение потребления продуктов питания и снижение массы тела, а также уменьшение показателей гиперлипидемии.

Следовательно, Rossger и соавт. [50••] доказали, что уменьшение потребления пищи путем подавления аппетита является оправданной стратегией для лечения ожирения посредством простетических генных сетей.

Простетические генные сети для лечения диабетического кетоацидоза

СД типа 1 – это метаболическое расстройство, характеризующееся отсутствием функциональных инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы, которое возникает вследствие наследственных факторов или чаще всего обусловлено аутоиммунным разрушением β -клеток. В результате недостаточной выработки инсулина повышается уровень циркулирующей глюкозы в крови пациентов с СД типа 1. Auslander и соавт. [52] сконструировали простетическую генетическую сеть для лечения СД типа 1, которая использует низкие значения pH в качестве заменителя физиологического входящего сигнала, который отмечается при отсутствии инсулин-опосредованной утилизации глюкозы мышечной и жировой тканью. Острая необходимость в альтернативных источниках энергии приводит к чрезмерному неконтролируемому липолизу в жировой ткани пациентов с СД типа 1, что способствует избыточному образованию кислых кетоновых тел в печени, которые, поступая в кровь,

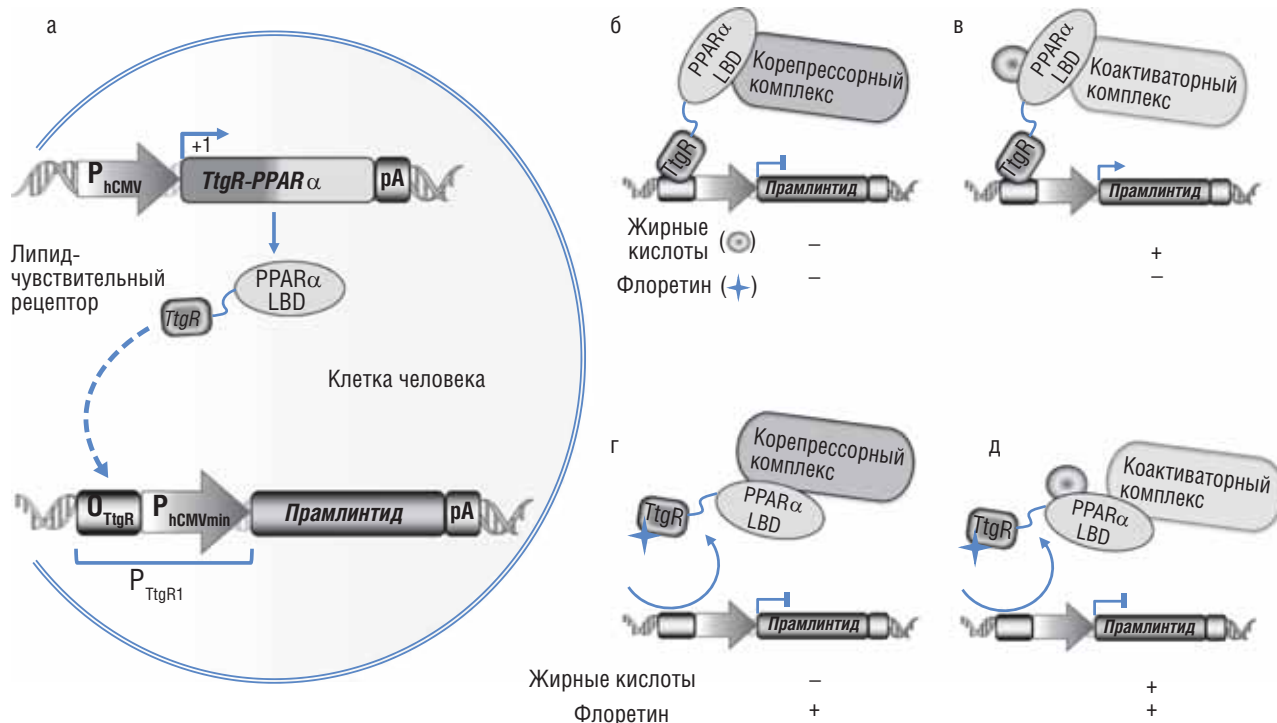


Рис. 3. Простетическая генная сеть для лечения ожирения. (а) Простетическая сеть состоит из внутриклеточного липид-чувствительного рецептора (ЛЧР), сочетающего флоретин-чувствительный репрессор (TtgR) с PPARα человека. Это привязывает к TtgR-специфическому оператору (OTtgR), связанному с минимальным промотором (P_{hCMVmin}) (P_{TtgR1}) для контроля экспрессии прамлинтида. (б) При отсутствии флоретина и жирных кислот ЛЧР связывается с корепрессорным комплексом (в составе G-белок-супрессор 2, гистондеацетилазы и ядерных рецепторов корепрессора) для подавления экспрессии прамлинтида, которое переходит в положение (в) полной индукции, когда ЛЧР связывается с коактиваторным комплексом (включает стероидный рецептор коактиватора 1, E1A-связывающий белок, CREB-связывающий белок и γ-рецептор коактиватора, активируемый пероксисомным пролифератором) в присутствии жирных кислот. Экспрессия прамлинтида не происходит в присутствии флоретина, что нарушает ЛЧР-промоторную связь, независимо от (г) отсутствия или (д) наличия жирных кислот

нарушают CO₂-бикарбонатный баланс рН-буферной системы крови [53]. Этот процесс называется диабетическим кетоацидозом и может вызвать отек головного мозга и даже смерть. В настоящее время нет стойкого выздоровления при СД типа 1, и современные принципы лечения предполагают тщательный и точный контроль ежедневной дозы введения инсулина по режиму с учетом потребляемой пищи, а также регулярный контроль уровня глюкозы в крови и строгую диету [53]. Это обременяет не только пациентов, но и медицинский персонал, а также резко снижает качество жизни пациентов.

Простетические генные сети, разработанные Auslander и соавт. [52], использовали рН-чувствительный G-белок-связанный рецептор (GPCR) TDAG8 в качестве принимающего модуля. Повышение уровня внеклеточных протонов при диабетическом кетоацидозе TDAG8 активирует мембраносвязанную аденилатциклазу (АЦ) через специфический G-белок. Последующее увеличение уровня цАМФ активирует экспрессию трансгенной секреции инженерных инсулинов (фурин-расщепляемого проинсулина I) посредством синтетического промотора, PCRE, который был спровоцирован цАМФ-зависимым связующим элементом 1 (CREB1) путем активации протеинкиназы А цАМФ (рис. 4). После установки простетической генной сети мышам с СД типа 1 в виде альгинат-микроинкапсулированных HEK293 были отмечены

значительное уменьшение проявлений диабетического кетоацидоза и восстановление гомеостаза глюкозы за счет синтеза инсулина простетической генной сетью.

Заключение и прогноз

В последние годы контролируемое введение фармакотерапевтических агентов с помощью имплантируемых биомедицинских устройств встречается все чаще, помогая координировать различные методы диагностики, профилактики и терапии в плавный, автоматизированный и самодостаточный формат, без ограничений, наблюдаемых при стандартном пероральном или внутривенном введении лекарственных препаратов. Тем не менее технически синтетические простетические генные сети внутри живых клеток в клинической терапии имеют ряд преимуществ по сравнению с предыдущим подходом. Во-первых, имплантируемые биомедицинские устройства, контролирующие поступление лекарственных препаратов, часто требуют сложных инженерных взаимодействий между различными биосенсорами, электронные и микрожидкостные компоненты, в отличие от простетических генных сетей, могут легко манипулировать естественными механизмами живых клеток, чтобы обнаружить разнообразные раздражители с микроокружения, и выявлять соответствующие физиологические реакции

in situ. Естественное, высокоразвитое структурирование живых клеток используется в протестических генных сетях, в отличие от сложных инженерных комплексов, требующих миниатюризации имплантируемых биомедицинских устройств. Во-вторых, эксплуатируя естественный обмен веществ клеток хозяина, синтетические протестические генные сети могут обеспечивать бесконечный запас терапевтических молекул, в отличие от ограниченного поступления лекарственных препаратов, обеспечиваемым таким имплантируемым биомедицинским устройством, как инсулиновая помпа. Кроме того, некоторые терапевтические молекулы весьма лабильны к физиологической температуре, которая накладывает серьезные ограничения на их хранение и поставку имплантируемых биомедицинских устройств. Такой проблемы нет при использовании протестических генети-

ческих сетей, которые постоянно синтезируют терапевтические молекулы внутри живых клеток. Наконец, протестические генные сети могут использовать метаболизм живых клеток в качестве источника питания, в отличие от некоторых имплантируемых биомедицинских устройств, которые требуют постоянной подзарядки или замены батареи, например кардиостимуляторы.

Все представленные исследования по протестическим генным сетям использовали увековеченные клеточные линии. Возникает неизбежная проблема безопасности, связанная с введением таких клеток в организм человека. Быстрый прогресс в области стволовых клеток и регенеративной медицины потенциально может решить эту проблему. Благодаря трансплантации стволовых клеток для интеграции *in situ* в пределах целевой ткани или органа можно идеаль-

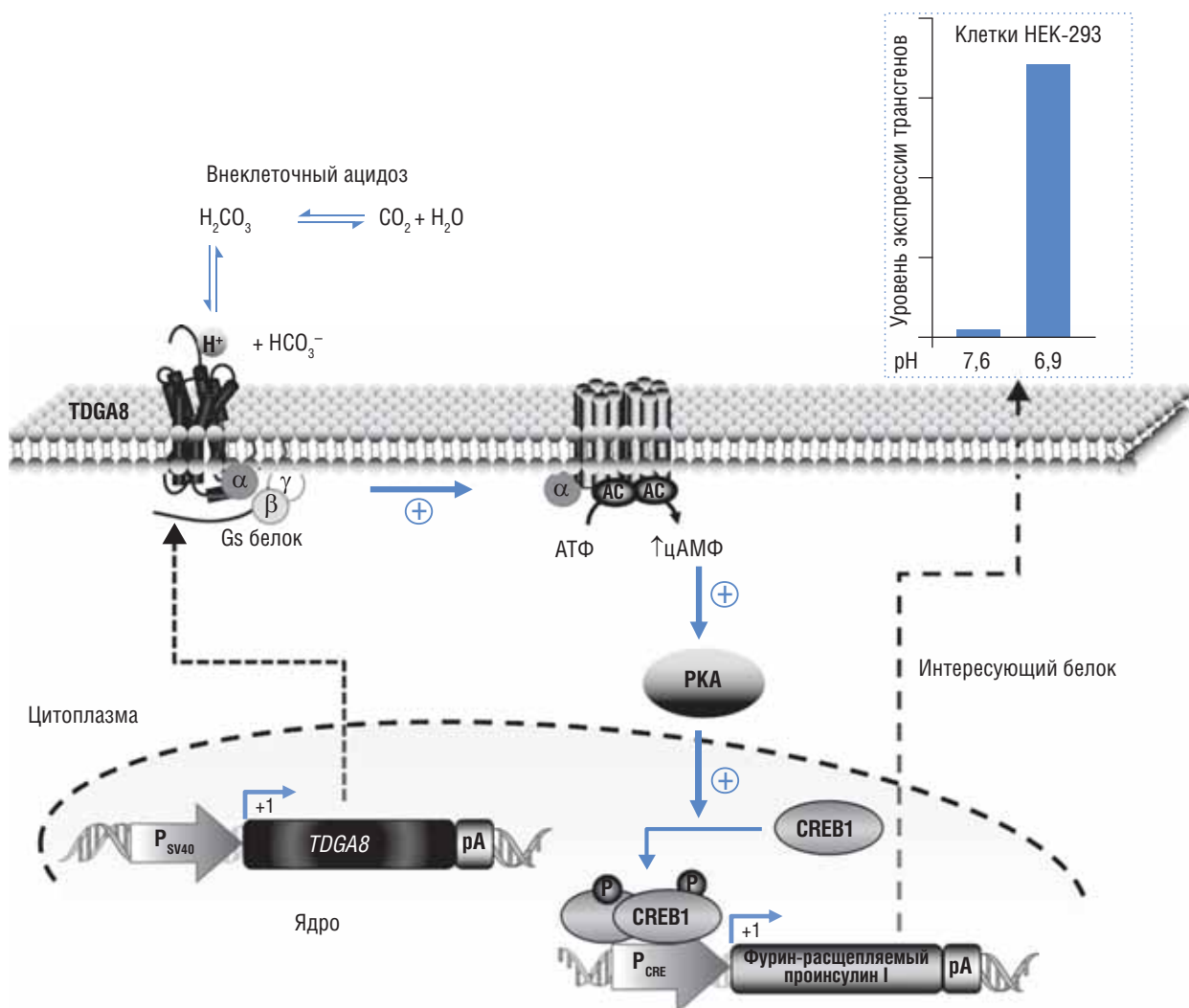


Рис. 4. Протестическая генная сеть для лечения диабетического кетоацидоза

Данное устройство состоит из конститутивно экспрессируемого G-белок-связанного рецептора (GPCR) TDGA8, который определяет уровень внеклеточного протона и запускает (через специфический G-белок) pH-регулируемую активацию мембраносвязывающую аденилатциклазу (АЦ), которая преобразует АТФ во второй мессенджер циклический в АМФ (цАМФ). Это, в свою очередь, активирует регуляторные субъединицы протеинкиназы А (ПКА), в результате чего цАМФ-зависимая фосфокиназа опосредует накопление его каталитической субъединицы, которая, поступая в ядро, фосфорилируется и запускает цАМФ-зависимый элемент-связывающий белок 1 (CREB1). Активированный CREB1 связывает синтетические стимуляторы (PCRE), содержащие цАМФ-зависимые элементы (CRE), и индуцирует PCRE-опосредованную экспрессию секреции инженерных инсулинов (фурин-расщепляемый проинсулин I) в ответ на изменения pH при диабетическом кетоацидозе.

но внедрить простетические генные сети в организм человека [54, 55]. Стволовая клетка является платформой для генной терапии, которой был дан новый толчок благодаря новаторским исследованиям Takahashi и соавт. [56], в ходе которых смогли получить плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) путем перепрограммирования соматических клеток. Это может послужить неисчерпаемым источником клеток, иммунологически совместимых для каждого конкретного пациента при проведении трансплантации/трансфузионной терапии [57].

В заключение стоит отметить, что основным преимуществом простетических генных сетей перед стандартной фармакотерапией является то, что диагностика и лечение могут проводиться в короткие сроки, своевременно и удобно. В отличие от стандартной медицинской терапии, в ходе которой изначально необходимо диагностировать очевидные патологические симптомы с последующим регулярным и строгим режимом дозирования, который обременителен как для па-

циента, так и для медицинского персонала. В конце концов продолжают использовать механические протезы, которые являются искусственной конечностью, тогда как различные биомедицинские имплантаты показали хорошие клинические результаты, избавляя людей от ежедневных неудобств и значительно улучшая качество жизни. С учетом имеющихся в настоящее время технологических достижений мы должны пытаться разрабатывать простетические устройства на молекулярном и клеточном уровне для лечения различных патологических состояний.

Благодарность

Работа в лаборатории М.Ф. (Мартин Фуссенеггер. – *Прим. ред.*) проведена при поддержке Европейского исследовательского совета (ERC), гранта (No. 321381) и в рамках Национального центра компетенции в области научных исследований (НКРС) молекулярных систем инженерии.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Фуссенеггер Мартин (Fussenegger M.) – профессор кафедры биосистемных наук и машиностроения (D-BSSE) Швейцарской высшей технической школы Цюриха, факультет естественных наук Университета Базеля, Швейцария
E-mail: fussenegger@bsse.ethz.ch

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Документы, представляющие особый интерес и опубликованные в пределах сроков рассмотрения, были отмечены как:

- особенно интересные,
- чрезвычайно интересные.

1. Wang Y.H., Wei K.Y., Smolke C.D. Synthetic biology: advancing the design of diverse genetic systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2013; 4: 69–102.
2. Lim W.A., Lee C.M., Tang C. Design principles of regulatory networks: searching for the molecular algorithms of the cell. *Mol Cell.* 2013; 49: 202–12.
3. Brophy J.A., Voigt C.A. Principles of genetic circuit design. *Nat Methods.* 2014; 11: 508–20.
4. Singh V. Recent advancements in synthetic biology: current status and challenges. *Gene.* 2014; 535: 1–11.
5. Weber W., Fussenegger M. Molecular diversity – the toolbox for synthetic gene switches and networks. *Curr Opin Chem Biol.* 2011; 15: 414–20.
6. Endo K., Hayashi K., Inoue T., Saito H. A versatile cis-acting inverter module for synthetic translational switches. *Nat Commun.* 2013; 4: 2393.
7. Minaba M., Kato Y. High-yield, zero-leakage expression system with a translational switch using site-specific unnatural amino acid incorporation. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80: 1718–25.
8. Rhodius V.A., Segall-Shapiro T.H., Sharon B.D., Ghodasara A. et al. Design of orthogonal genetic switches based on a crosstalk map of ss, anti-ss, and promoters. *Mol Syst Biol.* 2013; 9: 702.
9. Shi C., Zhou T., Yuan Z. Functional tunability of biological circuits from additional toggle switches. *IET Syst Biol.* 2013; 7: 126–34.
10. Chen S., Zhang H., Shi H., Ji W. et al. Automated design of genetic toggle switches with predetermined bistability. *ACS Synth Biol.* 2012; 1: 284–90.
11. Ryback B.M., Odoni D.I., van Heck R.G., van Nuland Y. et al. Design and analysis of a tunable synchronized oscillator. *J Biol Eng.* 2013; 7: 26.

12. Lomnitz J.G., Savageau M.A. Strategy revealing phenotypic differences among synthetic oscillator designs. *ACS Synth Biol.* 2014; 3: 686–701.
13. Hellen E.H., Dana S.K., Zhurov B., Volkov E. Electronic implementation of a repressilator with quorum sensing feedback. *PLOS ONE* 2013; 8:e62997.
14. Chang Y.C., Lin C.L., Jennawasin T. Design of synthetic genetic oscillators using evolutionary optimization. *Evol Bioinform Online.* 2013; 9: 137–50.
15. Osella M., Lagomarsino M.C. Growth-rate-dependent dynamics of a bacterial genetic oscillator. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2013; 87: 012726.
16. Padirac A., Fujii T., Este. vez-Torres A., Rondelez Y. Spatial waves in synthetic biochemical networks. *J Am Chem Soc.* 2013; 135: 14586–92.
17. Potapov I., Zhurov B., Volkov E. “Quorum sensing” generated multistability and chaos in a synthetic genetic oscillator. *Chaos.* 2012; 22: 023117.
18. Wang B., Barahona M., Buck M. A modular cell-based biosensor using engineered genetic logic circuits to detect and integrate multiple environmental signals. *Biosens Bioelectron.* 2013; 40: 368–76.
19. Davidson E.A., Basu A.S., Bayer T.S. Programming microbes using pulse width modulation of optical signals. *J Mol Biol.* 2013; 425: 4161–6.
20. Hakkinen A., Tran H., Yli-Harja O., Ribeiro A.S. Effects of rate-limiting steps in transcription initiation on genetic filter motifs. *PLOS ONE.* 2013; 8: e70439.
21. Greber D., Fussenegger M. An engineered mammalian band-pass network. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38: e174.
22. Sohka T., Heins R.A., Phelan R.M., Greisler J.M. et al. An externally tunable bacterial band-pass filter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 10135–40.
23. Muranaka N., Yokobayashi Y. A synthetic riboswitch with chemical band-pass response. *Chem Commun (Camb).* 2010; 46: 6825–7.

24. Sohka T., Heins R.A., Ostermeier M. Morphogen-defined patterning of *Escherichia coli* enabled by an externally tunable band-pass filter. *J Biol Eng.* 2009; 3: 10.
25. Prindle A., Selimkhanov J., Li H., Razinkov I. et al. Rapid and tunable post-translational coupling of genetic circuits. *Nature.* 2014; 508: 387–91.
26. Bacchus W., Fussenegger M. Engineering of synthetic intercellular communication systems. *Metab Eng.* 2013; 16: 33–41.
27. Hoffman-Sommer M., Supady A., Klipp E. Cell-to-cell communication circuits: quantitative analysis of synthetic logic gates. *Front Physiol.* 2012; 3: 287.
28. Chuang J.S. Engineering multicellular traits in synthetic microbial populations. *Curr Opin Chem Biol.* 2012; 16: 370–8.
29. Bacchus W., Lang M., El-Baba M.D., Weber W. et al. Synthetic two-way communication between mammalian cells. *Nat Biotechnol.* 2012; 30: 991–6.
30. Bacchus W., Aubel D., Fussenegger M. Biomedically relevant circuit-design strategies in mammalian synthetic biology. *Mol Syst Biol.* 2013; Vol. 9: 691.
31. Ye H., Aubel D., Fussenegger M. Synthetic mammalian gene circuits for biomedical applications. *Curr Opin Chem Biol.* 2013; 17: 910–7.
32. Wu K., Rao C.V. Computational methods in synthetic biology: towards computer-aided part design. *Curr Opin Chem Biol.* 2012; 16: 318–22.
33. Lux M.W., Bramlett B.W., Ball D.A., Peccoud J. Genetic design automation: engineering fantasy or scientific renewal? *Trends Biotechnol.* 2012; 30: 120–6.
34. Ye H., Charpin-El Hamri G., Zwicky K., Christen M. et al. Pharmaceutically controlled designer circuit for the treatment of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110: 141–6.
35. • Ye H., Daoud-El Baba M., Peng R.W., Fussenegger M. A synthetic optogenetic transcription device enhances blood-glucose homeostasis in mice. *Science.* 2011; 332: 1565–8.
- Первый доклад об использовании оптогенетики в терапевтической генной цепи. Применение света в качестве входящего сигнала, который запускает активацию терапевтических трансгенов, что позволяет обеспечить более тщательный контроль по сравнению с диффундирующими молекулами.
36. Stanley S.A., Gagner J.E., Damanpour S., Yoshida M. et al. Radio-wave heating of iron oxide nanoparticles can regulate plasma glucose in mice. *Science.* 2012; 336: 604–8.
37. Lam D.W., LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19: 93–6.
38. Wang X., Chen X., Yang Y. Spatiotemporal control of gene expression by a light-switchable transgene system. *Nat Methods.* 2012; 9: 266–9.
39. Ma Z., Du Z., Chen X., Wang X., Yang Y. Fine tuning the LightOn light-switchable transgene expression system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 440: 419–23.
40. Stanley S.A., Sauer J., Kane R.S., Dordick J.S., Friedman J.M. Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded nanoparticles. *Nat Med.* 2015; 21: 92–8.
41. • Folcher M., Oesterle S., Zwicky K., Thekkottil T. et al. Mind-controlled transgene expression by a wireless-powered optogenetic designer cell implant. *Nat Commun.* 2014; 5: 5392.
- Первое исследование, доказывающее принцип использования синтетических генных цепей, основанных на взаимодействии деятельности головного мозга человека и его психических состояний для модуляции экспрессии трансгенов.
42. Rossger K., Charpin-El Hamri G., Fussenegger M. Reward-based hypertension control by a synthetic brain–dopamine interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110: 18150–5.
43. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol.* 2014; 5: 925.
44. Blum K., Chen A.L., Giordano J., Borsten J. et al. The addictive brain: all roads lead to dopamine. *J Psychoactive Drugs.* 2012; 44: 134–43.
45. Baradaran A., Nasri H., Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci.* 2014; 19: 358–67.
46. Symonides B., Holas P., Schram M., Sleszycka J. et al. Does the control of negative emotions influence blood pressure control and its variability? *Blood Press.* 2014; 23: 323–9.
47. •• Kemmer C., Gitzinger M., Daoud-El Baba M., Djonov V. et al. Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit. *Nat Biotechnol.* 2010; 28: 355–60.
- Первые сведения о замкнутой простетической генной цепи с применением эндогенного входящего сигнала (высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови), который коррелирует с состоянием заболевания (подагра), которое воспринимается синтетической генной цепью и автоматически исправляется.
48. Karis E., Crittenden D.B., Pillinger M.H. Hyperuricemia, gout, and related comorbidities: cause and effect on a two-way street. *South Med J.* 2014; 107: 235–41.
49. Takai M., Yamauchi T., Fujita K., Lee S. et al. Controlling serum uric acid using febuxostat in cancer patients at risk of tumor lysis syndrome. *Oncol Lett.* 2014; 8: 1523–7.
50. •• Rossger K., Charpin-El-Hamri G., Fussenegger M. A closed-loop synthetic gene circuit for the treatment of diet-induced obesity in mice. *Nat Commun.* 2013; 4: 2825.
- Другой пример использования закрытой простетической системы. В данном случае эндогенным входящим сигналом служат показатели жирных кислот в крови, когда терапевтическим трансгеном является прамлинтид, лицензированный аппетитподавляющий пептид.
51. Pandey R.P., Li T.F., Kim E.H., Yamaguchi T. et al. Enzymatic synthesis of novel phloretin glucosides. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79: 3516–21.
52. •• Auslander D., Auslander S., Charpin-El Hamri G., Sedlmayer F. et al. A synthetic multifunctional mammalian pH sensor and CO₂ transgene-control device. *Mol Cell.* 2014; 55: 397–408.
- Это еще один пример использования закрытой простетической системы. В данном случае целевым медицинским состоянием являются диабетический кетоацидоз и низкие значения pH, которые служат в качестве эндогенного входящего сигнала. Терапевтическим трансгеном является секреция инженерных инсулинов (фурин-расщепляемый проинсулин I).
53. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 7: 255–64.
54. Greco S.J., Rameshwar P. Mesenchymal stem cells in drug/gene delivery: implications for cell therapy. *Ther Deliv.* 2012; 3: 997–1004.
55. Sanz L., Compte M., Guijarro-Munoz I., Alvarez-Vallina L. Non-hematopoietic stem cells as factories for in vivo therapeutic protein production. *Gene Ther.* 2012; 19: 1–7.
56. • Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131: 861–72.
- Первое удачное перепрограммирование дифференцированных соматических клеток в подобное состояние плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток.
57. Turner M., Leslie S., Martin N.G., Peschanski M. et al. Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library. *Cell Stem Cell.* 2013; 13: 382–4.



Влияние повышения уровня пролактина на развитие гиперпластических процессов молочных желез и возможности их медикаментозной коррекции

И.В. Высоцкая¹,
Т.И. Дэпюи²,
В.П. Летягин³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Повышенный уровень пролактина в сыворотке крови свидетельствует о центральных гипоталамо-гипофизарных нарушениях в системе регуляции репродуктивной системы. Гиперпролактинемия является причиной нарушений менструальной и генеративной функций более чем в 25–30% случаев. Повышение уровня пролактина вызывает активный рост эпителиальных клеток, повышает количество собственных и эстрогенных рецепторов в молочной железе, вследствие чего повышается риск развития гиперпластических процессов и жировой трансформации паренхимы молочной железы.

В статье описаны пусковые механизмы развития дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез (мастопатии) на фоне гиперпролактинемии, их взаимосвязь с общей репродуктивной системой организма женщины. Представлены и проанализированы преимущества и недостатки различных схем медикаментозной коррекции доброкачественной дисплазии молочных желез.

Ключевые слова:

гиперпролактинемия, репродуктивная система, доброкачественная дисплазия молочных желез, аменорея, ановуляция, фармакотерапия дисгормональной мастопатии

Effect of increase in prolactin levels on the development of hyperplastic processes of the mammary glands and the possibility of their drug correction

I.V. Vysotskaya¹, T.I. Depuy²,
V.P. Letyagin³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

A central hypothalamic-pituitary dysfunction of reproductive regulation system is caused by high levels of prolactin in blood serum. 25–30% of menstrual cycle and generative dysfunctions are results of hyperprolactinemia. Higher than normal levels of prolactin cause progressive growth of epithelial cells, increase

the quantity of its own and estrogen receptors in mammary glands; consequently enhancing the risk of development of hyperplastic process as well as fatty infiltration of breast parenchyma.

The article describes starting mechanisms of dis-hormonal benign breast disease (mastopathy) development which is triggered hyperprolactinemia and furthermore shows interrelation to overall female reproductive system. This work also presents and analyzes pros and cons of various medical correction schemes of benign mammary dysplasia.

Keywords:

hyperprolactinemia, reproductive system, benign dysplasia of the mammary glands, amenorrhea, anovulation, drug treatment of dishormonal mastopathy

Синдром гиперпролактинемии представляет собой симптомокомплекс, возникающий на фоне патологического повышения уровня пролактина, наиболее характерное проявление которого – нарушение функции репродуктивной системы. Секретция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы (нейротрансмиттеры, посредники) и гормоны периферических эндокринных желез.

Патологическое повышение уровня пролактина – один из основных показателей дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В результате этого ослабляется влияние дофамина на лактофоры гипофиза, что приводит к их персистирующей гиперплазии и формированию функционально активных микро- и макроаденом с последующим повышением уровня пролактина [1, 2]. По статистическим данным, пролактиномы обнаруживаются у 25–30% женщин с патологической гиперпролактинемией. Следует также учитывать, что повышение уровня пролактина может стать следствием физического или психологического стресса, а также ряда соматических заболеваний: гипотиреоза, синдрома поликистозных яичников, тяжелой функциональной недостаточности печени и почек [3–8].

Молочные железы женщины называют «зеркалом эндокринной системы». Влияние пролактина на молочную железу заключается в воздействии на рост железы, инициации и стимуляции секреции молока [9–12]. Под влиянием пролактина происходит развитие протоков из первичной протоковой системы. Начало развития молочных желез и пики секреции пролактина у девочек определяются в 4–7 и 9–11 лет. В пубертатном периоде секреция пролактина вновь усиливается, протоки молочной железы удлиняются и становятся ветвистыми, образуются железистые дольки. Во время беременности под действием пролактина растет число альвеол, долек, протоков, увеличиваются размеры желез и они достигают полной морфологической зрелости [9, 13].

При нормальном состоянии в структуре молочных желез смена процессов пролиферации и инволюции хорошо скоординирована. Эти процессы зависят от фазы менструального цикла и отсутствия патологии в других звеньях эндокринной системы. В случаях возникновения патологии, а именно снижения или неадекватного повышения уровней циркулирующих гормонов, при нарушении нормального функционирования гипоталамо-гипофизарной системы происходит раскоординация физиологических преобразований в тканях и появление очагов патологической пролиферации эпителия. Это явление провоцирует развитие диффузных дисгормональных состояний молочных желез, что является фактором риска развития дисплазии ткани, вплоть до образования рака молочной железы [14].

Вне беременности и лактации патологическое повышение пролактина может явиться причиной дискомфорта в молочных железах, связанного с мастодинией, масталгией и галактореей. Галакторея является частым (до 78% пациенток), но необязательным симптомом. Более чем у 97% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявлена патологическая перестройка молочных желез. При вторичной аменорее патоло-

гия молочных желез встречается у 43,6% пациенток, среди пациенток с синдромом поликистозных яичников – в 25% случаев [9, 15, 16]. У женщин с нерегулярным менструальным циклом по типу олигоменореи поражение молочных желез отмечается в 64,5% случаев. При генитальной патологии, сопровождающейся дисфункциональными маточными кровотечениями, сопутствующее поражение молочной железы обнаруживается в 57,6% случаев. Частота и выраженность патологических изменений молочных желез коррелируют с частотой и длительностью гинекологических заболеваний. При гиперпролактинемии степень выраженности галактореи может варьировать от обильного спонтанного выделения молозива до периодического появления единичных капель.

Состояние, называемое гиперпролактинемией, известно медицине с древних времен. Гиппократ, наблюдая гиперпролактинемия, писал: «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». Во второй половине XIX века вышли 2 работы: J. Chiari и соавт. (1855) и R. Frommel (1882), в которых были описаны клинические наблюдения пациенток, на протяжении многих лет после родов страдавших от обильного выделения молозива, отсутствия менструации, снижения массы тела, депрессии и атрофии внутренних половых органов. Это состояние получило название «молочная сухотка» (синдром Киари–Фроммеля).

Первыми, кто предположил, что у больных с галактореей вырабатывается избыток определенного гипофизарного гормона, подавляющего секрецию гонадотропинов, были J. Argonz и E. del Castillo (1953). Позднее A. Forbes и F. Albright (1954) показали связь синдрома галактореи-аменореи с наличием аденомы гипофиза.

С открытием пролактина, на рубеже 1970–1980-х гг., были сформулированы современные концепции патофизиологических процессов, связанных с повышением его секрецией, и возможные пути коррекции данного патологического процесса [6, 12, 17–19].

Медикаментозная коррекция гиперпролактинемии при доброкачественной дисплазии молочных желез

История вопроса свидетельствует о разнонаправленных попытках влияния на повышенный уровень пролактина. Лечение больных с гиперпролактинемией посвящено большое число исследований, и прогресс в этой области является бесспорным.

Гиперпролактинемия подавляла с помощью гонадотропинов, восполняя их дефицит, антиэстрогенов для торможения положительной обратной связи эстрогенов и пролактина, тиреоидином, регулируя тиреотропин-релизинг гормон [15, 20, 21]. Но только с описанием дофамина, ингибирующего синтез пролактина, начался период «расцвета» медикаментозной терапии гиперпролактинемических состояний [1, 21–24].

Препараты первых поколений (бромокриптин, парлодел и т.д.) долгие годы демонстрировали свою эффективность в коррекции повышенного уровня пролактина. Бромокриптин уменьшает секрецию пролактина, не влияя на нормаль-

ные уровни других гормонов гипофиза. Препарат подавляет физиологическую лактацию, уменьшает размеры и число кист в молочной железе за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами. Доза бромокриптина зависит от выраженности гиперпролактинемии, постепенно снижается под контролем уровня пролактина с последующим длительным использованием минимальной поддерживающей дозировки. На этом фоне у больных восстанавливаются овуляторные циклы, прекращается галакторея, улучшается общее самочувствие, претерпевают обратное развитие пролактиномы [25–27].

Однако следует отметить, что у большинства пациенток на фоне приема больших доз (3–7 таблеток в день) отмечались побочные эффекты: слабость, головокружение, головные боли, снижение остроты зрения, галлюцинации, боли в эпигастальной области, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия, аритмия. Это значительно снижает качество жизни пациентов и в большинстве случаев приводит к редукции дозы с последующим снижением лечебного эффекта. Кроме того, существует так называемая парлодел-резистентная форма гиперпролактинемии, когда применение больших доз традиционных препаратов не приводит к нормализации уровня пролактина [5, 19, 21, 28, 29].

С 1982 г. в клинической практике используется селективный блокатор D2-рецепторов каберголин (достинекс), обладающий высоким сродством к последним, длительным периодом полувыведения и выраженной пролактин-ингибирующей активностью при кратности приема препарата 1–2 раза в неделю и средней терапевтической дозе 0,5–1,0 мг/сут [1, 5, 19, 20]. В России лекарственное средство зарегистрировано в 1997 г. Снижение уровня пролактина в плазме крови отмечается через 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7–28 дней у здоровых добровольцев и пациенток с гиперпролактинемией и до 14–21 дня у женщин в послеродовом периоде. Каберголин обладает избирательным действием и не оказывает влияния на секрецию других гормонов гипофиза. Препарат обладает приемлемым профилем токсичности. Обычно побочные эффекты при использовании каберголина умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых 2 нед приема и в дальнейшем проходят самостоятельно. Побочные эффекты препарата дозозависимы. В случае развития выраженных или непрекращающихся побочных эффектов необходимо временное снижение дозы с последующим постепенным ее повышением (например, на 0,25 мг в неделю в течение 2 нед). При отмене препарата нежелательные реакции исчезают в течение нескольких дней. Резистентность к каберголину составляет 10–15%. В связи с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с бромокриптином каберголин является препаратом выбора при гиперпролактинемии и необходимости подавления лактации [28]. Эффективность каберголина в терапии гиперпролактинемических состояний различного генеза уже доказана в значительном количестве исследований [1, 19, 29, 30].

В маммологической практике препарат с успехом применяется для купирования синдрома масталгии, мастодинии на фоне гиперпролактинемии. Ниже мы приводим несколько достаточно показательных исследований.

Проанализированы результаты лечения каберголином 137 пациенток в возрасте 18–55 лет с доброкачественными заболеваниями молочных желез и гиперпролактинемией разной степени выраженности [31]. Основными жалобами больных были: масталгия, лакторея. У 105 больных отмечена выраженная гиперпролактинемия (1-я группа), у 32 пациенток уровень пролактина соответствовал верхней границе нормы (2-я группа). Достинекс назначали по 0,25 и 0,5 мг 1 раз в неделю в течение 8–16 или 24 нед. У всех пациенток в динамике лечения проводили мониторинг уровня пролактина. Длительность наблюдения составила 12–24 мес. В результате проведенного исследования выявлено, что у 99 (94%) пациенток 1-й группы достигнута стабильная нормализация уровня пролактина, у всех больных 2-й группы – снижение уровня пролактина до средних значений показателей нормы. У всех пациенток после лечения отмечено клиническое улучшение состояния ткани молочных желез и отсутствие болевого синдрома (Тарутинов В.И., Носа В.П.).

При обследовании 120 женщин в возрасте 20–50 лет, предъявляющих жалобы на дискомфорт в молочных железах, нагрубание, болезненность и патологическую секрецию, был поставлен клиничко-рентгенологический диагноз диффузной дисгормональной дисплазии. В зависимости от использованных методов коррекции пациентки разделены на 3 группы (по 40 человек). До и после лечения проводились следующие обследования:

- клинические объективные данные (наличие уплотнений и нагрубания молочных желез при пальпации, выделения из сосков при надавливании);
- данные ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез;
- данные маммографии;
- гормональные обследования (определение уровня прогестерона, эстрадиола, пролактина). Гормональные обследования проводились на 18–22-й день менструального цикла.

Пациентки 1-й группы получали базисное лечение препаратами ременс 20 капель 2 раза в сутки (3 мес), аевит по 1 капсуле 3 раза в сутки с 15-го дня 10 дней (3 цикла), индометацин по 1 таблетке 3 раза в сутки с 15-го дня цикла 10 дней (на протяжении 3 циклов).

Женщинам 2-й группы назначали базисную терапию и бромокриптин по 0,75–1,25 мг в сутки с 15-го дня цикла 10 дней (3 цикла).

Терапия 3-й группы пациенток состояла из аналогичной предыдущим базисной схемы с присоединением приема достинекса по 0,25 мг/сут на 18-й и 24-й день цикла (3 цикла).

В результате исследования в 1-й группе больных отмечалось субъективное улучшение: уменьшение болей в молочных железах, нагрубание молочных желез, как правило, только в III цикле лечения. Во 2-й группе (бромокриптин + базисное лечение) субъективное улучшение состояния отмечалось на втором, III цикле лечения. Наибольший эффект достигнут при лечении пациенток в 3-й группе с применением достинекса на фоне базисной терапии, притом субъективный эффект проявлялся после первого цикла лечения, и отказов от терапии из-за побочных эффектов не отмечалось. По данным объективного обследования (УЗИ

молочных желез или маммографии), в 1-й группе больных картина не изменилась в 12% случаев, улучшилась в 62% случаев, исчезновение признаков заболевания – 26% случаев. Во 2-й группе больных нет изменений в 8% случаев, улучшение – 64%, исчезновение признаков заболевания – 28% случаев. В 3-й группе без динамики – 5% больных, улучшение – 63% случаев, исчезновение признаков заболевания – у 32% пациенток [16].

Таким образом, наибольшая эффективность и приемлемый профиль токсичности, а также удобство использования делают препарат каберголин (достинекс) более привлекательной терапевтической опцией в лечении мастопатии на фоне гиперпролактинемии.

Нельзя не отметить, что в определенных клинических случаях применение классических лекарственных форм невозможно или требует более «мягкого» лечения. Существует ли альтернатива? В маммологической практике – несомненно.

В этом смысле интересны лекарственные растительные препараты, содержащие экстракт *Vitex agnus castus* (VAC). Допаминергический эффект этого компонента, имеющего химическую структуру дитерпена, заключается в дозозависимом торможении образования цАМФ лактотрофами передней доли гипофиза и, благодаря этому, ингибировании синтеза пролактина. Благодаря VAC препараты нормализуют гормональный дисбаланс путем влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, в том числе при феномене «латентной гиперпролактинемии». VAC (витекс священный, прутняка, монаший перец, авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природный ареал произрастания – Средиземноморье. Для лечебных целей используются плоды VAC, содержащие иридоиды, флавоноиды и эфирные масла [32]. Первые упоминания об использовании вытяжек из плодов VAC относят к античным временам.

В ряде исследований показана клиническая эффективность фитопрепаратов на основе VAC (циклодинон, мастодион) у женщин с умеренной гиперпролактинемией неопухолевого генеза, развившейся на фоне приема гормональных контрацептивов, с предменструальным синдромом, мастопатией, психоэмоциональными расстройствами [25, 33–39].

В сравнительном исследовании лечения умеренной гиперпролактинемии, сопровождающейся масталгией, препаратом на основе VAC и бромокриптином, было отмечено уменьшение выраженности масталгии и снижение уровня пролактина в обеих группах. Однако в группе, где лечение проводилось препаратом на основе VAC, выявлено значительно меньше побочных эффектов, что может повысить комплаентность к лечению [27].

По данным В.П. Сметник [32], при комплексном клинко-лабораторном обследовании, проведенном среди 20 пациенток в возрасте от 25 до 41 года (средний возраст 30,0±0,9 года), выявлены относительная гиперпролактинемия,

нарушения менструального цикла различного характера, а в 8 случаях отмечались выраженная масталгия и нагрубание молочных желез. Все пациентки получали циклодинон в стандартной дозе 40 капель 1–2 раза в день. При оценке результатов терапии автор приходит к выводу, что при относительной функциональной гиперпролактинемии (600–700 мМЕ/л) пролактин-ингибирующий эффект агнукастона (циклодинона) может достигать 100%, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) он не превышает 40%, что, по-видимому, служит показанием для увеличения используемых доз и (или) более продолжительной терапии. Под влиянием агнукастона (циклодинона) наблюдается повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций. Циклодинон может рассматриваться в качестве альтернативы лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их непереносимости у больных с относительной гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

Сходные результаты демонстрирует исследование Л.В. Сутуриной и Л.Н. Поповой (2010) [25]. Всего в исследовании участвовали 48 пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. Критериями исключения были: наличие микро- и макроаденомы гипофиза, нарушения функции щитовидной железы, ожирение, беременность, период лактации, прием препаратов, влияющих на уровень пролактина. Для достижения поставленной цели женщины случайным образом были распределены на 2 группы в зависимости от применения бромокриптина (2,5 мг 2 раза в сутки) (1-я группа, n=24) или циклодинона (40 мг 1 раз в сутки) (2-я группа, n=24) продолжительностью 3 мес. По частоте и структуре причин первичного и вторичного бесплодия, нарушений менструального цикла, лактореи, перенесенных и сопутствующих заболеваний, а также по возрасту (26,6±3,7 года – в 1-й группе и 26,3±2,9 года – во 2-й группе, p>0,05), индексу массы тела (21,7±3,0 и 22,6±3,9 кг/м² соответственно, p>0,05) и выраженности гиперпролактинемии (782±55 и 600±55 мЕд/мл соответственно, p>0,05, при норме 72–480 мЕд/мл) пациентки обеих групп были сопоставимы.

В результате проведенного исследования установлено, что в обеих группах женщин через 3 мес после начала приема как бромокриптина, так и циклодинона существенно снизилась частота нарушений менструального цикла, психоэмоциональных нарушений и масталгии (все p<0,05). В то же время при оценке частоты масталгии более выраженный клинический эффект отмечен у пациенток 2-й группы, получавших циклодинон. На фоне проводимого лечения 21% женщин 1-й группы, получавших бромокриптин, предъявляли жалобы на головную боль, 15,8% отмечали тошноту, 12,3% – запоры, тогда как во 2-й группе эти побочные эффекты регистрировались значительно реже или не отмечались (8,3; 5,8 и 0% соответственно, p<0,05) (см. таблицу) [25].

Эффективность лечения циклодиноном и бромокриптином

Показатель	Группа циклодинона, до лечения/после	Группа бромокриптина, до лечения/после
Уровень пролактина, мМЕ/л	945,66±173,46/ 529,19±279,65	885,04±177,45/ 472,68±265,64
Боли в молочных железах	6,8±2,29/1,9±1,92	6,3±2,45/0,89±1,05



Bionorica®

Растительный негормональный препарат

Циклодинон®

Лечение нарушений менструального цикла,
ПМС и мастодинии

Рег. уд. П № 013429/01; П № 013429/02



- Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Удобен однократным суточным приемом

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

РЕКЛАМА

Циклодинон® – растительный лекарственный препарат компании «Бιονорика СЕ» (Германия). СОСТАВ И ФОРМЫ ВЫПУСКА: капли для приема внутрь по 50 мл во флаконе, таблетки, покрытые оболочкой, по 30 шт. в упаковке. 100 г раствора содержат прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 0,192-0,288 г, соответствующего 2,4 г лекарственного растительного сырья (ЛРС). 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 3,2-4,8 мг, соответствующего 40 мг ЛРС. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ: дофаминергические эффекты препарата, вызывая снижение продукции пролактина, устраняют гиперпролактинемию. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникнуть нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем ведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и может вызвать нарушения менструального цикла, а также мастодинию. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: нарушение менструального цикла, предменструальный синдром, мастодиния. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, препарат не следует применять во время беременности, а также в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: капли перед употреблением необходимо взбалтывать! Внутрь по 40 капель или 1 таблетке 1 раз в день утром, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Лечение проводится в течение 3 месяцев без перерыва во время менструации. Если после отмены препарата жалобы появляются вновь, необходимо проконсультироваться с врачом. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: редко встречаются аллергические кожные реакции. Имеются данные о редких случаях переходящего психомоторного возбуждения, спутанности сознания и галлюцинаций. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: у пациентов, принимающих антагонисты дофаминовых рецепторов, возможно взаимное ослабление действия ЛС. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в случае возникновения при приеме препарата болей в молочных железах и/или слабости, депрессии, а также в случае менструальных нарушений рекомендуется проконсультироваться с врачом. Капли не следует применять после успешного антиалкогольного лечения. Таблетки содержат молочный сахар (лактозу). Непереносимость лактозы может рассматриваться в качестве возможной причины болей в эпигастральной области и диареи. Препарат не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: люди, страдающие сахарным диабетом, могут принимать капли и таблетки Циклодинон®, т.к. разовая доза этого ЛС содержит менее 0,03 засчитываемых хлебных единиц.

Существенное снижение содержания пролактина в сыворотке крови после лечения в сравнении с исходными его значениями, а также уменьшение частоты психоэмоциональных расстройств и нарушений менструального цикла у женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза отмечаются как при использовании «золотого стандарта» терапии – бромокриптина – в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес, так и при применении фитопрепарата циклодинон в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. В группе пациентов, получавших циклодинон, отмечена большая эффективность коррекции масталгии и меньшая частота побочных эффектов.

В одном из исследований, проведенном по стандартам ГСР, где оценивали результаты лечения умеренно выраженных и тяжелых проявлений предменструального синдрома (ПМС) препаратом на основе VAS, было выявлено уменьше-

ние выраженности симптомов ПМС. Особенно четко это отслеживалось у пациенток, продолжающих лечение не менее 3 мес [40].

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что пролактин вызывает активный рост эпителиальных клеток и повышает количество собственных и эстрогенных рецепторов в молочной железе. Длительное течение гиперпролактинемии провоцирует гиперпластические процессы и жировую трансформацию паренхимы, являясь одним из пусковых механизмов развития мастопатий и рака молочной железы.

Залогом правильного выбора лечебного алгоритма является взаимодействие профессионалов разных специальностей. Комплексный мультидисциплинарный подход к данной проблеме позволит проводить дифференцированную патогенетически обоснованную терапию с применением современных препаратов агонистов дофамина.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Высоцкая Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: vysotskaya.irina@mail.ru

Дэпюи Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: depui.tatiana@yandex.ru

Летягин Виктор Павлович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

E-mail: levipa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Пробл. эндокринологии. 2013. № 6. С. 19–26.
2. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 2. P. 273–288.
3. Максимова А.В., Пинигина Ю.И., Строев Ю.И. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотиреоз, пролактин и женская репродуктивная система // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 2 (24). С. 122–130.
4. Варламова Т. М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология. 2004. Т. 6, № 1. С. 29–31.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестн. репродуктивного здоровья. 2009. № 2. С. 6–12.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М. : Триада-Х. 2004. 304 с.
7. Дзеранова Л.К., Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов // Эффектив. фармакотер. 2012. № 1. С. 2–7.
8. Duvan C.I., Cumaoglu A., Turhan N.O. et al. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 177. P. 211–219.
9. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. Т. 14, № 6. С. 12–16.
10. Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 6. С. 80–84.
11. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А. Влияние пролактина на состояние молочных желез // Мед. аспекты здоровья женщины. 2011. № 3/1(43). С. 29–37.
12. Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормо-пролактинемическая галакторея // Акуш. и гин. 2005. № 2. С. 13–15.
13. Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity // Benign Disorders and Diseases of the Breast. Philadelphia : Elsevier, 2009. P. 107–139.
14. Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 3. С. 68–73.
15. Прилепская В.Н. Современные подходы к лечению фиброзно-кистозной мастопатии // Гинекология. 2007. Экстравыпуск. С. 9–14.
16. Пустовойченко М.Н., Коваленко А.В., Мякинков В.Б. Комплексное лечение мастопатии с гиперпролактинемией и гипоестрогенной с применением препарата Достинекс // Репродуктивное здоровье женщины. 2002. № 2. С. 69–70.
17. Попова С.С. Гиперпролактинемия: от теории к практике // Здоровія України. 2013. № 10/1.

18. Субхангулов З.М. Клинико-патогенетическое значение пролактина в крови в зависимости от массы щитовидной железы больных с узловым эутиреоидным зобом // *Здравоохранение Республики Башкортостан*. 2005. № 5. С. 62–64.
19. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2014. 208 с.
20. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома // *Здоров'я України*. 2007. № 10/1.
21. Мокрышева Н.Г., Марова Е.И. Перспективы медикаментозного лечения гиперпролактинемии: обзор литературы // *Пробл. репродукции*. 2003. Т. 9, № 2. С. 33–41.
22. Болдырева Н.В., Уварова Е.В., Мелешко И.К. Сравнительная оценка результатов применения агонистов дофамина при гиперпролактинемии неопухолевого генеза // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2006. № 6. С. 36–43.
23. Daniele C., Thompson C.J., Pittler M.N. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events // *Drug Saf.* 2005. Vol. 28. P. 319–332.
24. Прилепская В. Н. Гиперпролактинемия аменорея. Эффективность лечения бромокриптином // *Гинекология*. 2000. Т. 2, № 5. С. 145–146.
25. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние бромокриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина с гиперпролактинемией репродуктивного возраста // *Вопр. гинекол. акуш. и перинатол.* 2010. Т. 9, № 2. С. 41–43.
26. Aydin Y., Atis A., Kaleli S. et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150, N 2. P. 203–206.
27. Kilicdag E.B. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004. Vol. 85. P. 292–293.
28. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией // *Вестн. репродуктивного здоровья*. 2007. № 1. С. 33–41.
29. Шилин Д.Е., Адамян Л.В. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии // *Гинекология*. 2010. Т. 12, № 1. С. 34–39.
30. Дзеранова Л. К., Воронникова С.Ю. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия. // *Рос. вестн. акуш.-гинекол.* 2013. Т. 13, № 6. С. 45–49.
31. Тарутинов В.И., Носа В.П. Опыт применения достинекса в лечении дисгормональных гиперплазий молочных желез у женщин с гиперпролактинемией // *Український медичний часопис*. 2001. № 1 (21). I/II.
32. Сметник В.П., Бутарева А.Б. Опыт применения фито препарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // *Пробл. репродукции*. 2005. Т. 11, № 5. С. 50–54.
33. Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Рос. вестн. акуш.-гинекол.* 2011. № 2. С. 65–68.
34. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике // *Пробл. репродукции*. 2009. № 4. С. 53–57.
35. Мрочек Л.Н. Возможности применения препарата «Циклодинон» в лечении психоэмоциональных расстройств у женщин в климактерическом периоде // *Мед. новости*. 2008. № 12. С. 81–82.
36. Castillo E.E., Garibay M., Mirabent F. Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease // *Gynecol. Obstet. Mex.* 2006. Vol. 74. P. 580–584.
37. Prilepskaya V.N. et al. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // *Maturitas*. 2006. Vol. 55, suppl. 1. P. S55–S63.
38. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. et al. Chaste tree (Vitex agnus castus) – pharmacology and clinical indications // *Phytomedicine*. 2003. Vol. 10. P. 348–357.
39. Daniele C., Thompson C.J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events // *Drug Saf.* 2005. Vol. 28. P. 319–332.
40. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта аврамова дерева // *Проблемы репродукции*. 2007. № 2. С. 28–34.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. Federal guidelines for the hyperprolactinemia: klinika, diagnosis, differential diagnosis and treatment. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2013; 6: 19–26. (in Russian)
2. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab.* 2011; Vol. 96 (2): 273–88.
3. Maksimov A.V., Pinigina Y.I., Stroyev Y.I. Autoimmune thyroiditis Hashimoto's hypothyroidism, prolactin and female reproductive system. [Actual Problems of Transport Medicine]. 2011; Vol. 2 (24): 122–30. (in Russian)
4. Varlamov T.M., Sokolova M.Yu. Reproductive health of women and the lack of thyroid function. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2004; Vol. 6 (1): 29–31. (in Russian)
5. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Hyperprolactinemia. Modern approaches and old problems. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya* [Bulletin of Reproductive Health]. 2009; Vol. 2: 6–12. (in Russian)
6. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantseva T.I. Hyperprolactinemia syndrome. Moscow: Triad-X, 2004: 304 p. (in Russian)
7. Dzeranova L.K., Ilovaiskaya I.A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: clinical guidelines of the International Society Endocrinology and opinion of Russian experts. [The Effective Pharmacotherapy]. 2012; Vol. 1: 2–7. (in Russian)
8. Duvan C.I., Cumaoglu A., Turhan N.O., et al. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; Vol. 177: 211–9.
9. Andreeva E.N., Hamoshina M.B., Rudnev O.D. Prolactin and breasts: norm and pathology. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2012; Vol. 14 (6): 12–6. (in Russian)
10. Balan V.E. Correction of the various conditions associated with hyperprolactinemia, herbal preparations. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2007; Vol. 9 (6): 80–4. (in Russian)
11. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Bondarenko A.A. Effect of prolactin on the state of the mammary glands. [Medical Aspects of Women's Health]. 2011; Vol. № 3/1 (43): 29–37. (in Russian)
12. Sergeeva N.I., Dzeranova L.K., Mesquite E.V. Participation of prolactin in the formation of fibrocystic breast. *Prolactin and normoprolak-*

- tinemicheskaya galactorea. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2005; Vol. 2: 13–5. (in Russian)
13. Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. Philadelphia: Elsevier, 2009: 107–139.
 14. Tagiyev T.T. Risk factors for breast diseases. [Vestnik RCRC named after N.N. Blokhin]. 2007; Vol. 18 (3): 68–73. (in Russian)
 15. Prilepskaya V.N. Modern approaches to the treatment of fibrocystic breast. Ginekologiya [Gynecology]. 2007 Extraedition: 9–14. (in Russian)
 16. Pustovoychenko M.N., Kovalenko A.V., Myakinkov V.B. Comprehensive treatment of mastitis with hyperprolactinemia and gipoestrogeniya with drug Dostinex. [Reproductive Health of Women]. 2002; Vol. 2: 69–70. (in Russian)
 17. Popov S.S. Hyperprolactinemia: from theory to practice. Zdoroviya Ukraina. 2013; Vol. 10/1. (in Ukrainian)
 18. Subhangulov Z.M. Clinico-pathogenetic value of prolactin in the blood depending on the weight of the thyroid gland of patients with nodular goiter euthyroid. [Health of Bashkortostan]. 2005; Vol. 5: 62–4. (in Russian)
 19. Tumilovich L.G., Gevorgyan M. Directory gynecologist-endocrinologist. Moscow: Practical Medicine, 2014: 208 p. (in Russian)
 20. Melnichenko G.A. Hyperprolactinemia: thirty-year history of research syndrome. Zdoroviya Ukraina. 2007; Vol. 10/1. (in Ukrainian)
 21. Mokrysheva N.G., Marova E.I. Prospects pharmacological treatment of hyperprolactinemia: a review of literature. Problemy reproduktivnoy [Problems of Reproduction]. 2003; Vol. 9 (2): 33–41. (in Russian)
 22. Boldyrev N.V., Uvarov E.V., Myaleshka I.K. Comparative evaluation of the results of the use of dopamine agonists in hyperprolactinemia nonneoplastic genesis. Reproaktivnoye zdorove detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2006; Vol. 6: 36–43. (in Russian)
 23. Daniele C., Thompson C.J., Pittler M.N. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. Drug Saf. 2005; Vol. 28: 319–32.
 24. Prilepskaya V.N. Giperprolaktinovaya amenorrhea. The effectiveness of the treatment of bromocriptine. Ginekologiya [Gynecology]. 2000; Vol. 2 (5): 145–6. (in Russian)
 25. Suturina L.V., Popova L.N. Effect of bromocriptine and Cyclo-dynon on clinical symptoms and prolactin hyperprolactinemia with reproductive age. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynaecology, Obstetrics and Perinatology]. 2010; Vol. 9 (2): 41–3. (in Russian)
 26. Aydin Y., Atis A., Kaleli S., et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; Vol. 150 (2): 203–6.
 27. Kilicdag E.B., et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Int J Gynaecol Obstet. 2004; Vol. 85: 292–3.
 28. Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Barmina I.I. Resistance to treatment with dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia. [Journal of Reproductive Health]. 2007; Vol. 1: 33–41. (in Russian)
 29. Shilin D.E., Adamyan L.V. Cabergoline: 25 years in the treatment of pathological hyperprolactinemia. Ginekologiya [Gynecology]. 2010; Vol. 12 (1): 34–9. (in Russian)
 30. Dzeranova L.K., Vorotnikov S.Y. Cabergoline: 30-year experience of unity and trust. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Messenger Obstetrician-Gynecologist]. 2013; Vol. 13 (6): 45–9. (in Russian)
 31. Tarutin V.I., Nose V.P. Experience with Dostinex in the treatment dishormonal hyperplasia of the breast in women with hyperprolactinemia. Ukrinsky medichny chasopis. 2001; Vol. 1 (21). I/II. (in Ukrainian)
 32. Smetnik V.P., Butareva A.B. Experience in the use of phyto Agnuskaston the drug in patients with failure of the corpus luteum function and hyperprolactinemia. Problemy reproduktivnoy [Problems of Reproduction]. 2005; Vol. 11 (5): 50–4. (in Russian)
 33. Artyuk N.V., Ustinova T.A., Vlasova V.V. Experience of Vitex Agnus Castus in the complex treatment of patients with polycystic ovary syndrome. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Messenger Obstetrician-Gynecologist]. 2011; Vol. 2: 65–8. (in Russian)
 34. Wuttke W., Yari G., Zaydlova-Wuttke D. Terapevticheskie possibility extracts from Abram tree (Vitex Agnus castus) in gynecological practice. Problemy reproduktivnoy [Problems of Reproduction]. 2009; Vol. 4: 53–57. (in Russian)
 35. Mroczek L.N. Features of the drug «Cyclodynon» in the treatment of psycho-emotional disorders in women in menopause. Meditsinskie novosti [Medical News]. 2008; Vol. 12: 81–2. (in Russian)
 36. Castillo E.E., Garibay M., Mirabent F. Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease. Gynecol Obstet Mex. 2006; Vol. 74: 580–4.
 37. Prilepskaya V.N., et al. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. Maturitas. 2006; Vol. 55 (1): S55–63.
 38. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., et al. Chaste tree (Vitex agnus castus) – pharmacology and clinical indications. Phytomedicine. 2003; Vol. 10: 348–57.
 39. Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. Drug Saf. 2005; Vol. 28: 319–32.
 40. Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagieva A.V., Revazova F.S. Drug treatment of premenstrual syndrome on the basis of lilac chaste tree dry extract. Problemy reproduktivnoy [Russian Journal of Human Reproduction]. 2007; 2: 28–34. (in Russian)

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2: современный взгляд на проблему



**А.С. Аметов,
М.А. Прудникова**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В статье представлен анализ современных данных литературы, посвященных клиническим аспектам диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Приводятся данные об эффективности метаболической терапии НАЖБП с использованием таурина. Антиоксидантное, метаболическое и гепатопротективное действие препарата нашло подтверждение в целом ряде клинических и экспериментальных исследований.

Ключевые слова:
неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет типа 2, таурин

Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: the modern aspects of diagnosis and treatment

A.S. Ametov, M.A. Prudnikova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This article provides analysis of modern data about clinical aspects of diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes, data on the effectiveness of metabolic therapy NAFLD with taurine. Antioxidant, metabolic and hepatoprotective effect of the drug has been confirmed in a number of clinical and experimental studies.

Keywords:
non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, taurine

В течение двух последних десятилетий распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) непрерывно растет. В настоящее время НАЖБП является одной из основных причин хронического синдрома цитолиза и самым распространенным заболеванием печени во всем мире. Согласно прогнозам экспертов, к 2020 г. НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени во всем мире [1].

В США и западных странах от этого заболевания страдает около 20% населения, в восточных странах НАЖБП поражает от 12 до 24% общей популяции [2].

Согласно результатам наблюдательного исследования DIREG (2007), в России около 27% обратившихся пациентов имели жировую дегенерацию печени [3].

Поскольку механизмы развития НАЖБП патогенетически тесно связаны с нарушениями углеводного и жирового метаболизма, распространенность заболевания у пациентов с подобными нарушениями существенно отличается от таковой в общей популяции. Так, у людей с ожирением частота выявления НАЖБП достигает 90% [4], у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) – 70% [5].

Дополнительными факторами, увеличивающими риск развития жировой дегенерации печени, являются пожилой и старческий возраст, мужской пол, этническая принадлежность к латиноамериканской расе, гипертриглицеридемия, прием ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств, синтетических эстрогенов, тетрациклинов и др.), синдром мальабсорбции, липодистрофии и др.

Тем не менее реальная распространенность НАЖБП не может быть оценена в связи с отсутствием точных неинвазивных методов диагностики [6].

Сахарный диабет типа 2 и неалкогольная жировая болезнь печени

Как было указано, у пациентов с СД2 более высокий риск развития НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита и фиброза/цирроза печени, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [7].

Более того, есть и обратная связь: в исследовании 2016 г. подтвержденный диагноз НАЖБП был ассоцииро-

ван с достоверным увеличением вероятности развития СД2 ($p < 0,001$) [8]. Согласно результатам другого наблюдения, НАЖБП была независимым предиктором развития СД2 в течение 7-летнего периода [9].

Смертность у пациентов с НАЖБП и СД в 3 раза превышает таковую у лиц с НАЖБП без диабета [10].

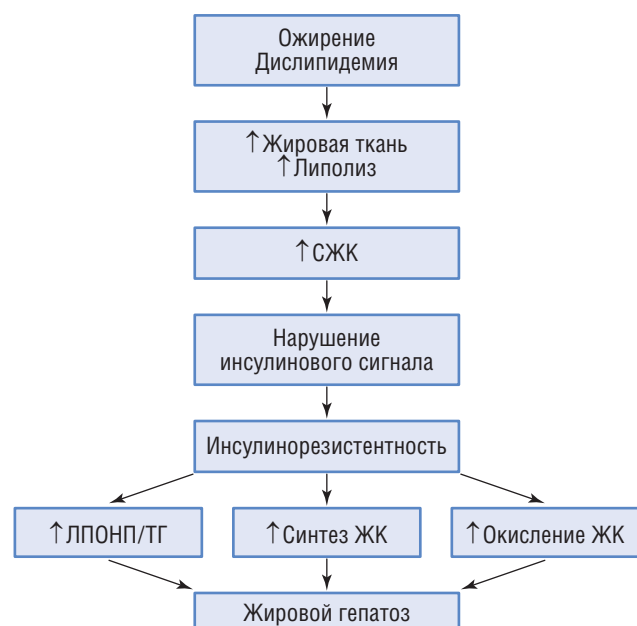
Интересно, что у пациентов с СД2 есть взаимосвязь между показателями гликемии и активностью стеатогепатита. Согласно результатам японского исследования 2014 г., ухудшение гликемического контроля напрямую коррелировало с выраженностью фиброза печени [11].

Существует немало подтверждений тому, что НАЖБП вне зависимости от наличия СД2 и/или метаболического синдрома является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. По всей видимости, эта взаимосвязь обусловлена увеличением продукции проатерогенных медиаторов (С-реактивного белка, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1) в патологически измененной ткани печени [13].

Так, в исследовании, продлившемся 6,5 года и включавшем около 2000 пациентов, НАЖБП приводила к двукратному увеличению риска сердечно-сосудистых событий независимо от наличия других факторов риска [13].

Согласно данным Ekstedt и соавт., риск смерти у лиц с НАЖБП за 14-летний период наблюдения в 2 раза превышает таковой в общей популяции [14].

Таким образом, НАЖБП тесно связана с СД2, отягощает течение последнего и существенно увеличивает сердечно-сосудистые риски у данной категории пациентов.



Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени [4]

ЖК – жирные кислоты, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ТГ – триглицериды.

Этиология и патогенез

НАЖБП является хроническим, непрерывно прогрессирующим заболеванием и включает целый спектр состояний, связанных с жировой дегенерацией печени: от стеатоза до стеатогепатита и цирроза [15].

Основной гипотезой развития НАЖБП в течение многих лет является теория двух ударов. *Первый удар*: инсулинорезистентность, синтез избыточного количества триглицеридов в печени, избыточное образование и повышенное окисление свободных жирных кислот и, как следствие, развитие стеатоза печени [16]. *Второй удар*: усиление перекисного окисления липидов, активация окислительного стресса с накоплением активных форм кислорода и повышение продукции провоспалительных цитокинов [17].

Патогенетически развитие НАЖБП тесно связано с метаболическим синдромом и СД2. Одним из ключевых нарушений в обоих случаях является инсулинорезистентность, которая в свою очередь приводит к нарушению печеночной продукции глюкозы и обмена липидов в печени [18] (см. рисунок).

Следует отметить, что повышение уровня глюкозы обеспечивает дополнительный субстрат для синтеза триглицеридов в печени. Этому также способствует нарушение образования липопротеинов очень низкой плотности, сопровождающее состояние инсулинорезистентности. Есть также сведения, что важную роль в патогенезе НАЖБП играет нарушение микробного сообщества в толстой кишке.

НАЖБП характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печеночной ткани, которые закономерно ведут к циррозу, печеночной недостаточности и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [19].

Скрининг

В настоящее время проведение скрининговых обследований, направленных на выявление НАЖБП у пациентов с СД2, признано нецелесообразным. Обследование инициируют только при повышении печеночных трансаминаз или других признаков заболевания печени [20].

Для выявления кандидатов на биопсию печени среди лиц с ожирением существует несколько общепринятых шкал, одной из них является **шкала HAIR** (акроним Hypertension, ALT и Insulin Resistance).

Данный счетный инструмент используется у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², при этом оцениваются следующие параметры:

- 1) гипертония – 1 балл;
- 2) АЛТ > 40 ммоль/л – 1 балл;
- 3) индекс инсулинорезистентности > 5,0 – 1 балл.

Наличие 2 признаков указывает на 80-процентную вероятность НАЖБП, выявление 3 признаков подтверждает диагноз НАЖБП [21].

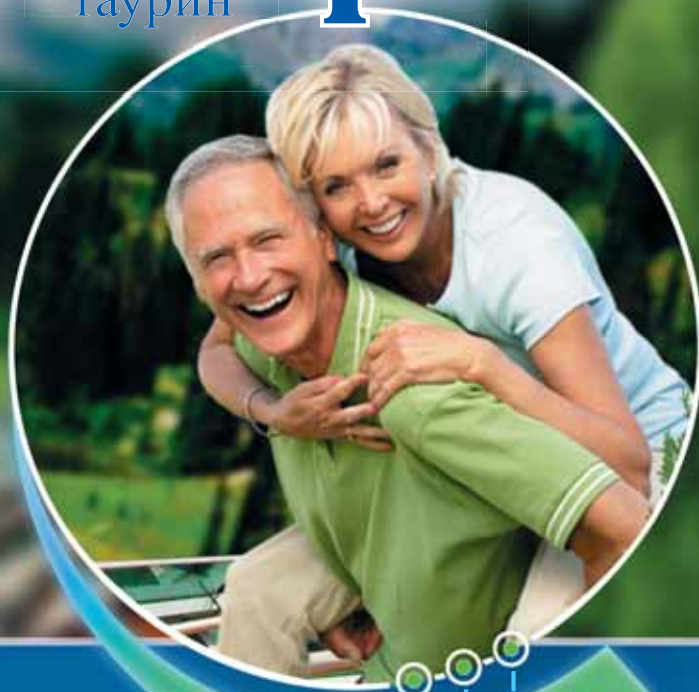
Шкала ВААТ используется для определения необходимости биопсии печени у лиц с отклонениями в лабораторных показателях печеночной функции.

- Исследуемые параметры:
- 1) ИМТ ≥ 28 кг/м² – 1 балл;
 - 2) возраст ≥ 50 лет – 1 балл;
 - 3) уровень АЛТ ≥ 2 норм – 1 балл;

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



н о р м а

- **повышает эффективность
терапии НАЖБП**
- **уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза**
- **улучшает липидный и углеводный
обмены**

4) содержание триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) – 1 балл.

Оценка 0–1 позволяет с высокой степенью достоверности исключить септальный фиброз или цирроз печени [22].

Индекс стеатоза печени (FLI – fatty liver index) был разработан G. Bedogni и соавт. [23].

FLI рассчитывается по формуле:

$$FLI = (e0,953 \times \log_e (\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e (\text{ГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) / (1 + e0,953 \times \log_e (\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e (\text{ГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) \times 100,$$

где ИМТ – индекс массы тела, ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Результат от 30 до 60 указывает на высокую вероятность наличия НАЖБП.

Индекс стеатоза является точным инструментом оценки риска НАЖБП у пациентов с нарушениями углеводного обмена, что подтверждают результаты недавних исследований [1].

Шкала оценки фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD fibrosis score)

Показатель рассчитывается по формуле:

$$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)}^* + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)},$$

где ИМТ – индекс массы тела, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Значение индекса фиброза 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель $> 0,676$ свидетельствует в пользу F3 стадии фиброза [24].

Клиническая картина

Чаще всего НАЖБП протекает бессимптомно, однако у части пациентов могут отмечаться общая слабость, повышенная утомляемость, боль или ощущение тяжести в правом подреберье. Признаки портальной гипертензии возникают только на стадии цирроза.

Диагностика

НАЖБП – это, как правило, диагноз-исключение. В первую очередь при диагностике НАЖБП необходимо исключить пациентов с избыточным потреблением алкоголя.

Лабораторное исследование

Развитие НАЖБП сопровождается увеличением содержания печеночных ферментов [25], активность которых тесно связана с плазменными уровнями ингибитора активатора плазминогена 1 [26].

Наиболее характерным лабораторным проявлением неалкогольного стеатогепатита является умеренное повышение (не более 4 раз от верхней границы референсного интервала) АЛТ и/или АСТ.

Однако уровни трансаминаз не позволяют определить стадию и степень активности заболевания. Их использование ограничено рутинной диагностикой жировой дегенерации печени [27].

При прогрессировании болезни отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения.

Развитие НАЖБП сопровождается также повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности.

Состояние инсулинорезистентности подтверждают определением глюкозы и инсулина натощак с последующим расчетом индекса инсулинорезистентности (Homeostasis model assessment: insulin resistance – HOMA IR).

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – самый простой и наиболее часто используемый метод диагностики НАЖБП в реальной клинической практике. У этого метода целый ряд преимуществ: низкая стоимость, высокая доступность, отсутствие лучевой нагрузки.

Ультразвуковыми признаками НАЖБП являются гепатоспленомегалия, гиперэхогенность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка и косвенные признаки формирования портальной гипертензии.

Тем не менее у УЗИ есть ряд ограничений: 1) с его помощью невозможно определить стадию НАЖБП; 2) точность обследования зависит от квалификации врача УЗ-диагностики; 3) у лиц с выраженным ожирением визуализация органов может быть затруднена [28].

В настоящее время получила широкое распространение модификация метода: ультразвуковая эластография печени. Однако и ее применение у людей с ожирением ограничено.

Компьютерная томография печени

При проведении компьютерной томографии на наличие НАЖБП указывают следующие признаки:

- снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU;
- снижение рентгенологической плотности печени относительно плотности селезенки;
- повышение плотности внутривенных сосудов по сравнению с плотностью печеночной ткани.

Компьютерная томография печени не превосходит УЗИ по точности диагностики НАЖБП [29].

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП.

* При наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена индекс равен 1, в противном случае – 0.

Данный метод позволяет определить стадию заболевания, степень активности неалкогольного стеатогепатита и определить прогноз заболевания.

Однако широкое использование данной диагностической опции ограничено инвазивным характером процедуры, возможностью ошибок и осложнений.

В число показаний к биопсии печени входят: 1) признаки фиброза печени по данным эластометрии; 2) отсутствие положительной динамики печеночных проб, несмотря на успешное снижение массы тела у лиц с ожирением; 3) немотивированная слабость у пациентов с признаками жирового гепатоза [27].

Лечение

Модификация образа жизни

Основным методом лечения и профилактики НАЖБП является достижение и поддержание нормальной массы тела.

Наиболее эффективной и безопасной терапевтической опцией в этом случае является модификация образа жизни: соблюдение диеты с ограничением животных жиров и легкоусвояемых углеводов в сочетании с увеличением физической активности. Заслуживает внимания тот факт, что лицам с НАЖБП или высоким риском ее развития следует уменьшить или вообще избегать употребления алкоголя [30].

Показателем эффективности терапии является снижение веса на 7–10% от исходного. Безопасным считается снижение массы тела на <1 кг в неделю. В исследованиях было показано, что быстрое снижение веса, напротив, может приводить к ухудшению функции печени [31].

У пациентов с НАЖБП снижение массы тела ассоциировано с улучшением сывороточных уровней инсулина, показателей функции печени и качества жизни [32].

Медикаментозная терапия

В основном медикаментозная терапия НАЖБП направлена на коррекцию метаболических нарушений, уменьшение выраженности окислительного стресса и хронического воспаления.

Для лечения жировой дегенерации печени в различное время предлагалось использовать: 1) омега-3, 6, 9 полиненасыщенные жирные кислоты; 2) статины; 3) различные антиоксиданты (витамин Е); 4) инсулиносенситайзеры (метформин и тиазолидиндионы); 5) препараты урсодезоксихолевой кислоты; 6) гепатопротекторы; 7) фитотерапию (препараты на основе расторопши); 8) глицирризиновую кислоту.

Однако «золотого стандарта» терапии НАЖБП не существует до сих пор. В связи с этим чрезвычайно актуален поиск новых методов лечения НАЖБП в целом и у пациентов с СД2 в частности. Представляется перспективным применение метаболической терапии НАЖБП с использованием таурина.

Таурин в терапии неалкогольной жировой болезни печени

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) был открыт в 1827 г. в качестве составляющей бычьей желчи. Это соеди-

нение обнаруживается во всех жизненно важных органах человека: мозге, сердце, почках и т.д. Недостаток таурина в свою очередь ассоциирован с развитием различных патологических процессов.

Таурин поступает с пищей и синтезируется в печени из метионина и цистеина [33]. В растительном мире таурин практически не встречается, исключения составляют красные водоросли.

Восполнить дефицит таурина за счет изменения характера питания практически невозможно. Все способы синтеза таурина из цистеина требуют участия коферментной формы витамина В₆ [34].

Таурин оказывает целый ряд эффектов, потенциально способных приводить к улучшению структурного и функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП.

Во-первых, 2-аминоэтансульфоновая кислота обладает способностью уменьшать интенсивность окислительного стресса, перехватывая свободные радикалы (в том числе уменьшать перекисное окисление липидов) [35, 36].

Во-вторых, внутриклеточный таурин вступает во взаимодействие с фосфолипидами клеточных мембран, изменяя их проницаемость. Иначе говоря, препарат способен улучшать фосфолипидный состав мембран печени [37].

В-третьих, таурин обладает гиполипидемическим действием, которое, по крайней мере отчасти, обусловлено усилением биотрансформации холестерина в желчные кислоты. Повышение образования желчных кислот в свою очередь ускоряет выведение холестерина из организма [33].

В-четвертых, таурин препятствует развитию фиброза печени посредством подавления активации звездчатых клеток, продуцирующих коллаген, а также препятствуя его накоплению путем снижения уровней тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и коллагена IV типа [34].

Кроме всего перечисленного, препарат обладает дезинтоксикационным и сахароснижающим действием [40].

Гепатопротективное действие таурина было подтверждено в целом ряде экспериментальных и клинических исследований.

В клеточной модели таурин статистически значимо уменьшал накопление триглицеридов и апоптотические процессы в гепатоцитах при инкубировании с пальмитатом. Кроме того, на фоне терапии препаратом уменьшался стресс эндоплазматического ретикулума, снижались интенсивность перекисного окисления липидов и образование активных форм кислорода в условиях липотоксичности [41].

В мышинных моделях препарат оказывал мощное защитное действие при острых и хронических повреждениях печени, вызванных различными токсическими агентами (доксорубицином, ацетаминофеном) [43, 44].

У крыс с циррозом печени, индуцированным тиоацетамидом, таурин оказывал аналогичный эффект [45]. В составе комплексной антиоксидантной терапии препарат оказался эффективным и при поражениях печени, вызванных тетрахлорметаном [46, 47].

Любопытно, что у грызунов таурин уменьшал выраженность дегенеративных изменений печени, вызванных при-

Динамика показателей функционального состояния печени у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 при приеме таурина в составе комбинированной терапии [38, 39, 42]

Показатель	Базисная терапия, Δ, %	Базисная терапия + таурин Δ, %	p
Индекс стеатоза, усл. ед	-3,2	-23,57	<0,05
Индекс фиброза, усл. ед.	1,56	-29,51	<0,05
АЛТ, ед/л	-6,6	-42,98	<0,05
АСТ, ед/л	-7,2	-28,43	<0,05
Активность щелочной фосфатазы, ед/л	-3,57	-27,6	<0,05
Активность ГГТП, ед/л	-10,8	-46,4	<0,05

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

емом этанола. По всей видимости этот эффект также был обусловлен влиянием на окислительный стресс, снижением выработки воспалительных и фиброгенных медиаторов [34].

Широко известно, что включение таурина в схему лечения пациентов с СД2 оказывает благотворное влияние на показатели основного метаболизма.

В частности, согласно данным Т.И. Северинова и соавт., добавление таурина к базисной терапии больных с СД2 уже спустя 3 мес после начала лечения приводило к статистически значимому улучшению параметров углеводного, липидного и пуринового обмена [40].

М.Е. Стаценко и соавт. доказали наличие гепатопротективного действия препарата в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью и СД2. У пациентов,

получавших таурин спустя 16 нед наблюдения, отмечался ряд достоверных изменений показателей функционального состояния печени (см. таблицу).

Было высказано предположение, что гепатопротективное действие таурина отчасти может быть обусловлено уменьшением тяжести хронической сердечной недостаточности и улучшением центральной гемодинамики [42].

Улучшение параметров основного обмена в сочетании с гепатопротективным действием указывают на целесообразность включения таурина в схему терапии НАЖБП при СД2 у коморбидных больных. Высокий профиль безопасности препарата открывает широкие перспективы его использования в качестве метаболической терапии при сочетанной патологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Прудникова Марина Александровна – врач-эндокринолог, младший научный сотрудник, кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Silaghi C.A., Silaghi H., Colosi H.A., Craciun A.E. et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population // Clujul Med. 2016. Vol. 89. N 1. P. 82–88.
- Scorletti E., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments // Endocrine. 2011. Vol. 40. P. 332–343.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015. № 6. С. 31–41.
- Ozturk Z.A., Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // World J. Hepatol. 2014 Apr 27. Vol. 6, N 4. P. 199–206.
- Stefan N., Haring H.U. The metabolically benign and malignant fatty liver // Diabetes. 2011. Vol. 60. P. 2011–2017.
- Trivedi I., Rinella M.E. NAFLD and cardiovascular disease: can the real association be determined? // Curr. Hepatol. Rep. 2014. Vol. 13. P. 130–141.
- El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2004. Vol. 126, N 2. P. 460–468.
- Karajamaki A.J., Bloigu R., Kauma H., Kesaniemi Y.A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes // Metabolism. 2016 Jul 1. pii: S0026-0495(16)30061-0. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.009.
- Zelber-Sagi S., Lotan R., Shibolet O., Webb M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up // Liver Int. 2013 Oct. Vol. 33, N 9. P. 1406–1412. doi: 10.1111/liv.12200.
- Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., Voparai N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2, N 3. P. 262–265.

11. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y. et al.; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients // *J. Gastroenterol.* 2014 Nov. Vol. 49, N 11. P. 1477–1484. doi: 10.1007/s00535-013-0911-1. Epub 2013 Nov 26.
12. Bhatt H.B., Smith R.J. Fatty liver disease in diabetes mellitus // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2015 Apr. Vol. 4, N 2. P. 101–108.
13. Targher G., Bertolini L., Poli F., Rodella S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2007 Aug. Vol. 30, N 8. P. 2119–2121.
14. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L. et al. long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology.* 2006. Vol. 44. P. 865–873.
15. Choudhury J., Sanyal A.J. Clinical aspects of fatty liver disease // *Semin. Liver Dis.* 2004. Vol. 24. P. 349–362.
16. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? // *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 585–588.
17. Chitturi S., Farrell G.C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* 2001. Vol. 21. P. 27–41.
18. Pardina E., Ferrer R., Rossell J., Baena-Fustegueras J.A. et al. Diabetic and dyslipidaemic morbidly obese exhibit more liver alterations compared with healthy morbidly obese // *BBA Clin.* 2016 Jun. Vol. 5. P. 54–65.
19. Wilfred de Alwis N.M., Day C.P. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver Dis.* 2007. Vol. 27. P. 44–54.
20. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J., Unalp-Arida A. et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients // *BBA Clin.* 2015 Jun. Vol. 3. P. 141–145.
21. Ratziu V., Giral P., Charlotte F., Bruckert E. et al. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 1117–1123.
22. Anty R., Iannelli A., Patouraux S., Bonnafous S. et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. P. 1315–1322.
23. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2. Vol. 6. P. 33.
24. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology.* 2007 Apr. Vol. 45, N 4. P. 846–854.
25. Luyckx F.H., Lefebvre P.J., Scheen A.J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss // *Diabetes Metab.* 2000. Vol. 26. P. 98–106.
26. Asplund-Carlson A., Hamsten A., Wiman B., Carlson L.A. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men // *Diabetologia.* 1993. Vol. 36. P. 817–825.
27. Российское общество по изучению печени. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.
28. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // *Ожирение и метаболизм.* 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39.
29. Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R., Seki E. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 22.
30. Ekstedt M., Franzén L.E., Holmqvist M. et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 44. P. 366–374.
31. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B. et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // *J. Hepatol.* 1991. Vol. 12. P. 224–229.
32. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B. et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life // *Gut.* 2004. Vol. 53. P. 413–419.
33. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y., Nagao K. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 38.
34. Devi S.L., Viswanathan P., Anuradha C.V. Regression of liver fibrosis by taurine in rats fed alcohol: effects on collagen accumulation, selected cytokines and stellate cell activation // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 647, N 1–3. P. 161–170.
35. Резван В.В., Васильева И.С. Роль метаболической терапии в современной кардиологии // *Кардиология.* 2016. № 5. С. 45–49.
36. Mas M.R., Comert B., Oncu K., Vural S.A. et al. The effect of taurine treatment on oxidative stress in experimental liver fibrosis // *Hepatol. Res.* 2004. Vol. 28, N 4. P. 207–215.
37. McCarty M.F. Complementary vascular protective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate // *Med. Hypotheses.* 1996. Vol. 46. P. 89–100.
38. Ито Т., Шаффер С.У., Азума Ю. Целесообразность применения таурина при сахарном диабете и его осложнениях // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013. № 1. С. 99–110.
39. Аметов А.С., Доскина Е.В. Новые возможности лечения пациента с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Обобщенный российский опыт // *Мед. совет.* 2016. № 3. С. 58–65.
40. Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2011. № 5. С. 126–129.
41. Gentile C.L., Nivala A.M., Gonzales J.C. et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 301, N 6. P. R1710–R1722.
42. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом 2 типа – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии // *Consilium Medicum.* 2016. № 5. С. 8–14.
43. Nagai K., Fukuno S., Oda A., Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses // *Anticancer Drugs.* 2016 Jan. Vol. 27, N 1. P. 17–23.
44. Heidari R., Jamshidzadeh A. et al. Effect of taurine on chronic and acute liver injury: focus on blood and brain ammonia // *Toxicol. Rep.* 2016 Apr 13.
45. Balkan J., Doru-Abbasolu S., Kanbali O. et al. Taurine has a protective effect against thioacetamide-induced liver cirrhosis by decreasing oxidative stress // *Hum. Exp. Toxicol.* 2001. Vol. 20. P. 251–254.

46. Abdel-Moneim A.M. et al. Radical-scavenging, anti-inflammatory/anti-fibrotic and hepatoprotective actions of taurine and silymarin against CCl₄ induced rat liver damage // PLoS One. 2015 Dec 11. doi:10.1371/journal.pone.0144509.

REFERENCES

1. Silaghi C.A., Silaghi H., Colosi H.A., Craciun A.E., et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population. *Clujul Med.* 2016; Vol. 89 (1): 82–8.
2. Scorletti E., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine.* 2011; Vol. 40: 332–43.
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truhmanov A.S., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015; Vol. 6: 31–41. (in Russian)
4. Ozturk Z.A., Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014 Apr 27; Vol. 6 (4) 199–206.
5. Stefan N., Haring H.U. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes.* 2011; Vol. 60: 2011–7.
6. Trivedi I., Rinella M.E. NAFLD and cardiovascular disease: can the real association be determined? *Curr Hepatol Rep.* 2014; Vol. 13: 130–41.
7. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004; Vol. 126 (2): 460–8.
8. Karajamaki A.J., Bloigu R., Kauma H., Kesaniemi Y.A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism.* 2016 Jul 1. pii: S0026-0495(16)30061-0. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.009.
9. Zelber-Sagi S., Lotan R., Shibolet O., Webb M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int.* 2013 Oct; Vol. 33 (9): 1406–12. doi: 10.1111/liv.12200.
10. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., Boparai N., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; Vol. 2 (3): 262–5.
11. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y., et al.; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2014 Nov; Vol. 49 (11): 1477–84. doi: 10.1007/s00535-013-0911-1. Epub 2013 Nov 26.
12. Bhatt H.B., Smith R.J. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015 Apr; Vol. 4 (2): 101–8.
13. Targher G., Bertolini L., Poli F., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007 Aug; Vol. 30 (8): 2119–21.
14. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., et al. long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006; Vol. 44: 865–73.
15. Choudhury J., Sanyal A.J. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004; Vol. 24: 349–62.

47. Miyazaki T., Karube M., Matsuzaki Y., Ikegami T. et al. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis // *J. Hepatol.* 2005 Jul. Vol. 43, N 1. P. 117–125.

16. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut.* 2002; Vol. 50: 585–8.
17. Chitturi S., Farrell G.C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001; Vol. 21: 27–41.
18. Pardina E., Ferrer R., Rossell J., Baena-Fustegueras J.A., et al. Diabetic and dyslipidaemic morbidly obese exhibit more liver alterations compared with healthy morbidly obese. *BBA Clin.* 2016 Jun; Vol. 5: 54–65.
19. Wilfred de Alwis N.M., Day C.P. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2007; Vol. 27: 44–54.
20. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J., Unalp-Arida A., et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin.* 2015 Jun; Vol. 3: 141–5.
21. Ratziu V., Giral P., Charlotte F., Bruckert E., et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000; Vol. 118: 1117–23.
22. Anty R., Iannelli A., Patoureaux S., Bonnafous S., et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; Vol. 32: 1315–22.
23. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2; Vol. 6: 33.
24. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007 Apr; Vol. 45 (4): 846–54.
25. Luyckx F.H., Lefebvre P.J., Scheen A.J. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2000; Vol. 26: 98–106.
26. Asplund-Carlson A., Hamsten A., Wiman B., Carlson L.A. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. *Diabetologia.* 1993; Vol. 36: 817–25.
27. Ivashkin V.T., ed. Russian Scientific Liver Society. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: guidelines for physicians. Moscow, 2015. (in Russian)
28. Komshilova K.A., Troshina E.A. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2015; Vol. 12 (2): 35–9. (in Russian)
29. Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R., Seki E., et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; Vol. 36: 22.
30. Ekstedt M., Franzén L.E., Holmqvist M., et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009; Vol. 44: 366–74.
31. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991; Vol. 12: 224–9.
32. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B., et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease

results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004; Vol. 53: 413–9.

33. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y., Nagao K., et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis*. 2008; Vol. 7: 38.

34. Devi S.L., Viswanathan P., Anuradha C.V. Regression of liver fibrosis by taurine in rats fed alcohol: effects on collagen accumulation, selected cytokines and stellate cell activation. *Eur J Pharmacol*. 2010; Vol. 647 (1–3): 161–70.

35. Rezvan V.V., Vasilyeva I.S. The Role of Metabolic Therapy in Modern Cardiology. *Kardiologija [Cardiology]*. 2016; Vol. 5: 45–9. (in Russian)

36. Mas M.R., Comert B., Oncu K., Vural S.A., et al. The effect of taurine treatment on oxidative stress in experimental liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2004; Vol. 28 (4): 207–15.

37. McCarty M.F. Complementary vascular protective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate. *Med Hypotheses*. 1996; Vol. 46: 89–100.

38. Ito T., Shaffer S.U., Azuma Yu. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2013; Vol. 1: 99–110. (in Russian)

39. Aметов А.С., Доскина Е.В. New options in the treatment of patients with diabetes and heart failure. Generalized Russian experience. *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2016; Vol. 3: 58–65. (in Russian)

40. Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaja N.Ju., Emel'janov V.V. Clinical and metabolic efficiency of drug dibikor in patients with type 2

diabetes mellitus. *Farmateka [Pharmateca]*. 2011; Vol. 5: 126–9. (in Russian)

41. Gentile C.L., Nivala A.M., Gonzales J.C., et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; Vol. 301 (6): R1710–22.

42. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2016; Vol. 5: 8–14 (in Russian)

43. Nagai K., Fukuno S., Oda A., Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs*. 2016 Jan; Vol. 27 (1): 17–23.

44. Heidari R., Jamshidzadeh A., et al. Effect of taurine on chronic and acute liver injury: focus on blood and brain ammonia. *Toxicol Rep*. 2016 Apr 13.

45. Balkan J., Doru-Abbasolu S., Kanbali O., et al. Taurine has a protective effect against thioacetamide-induced liver cirrhosis by decreasing oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*. 2001; Vol. 20: 251–4.

46. Abdel-Moneim A.M., et al. Radical-scavenging, anti-inflammatory/anti-fibrotic and hepatoprotective actions of taurine and silymarin against CCl4 induced rat liver damage. *PLoS One*. 2015 Dec 11. doi:10.1371/journal.pone.0144509.

47. Miyazaki T., Karube M., Matsuzaki Y., Ikegami T., et al. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 2005 Jul; Vol. 43 (1): 117–25.

Прогностическое значение ожирения и уровня адипонектина плазмы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Дворяшина,
М.Ю. Юрьева,
Н.А. Поляруш

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Минздрава России, Архангельск

В настоящем обзоре представлены данные о прогностическом значении ожирения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Описаны результаты последних исследований, посвященных изучению влияния трофологического статуса и адипокинов на течение и прогноз сердечной недостаточности различного генеза.

Ключевые слова:
сердечная недостаточность, парадокс ожирения, адипонектин

Prognostic value of obesity and adiponectin levels in patients with chronic heart failure

I.V. Dvoryashina, M.Yu. Yuryeva,
N.A. Polyarush Northern State Medical University, Arkhangelsk

This review presents data about prognostic value of obesity in patients with chronic heart failure. The review describes the results of the latest studies about trophological status and adipokines and its' effect on progress and prognosis of heart failure different genesis.

Keywords:
heart failure, obesity paradox, adiponectin

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – наиболее частое и прогностически неблагоприятное осложнение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным последних эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность ХСН в популяции достигает 12% случаев, вдвое превышая среднеевропейские показатели [1].

Известно, что ХСН, характеризующаяся как состояние, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы, играет большую роль при формировании интолерантности к физическим нагрузкам, снижении качества жизни, значимо влияет на ближайший и отдаленный прогноз. Исследование потенциальных факторов, влияющих на прогноз при ХСН, является актуальной задачей современной медицины.

Для того чтобы оценить состояние проблемы в настоящее время в поисковых базах PubMed и eLibrary был выполнен поиск ранее опубликованных исследований на тему прогно-

стического влияния трофологического статуса и сопутствующих гормонально-метаболических нарушений на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) с помощью поисковых терминов «сердечная недостаточность», «парадокс ожирения», «инсулинорезистентность», «адипокины», «сердечная кахексия».

Прогностические особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ожирением

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение последних 20 лет заболеваемость ожирением среди взрослого населения в развитых странах выросла в 3 раза [2], а по итогам 2014 г. более 1,9 млрд взрослых людей в мире имеют избыточную массу тела, из них свыше 600 млн страдают ожирением [3].



Длительное время ожирение рассматривалось как один из важнейших факторов риска ССЗ [4–6] и как независимый фактор, способствующий развитию и прогрессированию СН, ассоциированной с развитием гипертрофии миоцитов, миокардиальным фиброзом и нарушением внутриклеточного метаболизма [7].

S. Kenchaiah и соавт. проанализировали взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и развитием СН среди пациентов, участвующих во Фрамингемском исследовании, за 14-летний период наблюдения. Ожирение являлось независимым фактором риска развития СН как у мужчин, так и у женщин и удваивало вероятность возникновения СН по сравнению с пациентами, имеющими нормальный ИМТ. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² повышало риск развития СН на 5% у мужчин и на 7% у женщин [8].

Другими авторами при 35-летнем наблюдении 9998 мужчин без СН на момент начала исследования в возрасте 47–55 лет было установлено, что риск возникновения СН, несмотря на другие факторы, зависит от ИМТ: sHR у пациентов с нормальным ИМТ составил 1,20 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–1,77], у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25–27,49 кг/м²) – 1,29 (95% ДИ 1,11–1,50), при ИМТ 27,5–29,99 кг/м² – 1,50 (95% ДИ 1,27–1,77), при ожирении (ИМТ >30 кг/м²) – 1,62 (95% ДИ 1,33–1,97) [9].

Результаты исследования The Atherosclerosis Risk in Communities study, проводившегося с 1987 по 1989 г. и включавшего 15 792 человек в возрасте 45–64 лет, представителей 4 американских этнических принадлежностей, показали, что ожирение и избыточная масса тела являлись предикторами возникновения СН. Данная взаимосвязь не зависела от пола или национальности [10].

Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с участием 6814 пациентов в возрасте от 45 до 84 лет также 4 этнических принадлежностей (кавказской, афроамериканской, латиноамериканской и китайских американцев) в ходе 4-летнего наблюдения продемонстрировало, что ожирение являлось независимым фактором риска развития СН [11].

По данным некоторых авторов, ожирение не только является предиктором развития СН, но и ухудшает жизненный прогноз у пациентов при диагностированной ранее СН.

При наблюдении 979 пациентов в течение 44 мес в проспективном исследовании MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardíaca) Study высокий ИМТ был независимым предиктором общей смертности и прогрессирования СН ($p=0,0003$ и $p=0,004$ соответственно), но не внезапной сердечной смерти ($p=0,28$). Внезапная сердечная смерть была зафиксирована у 45% пациентов с ожирением, у 53% пациентов с избыточной массой тела и у 37% больных с дефицитом массы тела [12].

Исследование DOSE с участием 308 пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации СН, показало, что больные с ожирением имели больший риск ухудшения почечной функции в течение первых 3 сут в сравнении с пациентами с идеальной массой тела, что требовало интенсификации диуретической терапии. Но значимых различий между данными группами исследуемых в продолжительности лечения ($p=0,93$), 2-месячной выживаемости ($p=0,15$) и числе повторных госпитализаций ($p=0,15$) не установлено [13].

2-летнее наблюдение 109 пациентов, госпитализированных по поводу СН в стационар, показало, что пациенты с большим ИМТ имели значимо более высокую внутригоспитальную летальность и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с больными с ИМТ <35 кг/м² ($p<0,05$), но в случае СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [14].

Однако результаты других исследований подвергают сомнению негативную роль избыточной массы тела в отношении развития СН, а также раннего и отдаленного прогноза при ХСН.

Первое появление термина «парадокс ожирения» относят к 1999 г., когда были опубликованы результаты исследования, включавшего 1346 афроамериканских пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находившихся на гемодиализной терапии. Однолетняя выживаемость обследованных, страдавших ожирением, значимо превышала таковую у больных с нормальной массой тела, но была значимо ниже, чем у больных с избыточной массой тела. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² свыше нормальных значений (20,0–27,5 кг/м²) уменьшало риск смерти на 30% ($p=0,04$), но только среди негроидной популяции [15, 16]. Хотя следует отметить, что намного ранее при анализе факторов риска среди 1453 пациентов, наблюдаемых с 1972 по 1978 г. в 33 французских диализных центрах, было установлено, что избыточная масса тела, повышенные уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты не являлись предикторами неблагоприятного прогноза, а дефицит массы тела служил значимым фактором риска как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [17].

Низкие показатели общей смертности среди пациентов мужского пола с ожирением, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела, установлены и в длительном исследовании NHANES III (1988–1994) с участием 15 852 человек в возрасте от 21 года до 90 лет. Следует отметить, что данная парадоксальная тенденция была выявлена только в третьем исследовании, что, возможно, было связано с усовершенствованием диагностических и лечебных мероприятий, и не наличие ожирения как такового, а более интенсивное и своевременное лечение предопределяло благоприятный прогноз у этой группы пациентов [18].

В последующем результаты других крупных исследований подтвердили благоприятный прогноз в отношении выживаемости при ХСН у больных с избыточной массой тела и ожирением.

В проспективном исследовании T.V. Horwich и соавт. с участием 1734 пациентов с различным генезом СН (ишемическим – 48%, идиопатическим – 40%, клапанным – 4,5% и другими вариантами вследствие алкогольной или гипертрофической кардиопатии и т.д.), госпитализированных с целью трансплантации сердца было установлено, что избыточная масса тела и ожирение являлись независимыми предикторами лучшей выживаемости через 1 и 2 года ($p=0,072$ и $p=0,016$ соответственно), но отмечалось отсутствие значимой взаимосвязи между избыточной массой тела и ожирением с уровнем выживаемости через 5 лет наблюдения ($p=0,259$) [19].

M. Rivera и соавт. выявили, что уровень NT-proBNP плазмы крови как наиболее точного диагностического и про-

гностического биомаркера сердечной недостаточности у пациентов, страдающих ожирением, был на 65% ниже по сравнению с данным показателем у больных с нормальной или избыточной массой тела в случае как ишемической, так и дилатационной ХСН [20, 21].

Исследование с участием 6876 пациентов (мужчин, ветеранов-военных) в возрасте 58 ± 11 лет показало, что ожирение ассоциировано с низким риском летального исхода. За период наблюдения ($7,5 \pm 4,5$ года) смертность составила 23% (1571 человек). Летальность наблюдаемых с ожирением была на 22% меньше в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ ($p < 0,001$). Среди умерших 31% имели нормальный ИМТ, 22% – избыточную массу тела, а наименьшее число составили пациенты с ожирением (18%) [22].

Вероятные протективные свойства ожирения подтверждают также данные исследования Valsartan Heart Failure Trial с участием 5010 пациентов. За 2-летний период частота кардиоваскулярной смертности у пациентов с дефицитом массы тела составила 27,2%, с нормальной массой – 21,7%, с избыточной массой – 17,9% и с ожирением – 16,5% ($p < 0,0001$). Риск смерти в связи с прогрессированием СН был значимо выше в группе пациентов с дефицитом массы тела по сравнению с ожирением ($p < 0,0001$) [23].

Первый метаанализ, посвященный прогностическим особенностям трофологического статуса при ХСН, включивший 9 клинических исследований с общим числом 28 209 пациентов и средним периодом наблюдения 2,7 года, показал связь избыточной массы тела [отношение рисков (ОР) 0,84 (95% ДИ 0,79–0,90)] и ожирения [ОР 0,67 (95% ДИ 0,62–0,73)] с низким риском как общей, так и сердечной-сосудистой смертности по сравнению с больными с идеальной массой тела [24].

A. Zapatero и соавт., проанализировав 370 983 случая госпитализации по поводу острой декомпенсации СН за 2006–2008 гг., установили, что внутригоспитальная летальность пациентов с ожирением на 49% ниже, чем у лиц без ожирения [отношение шансов (ОШ) 0,51, 95% ДИ 0,48–0,52], и на 19% ниже частота повторных госпитализаций (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,78–0,83) [25].

В работе С. Cai и соавт. в течение 6 мес наблюдались пациенты с тяжелой СН после имплантации ресинхронизирующих устройств. Было установлено, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением имели более выраженные клинические и эхокардиографические положительные изменения ($p < 0,05$), а также низкую летальность ($p = 0,015$) и количество повторных госпитализаций ($p = 0,001$) в сравнении с больными, имеющими дефицит массы тела или нормальный ИМТ [26].

Данные наблюдения за 209 пациентами с прогрессирующей систолической ХСН в исследовании Lavie и соавт. свидетельствуют о том, что высокие показатели ИМТ и массы жировой ткани были независимыми предикторами благоприятного прогноза выживаемости. Установлено, что каждое увеличение массы жировой ткани на 1% способствует снижению сердечно-сосудистых событий на 13% [27].

Помимо широко используемых в клинической и научной практике методов оценки избытка жировой ткани с помощью измерения массы тела и расчета ИМТ имеются иссле-

дования, в которых изучалась взаимосвязь между толщиной кожной складки над трицепсом и прогнозом выживаемости среди пациентов, страдающих ХСН неишемического генеза с систолической дисфункцией. Выявлено, что снижение данного показателя является значимым независимым прогностическим маркером риска неблагоприятного исхода при ХСН: у выживших пациентов толщина кожной складки над трицепсом была на 10% больше, чем у умерших, а толщина > 20 мм наблюдалась только у 9% умерших пациентов в отличие от 22% выживших ($p = 0,027$) [28].

Были получены интересные результаты, свидетельствующие, что феномен парадокса ожирения имеет место только при определенной степени ожирения как при ХСН, так и при других хронических заболеваниях. Данные метаанализа U.S. Centre for Disease Control, объединившего 97 исследований с участием более чем 2,88 млн пациентов, свидетельствуют о значимо низком уровне смертности независимо от имеющегося заболевания только при ожирении I степени [2].

Подобная тенденция прослеживается в исследовании CHARM: самые низкие показатели смертности были выявлены среди лиц с ожирением I степени, а наиболее высокие при ИМТ $< 30,0$ и $> 34,9$ кг/м² [6].

Несмотря на полученные учеными положительные прогностические значения избыточной массы тела и ожирения при ХСН, морбидное ожирение (при ИМТ > 40 кг/м²), напротив, связано с ухудшением течения СН и повышением риска смертности. В исследовании с участием 501 пациента с терминальной ХСН при наблюдении до 3,8 года выживаемость среди больных с морбидным ожирением оказалась наименьшей – 28,6%, в случаях нормальной массы тела – 48,4% и ожирения – 57,4% ($p = 0,02$ в обоих случаях) [29].

Несмотря на достаточное количество и разнообразие данных, подтверждающих парадокс ожирения в аспекте ХСН, количество исследований о прогностическом значении распределения жировой ткани, в том числе абдоминального ожирения, ограничено.

В исследовании с участием 4089 пациентов, страдающих ХСН со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ (ФВ $< 40\%$), показана роль абдоминального распределения жировой ткани. Высокие значения как ИМТ, так и окружности талии у мужчин стали значимыми предикторами высокого уровня 2-летней выживаемости ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). У женщин отмечено положительное влияние избыточной массы тела и ожирения на жизненный прогноз ($p = 0,01$), но отсутствовал протективный эффект абдоминального ожирения ($p = 0,06$) [30].

Положительное значение абдоминальной аккумуляции жировой ткани отмечено в наблюдении за 143 пациентами, госпитализированными в связи с острой декомпенсацией СН. Было установлено, что низкие значения окружности талии являются независимым фактором внутригоспитальной летальности. Умершие пациенты имели меньшие показатели окружности талии ($94,87 \pm 26,96$ против $109,25 \pm 20,29$ см) ($p = 0,05$). Однако в то же время в данном исследовании не выявлено благоприятного влияния избыточной массы тела или ожирения в отношении выживаемости ($p = 0,38$) [31].

Следует отметить, что этиология СН является важным фактором в жизненном прогнозе у пациентов с ожирением. В проспективном исследовании R. Arena и соавт. с участием 1160 пациентов с различным генезом СН определены следующие различия: в группе с ишемической этиологией СН выявлены наиболее низкие показатели смертности пациентов с ожирением по сравнению с избыточной и нормальной массой тела ($p < 0,001$ в обеих группах), а в случае неишемического генеза СН показатели смертности у пациентов с ожирением и избыточной массой тела схожи, но значимо ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ ($p < 0,001$) [32].

Другие авторы также показали значение генеза СН в жизненном прогнозе. При наблюдении в среднем в течение 6,1 года за 504 пациентами установлено, что парадокс ожирения характерен только для пациентов с неишемической СН. Высокий ИМТ в данной группе оказался независимым предиктором выживаемости. Уровень смертности в случае ожирения был наименьшим при СН неишемической этиологии ($p = 0,001$). Различия между другими группами по уровню ИМТ оказались незначимыми [33].

Учитывая разнообразие и противоречивые результаты исследований, касающиеся парадокса ожирения, неясными остаются механизмы возникновения данного феномена среди пациентов с ХСН.

Адипонектин как фактор прогноза при сердечной недостаточности

В контексте взаимодействий ожирения и метаболических нарушений у пациентов, страдающих СН, интересно изучить роль биологически активных факторов, секретируемых жировой тканью, в отношении раннего и отдаленного прогноза.

Известно, что адипоциты – это функционально активные клетки, продуцирующие множество гормонов и цитокинов (адипокинов). Среди них наиболее значимыми являются лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-6, интерлейкин-8, резистин, протеины ренин-ангиотензиновой системы, ингибитор активатора плазминогена, инсулиноподобный фактор роста-1, важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие как липопротеинлипаза, аполипопротеин Е и белок – переносчик эфира холестерина [34, 35].

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, адипонектин рассматривается как адипоцитокин с возможными антиатерогенными, противовоспалительными и инсулинсенситизирующими свойствами. На ранних стадиях развития атеросклеротического процесса адипонектин подавляет экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами, снижая привлечение моноцитов к сосудистой стенке, уменьшает накопление липидов в макрофагах и их трансформацию в пенистые клетки, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО α макрофагами, ингибируя индуцированную ФНО α активацию ядерного фактора каппа В [36–38].

Хорошо известно, что при состояниях, характеризующихся наличием инсулинорезистентности, таких как ожирение, сахарный диабет типа 2, хронические формы ишемической болезни сердца, у пациентов чаще регистрируется гипоа-

дипонектинемия, и при оценке прогноза сниженный уровень адипонектина определен как негативный предиктор сердечно-сосудистых осложнений при данных клинических состояниях [39, 40].

При изучении изменений концентрации адипонектина плазмы как фактора прогноза у больных СН в современных научных исследованиях получены противоречивые результаты, а в ряде работ – по сути противоположные широко известному мнению о противовоспалительной роли адипонектина. Разными авторами показано, что концентрация адипонектина плазмы крови увеличивается по мере тяжести течения СН и гиперадипонектинемия, а не гипoadипонектинемия является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сниженной функции миокарда.

В исследовании, включившем 2739 пациентов из Framingham Offspring Study, проанализирована роль адипокинов в возникновении СН за 6-летний период наблюдения. Резистин был положительно связан с маркерами воспаления, такими как ФНО α , интерлейкин-6 и С-реактивный белок, являясь предиктором СН [41]. Каждое увеличение уровня резистина на 7,45 нг/мл было ассоциировано с риском развития СН на 26%. Адипонектин в любой концентрации не был фактором риска развития СН ($p = 0,9$), но его высокий уровень был связан с ухудшением прогноза у пациентов с ранее диагностированной СН. При этом была выявлена ожидаемая негативная корреляционная связь адипонектина с ИМТ и окружностью талии ($r = -0,33$, $p < 0,0001$ и $r = -0,35$, $p < 0,0001$ соответственно) и положительная – резистина с данными показателями ($r = 0,16$, $p < 0,0001$ и $r = 0,16$, $p < 0,0001$ соответственно) [42].

В исследовании с участием 981 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца было установлено, что высокий уровень адипонектина ассоциирован со сниженной сократительной способностью миокарда, большей диастолической дисфункцией и повышенным уровнем NT-proBNP независимо от метаболических факторов (ИМТ, уровня холестерина и гликемии), являясь предиктором неблагоприятного прогноза в отношении развития СН и летального исхода. За весь период наблюдения (в среднем 7 лет) частота госпитализаций по поводу СН превалировала у пациентов с наибольшим уровнем адипонектина (23%), против обследованных с низкими значениями (13%) ($p = 0,03$) [43].

В работах, посвященных изучению трофологического статуса пациентов с тяжелой ХСН, показана взаимосвязь сердечной кахексии и концентрации адипонектина. M.B. McEntegart и соавт., выявив отрицательные корреляционные связи величин ИМТ, процентного содержания жировой ткани, окружности талии и концентрации адипонектина плазмы у пациентов с ХСН ишемического генеза ($r = -0,47$, $r = -0,47$, $r = -0,44$ соответственно при $p < 0,01$ для всех показателей), отметили, что пациенты с СН и кахексией имели наивысший уровень данного цитокина [23,8 (10,2–37,2 мкг/мл)] ($p < 0,05$). Наряду с этим была установлена положительная связь между содержанием адипонектина и уровнями BNP ($r = 0,57$, $p = 0,0017$) и ФНО α в плазме ($r = 0,41$, $p = 0,0313$), при этом значимых различий концентрации СРБ среди пациентов с разным трофологическим статусом и сократительной способностью миокарда не выявлено [44–46].

Исследование, включившее 57 пациентов с ХСН высокого функционального класса (III–IV по NYHA), низкой ФВ (<35%), также установило значимую положительную связь между уровнями адипонектина и NT-proBNP ($r=0,448$, $p<0,001$), между уровнем адипонектина и величиной ФВ ЛЖ ($r=0,466$, $p<0,001$), но отсутствие зависимости уровня адипонектина от величины ИМТ и концентрации ФНО α плазмы у пациентов с недавно диагностированной СН [47].

Таким образом, результаты исследований, изучавших вопросы влияния адипонектина на исходы заболевания у пациентов с СН, вопросы взаимосвязей с воспалительными факторами и метаболическими параметрами, отражающими кардиологический статус и показавших, что повышенный уровень адипонектина ассоциирован с развитием неблагоприятных исходов у больных ХСН, делают актуальной для

последующего изучения проблему парадоксальной роли адипонектина, что отчасти перекликается с проблемой парадокса ожирения.

Заключение

Учитывая противоречивые результаты многочисленных исследований относительно протективного значения ожирения в прогнозе и течении СН, невозможно сделать окончательный вывод о факторах, являющихся предикторами сердечно-сосудистой смертности или, наоборот, благоприятного исхода. Определение трофологического статуса и уровня адипокинов у пациентов с ХСН позволит определить группы высокого риска неблагоприятного прогноза и своевременно предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск:

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи

Юрьева Маргарита Ювенальевна – ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи

E-mail: m_yurieva@mail.ru

Поляруш Наталия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердеч. недостаточность. 2013. Т. 14, № 7 (81). С. 379–472.
2. Grace F.M., Buchan D., Kilgore L. et al. The obesity paradox – some methodological considerations and potential physiological mechanisms // J. Sports Med. Doping Stud. 2013. Vol. 3, N 1. 1000e133. doi: 10.4172/2161-0673.1000e133
3. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // Информ. бюл. 2015 январь. № 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
4. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // Circulation. 1983. Vol. 67. P. 968–977.
5. O'Donnell C., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham heart study // Rev. Esp. Cardiol. 2008. Vol. 61, N 3. P. 299–310.
6. Kenchaiah S., Pockock S.J., Wang D. et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: Insight from the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) Program // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 627–636. doi: 10.1161/circulationaha.106.679779
7. Huang C.Y., Lee S.D. Possible pathophysiology of heart failure in obesity: Cardiac apoptosis // BioMedicine. 2012. Vol. 2. P. 36–40.
8. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347, N 5. P. 305–313.
9. Bjorck L., Novak M., Schaufelberger M. et al. Body weight in midlife and long-term risk of developing heart failure – a 35-year follow-up of the primary prevention study in Gothenburg, Sweden // BMC Cardiovasc. Dis. 2015. Vol. 15. P. 19. doi 10.1186/s12872-015-0008-2.
10. Loehr L.R., Rosamond W.D., Poole C. et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // Circ. Heart Fail. 2009. Vol. 2. P. 18–24.
11. Bahrami H., Bluemke D.A., Kronmal R. et al. Novel Metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51, N 18. P. 1775–1783. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.048.
12. Gastelurrutia P., Pascual-Figal D., Vazquez R. et al. Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure: Results from the MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC) Study // Am. Heart J. 2011. Vol. 161, N 1. P. 158–164.
13. Gupta A., Braunwald E., McNulty S. et al. Obesity and the response to intensified diuretic treatment in decompensated heart failure: A DOSE trial substudy // J. Card. Fail. 2012. Vol. 18, N 11. P. 837–844. doi:10.1016/j.cardfail.2012.09.005
14. Cenkerova K., Dubrava J., Pokorna V. et al. Prognostic importance of body mass index in heart failure with preserved ejection fraction at mid-term follow-up // Cardiol. Croat. 2014. Vol. 9, N 5–6. P. 229.
15. Fleishmann E., Teal N., Dudley J. et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 1560–1567.

16. McAuley P.A., Blair S.N. Obesity paradoxes // *J. Sports Sci.* 2011. Vol. 29, N 8. P. 773–782.
17. Degoulet P., Legrain M., Reach I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis: Report of the Diaphane Collaborative Study // *Nephronology.* 1982. Vol. 31. P. 103–110.
18. Greenberg J.A. The obesity paradox in the US population // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. P. 1195–1200.
19. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38, N 3. P. 789–795.
20. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 2148–2159.
21. Rivera M., Cortes R., Salvador A. et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2005. Vol. 7. P. 1168–1170.
22. McAuley P., Myers J., Abella J. et al. Body mass, fitness and survival in veteran patients: another obesity paradox? // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. P. 518–524.
23. Ciccoira M., Maggioni A.P., Latini R. et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. P. 397–402.
24. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156, N 1. P. 13–22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
25. Zapatero A., Barba R., Gonzalez N. et al. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* 2012. Vol. 65, N 5. P. 421–426.
26. Cai C., Hua W., Ding L.G. et al. Association of body mass index with cardiac reverse remodeling and long-term outcomes in advanced heart failure patients with cardiac resynchronization therapy // *Circ. J.* 2014. Vol. 78. P. 2899–2907.
27. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. et al. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the «obesity paradox» // *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85, N 7. P. 605–608.
28. Zuchinali P., Souza G.C., Alves F.D. et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure // *Arq. Bras. Cardiol.* 2013. Vol. 101, N 5. P. 434–441. doi:10.5935/abc.20130185
29. Nagarajan V., Cauthen C.A., Starling R.C. et al. Prognosis of morbid obesity patients with advanced heart failure // *Congest. Heart Fail.* 2013. Vol. 19. P. 160–164.
30. Clark A.L., Chyu J., Horwich T.B. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110, N 1. P. 77–82. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.050.
31. Blum A., Sirchan R., Abu-Shkara F. et al. Abdominal circumference and recurrent hospitalizations may affect the clinical outcome of patients with acute heart failure // *Exp. Clin. Cardiol.* 2011. Vol. 16, N 2. P. 40–43.
32. Arena R., Myers J., Abella J. et al. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104, N 8. P. 1116–1121.
33. Zamora E., Lupon J., Urrutia A. et al. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? // *Rev. Esp. Cardiol.* 2007. Vol. 60, N 11. P. 1127–1134.
34. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012. № 3. С. 57–60.
35. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 115, N 5. P. 911–919.
36. Berg A.H., Scherer P.A. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 939–949.
37. Hopkins T.A., Ouchi N., Shibata R. Adiponectin actions in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 74. P. 11–18.
38. Ouchi N., Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor // *Clin. Chim. Acta.* 2007. Vol. 380. P. 24–30.
39. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2300–2309.
40. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 747–753.
41. McManus D.D., Lyass A., Ingelsson E. et al. Relations of Circulating Resistin and Adiponectin and Cardiac structure and Function: the Framingham Offspring study // *Obesity (Silver Spring).* 2012. Vol. 20, N 9. P. 1882–1886. doi:10.1038/oby.2011.32.
42. Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: The Framingham Offspring Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53, N 9. P. 754–762.
43. Beatty A.L., Zhang M.H., Ku I.A. et al. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: Data from the Heart and Soul Study // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 220. P. 587–592.
44. Elster S.K., Braunwald E., Wood H.F. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure // *Am. Heart J.* 1956. Vol. 51. P. 533–541.
45. Huang W.P., Yin W.H., Jen H.L. et al. C-reactive protein levels in chronic congestive heart failure // *Acta. Cardiol. Sin.* 2004. Vol. 20. P. 7–14.
46. McEntegart M.B., Awede B., Petrie M.C. et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 829–835.
47. Tengiz I., Turk U.O., Alioglu E. et al. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013. Vol. 13. P. 221–226.

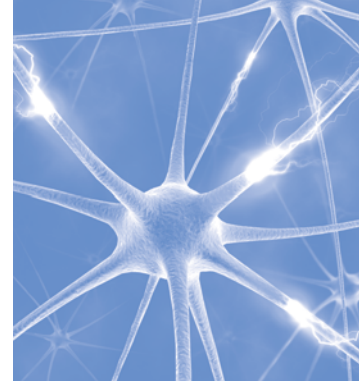
REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V. et al. National guidelines of Society for Heart Failure, Russian Cardiology Society and the Russian Scientific Medical Society of physicians on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaya nedostatochnost' [Cardiac Failure]*. 2013; Vol. 14, N 7 (81): 379–472. (in Russian)
2. Grace F.M., Buchan D., Kilgore L. et al. The obesity paradox – some methodological considerations and potential physiological mechanisms.

- J Sports Med Doping Stud. 2013; Vol. 3 (1): 1000e133. doi: 10.4172/2161-0673.1000e133.
3. WHO. Obesity and overweight. Informatsionnyy byulleten' [Inform. Bull.]. January 2015; 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (in Russian)
 4. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; Vol. 67: 968–77.
 5. O'Donnell C., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham heart study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; Vol. 61 (3): 299–310.
 6. Kenchaiah S., Pocock S.J., Wang D. et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: Insight from the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2007; Vol. 116: 627–36. doi: 10.1161/circulationaha.106.679779.
 7. Huang C.Y., Lee S.D. Possible pathophysiology of heart failure in obesity: Cardiac apoptosis. *BioMedicine*. 2012; Vol. 2: 36–40.
 8. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; Vol. 347 (5): 305–13.
 9. Bjorck L., Novak M., Schaufelberger M. et al. Body weight in midlife and long-term risk of developing heart failure – a 35-year follow-up of the primary prevention study in Gothenburg, Sweden. *BMC Cardiovasc Dis*. 2015; Vol. 15: 19. doi 10.1186/s12872-015-0008-2.
 10. Loehr L.R., Rosamond W.D., Poole C. et al. Association of multiple antropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Heart Fail*. 2009; Vol. 2: 18–24.
 11. Bahrami H., Bluemke D.A., Kronmal R. et al. Novel Metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2008; Vol. 51 (18): 1775–1783. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.048.
 12. Gastelurrutia P., Pascual-Figal D., Vazquez R. et al. Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure: Results from the MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC) Study. *Am Heart J*. 2011; Vol. 161 (1): 158–64.
 13. Gupta A., Braunwald E., McNulty S. et al. Obesity and the response to intensified diuretic treatment in decompensated heart failure: A DOSE trial substudy. *J Card Fail*. 2012; Vol. 18 (11): 837–44. doi:10.1016/j.cardfail.2012.09.005.
 14. Cenkerova K., Dubrava J., Pokorna V. et al. Prognostic importance of body mass index in heart failure with preserved ejection fraction at mid-term follow-up. *Cardiol Croat*. 2014; Vol. 9 (5–6): 229.
 15. Fleishmann E., Teal N., Dudley J. et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999; Vol. 55: 1560–7.
 16. McAuley P.A., Blair S.N. Obesity paradoxes. *J Sports Sci*. 2011; Vol. 29 (8): 773–82.
 17. Degoulet P., Legrain M., Reach I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis: Report of the Diaphane Collaborative Study. *Nephronology*. 1982; Vol. 31: 103–10.
 18. Greenberg J.A. The obesity paradox in the US population. *Am J Clin Nutr*. 2013; Vol. 97: 1195–200.
 19. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; Vol. 38 (3): 789–95.
 20. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; Vol. 358: 2148–59.
 21. Rivera M., Cortes R., Salvador A. et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2005; Vol. 7: 1168–70.
 22. McAuley P, Myers J., Abella J. et al. Body mass, fitness and survival in veteran patients: another obesity paradox? *Am J Med*. 2007; Vol. 120: 518–24.
 23. Cicoira M., Maggioni A.P., Latini R. et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail*. 2007; Vol. 9: 397–402.
 24. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008; Vol. 156 (1): 13–22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
 25. Zapatero A., Barba R., Gonzalez N. et al. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2012; Vol. 65 (5): 421–6.
 26. Cai C., Hua W., Ding L.G. et al. Association of body mass index with cardiac reverse remodeling and long-term outcomes in advanced heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Circ J*. 2014; Vol. 78: 2899–907.
 27. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. et al. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the «obesity paradox». *Mayo Clin Proc*. 2010; Vol. 85 (7): 605–8.
 28. Zuchinali P., Souza G.C., Alves F.D. et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013; Vol. 101 (5): 434–41. doi:10.5935/abc.20130185.
 29. Nagarajan V., Cauthen C.A., Starling R.C. et al. Prognosis of morbid obesity patients with advanced heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013; Vol. 19: 160–4.
 30. Clark A.L., Chyu J., Horwich T.B. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012; Vol. 110 (1): 77–82. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.050.
 31. Blum A., Sirchan R., Abu-Shkara F. et al. Abdominal circumference and recurrent hospitalizations may affect the clinical putcome of patients with acute heart failure. *Exp Clin Cardiol*. 2011; Vol. 16 (2): 40–3.
 32. Arena R., Myers J., Abella J. et al. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2009; Vol. 104 (8): 1116–21.
 33. Zamora E., Lupon J., Urrutia A. et al. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? *Rev Esp Cardiol*. 2007; Vol. 60 (11): 1127–34.
 34. Berezikova E.N., Pustovetova M.G., Shilov S.N. et al. Cytokine profile in patients with chronic heart failure. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]*. 2012; N 3: 57–60. (in Russian)
 35. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; Vol. 115 (5): 911–9.
 36. Berg A.H., Scherer P.A. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; Vol. 96: 939–49.
 37. Hopkins T.A., Ouchi N., Shibata R. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007; Vol. 74: 11–8.
 38. Ouchi N., Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007; Vol. 380: 24–30.
 39. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006; Vol. 27: 2300–9.

40. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005; Vol. 111: 747–53.
41. McManus D.D., Lyass A., Ingelsson E. et al. Relations of Circulating Resistin and Adiponectin and Cardiac structure and Function: the Framingham Offspring study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; Vol. 20 (9): 1882–6. doi:10.1038/oby.2011.32.
42. Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: The Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; Vol. 53 (9): 754–62.
43. Beatty A.L., Zhang M.H., Ku I.A. et al. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2012; Vol. 220: 587–92.
44. Elster S.K., Braunwald E., Wood H.F. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1956; Vol. 51: 533–41.
45. Huang W.P., Yin W.H., Jen H.L. et al. C-reactive protein levels in chronic congestive heart failure. *Acta Cardiol Sin*. 2004; Vol. 20: 7–14.
46. McEntegart M.B., Awede B., Petrie M.C. et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007; Vol. 28: 829–35.
47. Tengiz I., Turk U.O., Alioglu E. et al. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; Vol. 13: 221–6.

Сахарный диабет и гипотиреоз. Аспекты коморбидности



**И.И. Дубинина,
С.В. Берстнева**

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

В обзоре представлены современные данные исследований отечественных и зарубежных авторов по проблеме сочетанной эндокринной патологии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз. В большинстве публикаций отмечается, что гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический, оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия, течение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и способствует более раннему развитию и прогрессированию микро- и макроваскулярных осложнений.

Ключевые слова:
сахарный диабет,
первичный
гипотиреоз,
коморбидность

Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. Comorbidity aspects

I.I. Dubinina, S.V. Berstneva

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

The review presents modern data publications of domestic and foreign authors on the problem of combined endocrine pathology – diabetes mellitus and primary hypothyroidism. In most studies, it is noted that hypothyroidism, both overt and subclinical, has an additional negative impact on carbohydrate and lipid metabolism, endothelial function, flow of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus and contributes to early development of micro- and macrovascular complications.

Keywords:
diabetes
mellitus, primary
hypothyroidism,
comorbidity

Сахарный диабет (СД) – актуальная проблема современности в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости и развитием микро- и макроваскулярных осложнений. По прогнозам Международной диабетической ассоциации, к 2035 г. число больных СД в мире увеличится на 55% и достигнет 592 млн. Официальный показатель распространенности СД в Российской Федерации на 01.01.2015 – 4094 млн больных, что составляет 2,8% населения [1].

Наряду с СД заболевания щитовидной железы имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. По данным различных эпидемиологических исследований общая частота манифестного гипотиреоза варьирует от 0,8 до 10%, субклинического – от 1 до 15% [2], зависит от пола, возраста, выше у представителей белой расы [3]. По данным Фремингемского исследования, среди лиц старше 60 лет уровень тиреотропного гормона (ТТГ) >10 мкМЕ/мл обнаружен у женщин в 5,9% случаев, у мужчин – в 2,3% [4].

Эпидемиология

Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 6,9 до 35% [5, 6], субклинического – от 8,6 до 31,0% [7, 8]. В публикации Р. Уи (Калифорния) приведены следующие данные о частоте тиреоидной патологии: распространенность в общей популяции – 6,6%, у больных СД – 10,8%, в том числе: манифестный гипотиреоз – 36%, субклиниче-

ский гипотиреоз (СГ) – 51%, гипертиреоз – 13% [9]. В исследовании Р. Перрос наибольшая распространенность гипотиреоза выявлена у больных СД типа 1 женского пола, наименьшая – у мужчин с СД типа 2 [5].

Известна ассоциация СД типа 1 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома. Показано, что риск развития АИТ в 3,5 раза выше у GADA-позитивных пациентов. Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) обнаружены у 38% детей больных СД типа 1, у 8% выявлен гипотиреоз [10]. Показано, что у 25–30% беременных с СД типа 1 развивается послеродовой тиреоидит [11]. Некоторые клинические рекомендации предлагают всем пациентам с СД типа 1 проводить исследование уровня ТТГ и антител к щитовидной железе с последующим ежегодным определением ТТГ, особенно при повышении титра АТ-ТПО на предмет раннего выявления бессимптомных нарушений функции щитовидной железы.

Как и у пациентов с СД типа 1, так и при СД типа 2, распространенность первичного гипотиреоза выше у женщин: в исследовании L.A. Distiller гипотиреоз выявлен у 22,5% женщин и у 5,4% мужчин с СД типа 2, в среднем – 11,8%, причем выше у представителей белой расы [12].

Учитывая высокую распространенность данной сочетанной патологии, актуально изучение клинических, метаболических, иммунологических аспектов коморбидности, влияние гипотиреоза на формирование микро- и макроваскулярных осложнений СД.

Углеводный обмен, инсулинорезистентность

Влияние тиреоидных гормонов на углеводный обмен неоднозначно. С одной стороны, они стимулируют глюконеогенез в печени, оказывая прямое действие на транскрипцию генов, и не прямое – на центральный механизм через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты. С другой стороны, T_4 и T_3 стимулируют инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, воздействуя на компоненты клеточной мембраны и регулируя экспрессию генов, влияющих на транспорт глюкозы. В скелетных мышцах индукция транспортера GLUT-4 приводит к увеличению транспорта глюкозы в мышцы [13].

Содержание инсулина, С-пептида при сопутствующем гипотиреозе может быть нормальным, но чаще повышается, что связано с развитием инсулинорезистентности и повышением уровня свободных жирных кислот, с уменьшением активности ряда ферментов метаболизма глюкозы. Также было показано, что снижение экспрессии и активности дейодиназы типа 2 ассоциировано с инсулинорезистентностью [14].

У больных гипотиреозом и СД типа 1 отмечено увеличение эпизодов гипогликемии, связанное с уменьшением продукции глюкозы печенью, деградации инсулина и снижением потребности в инсулине [9], причем частота гипогликемий уменьшалась на фоне заместительной терапии левотироксинном [15].

Что касается СД типа 2, в большинстве исследований, как *in vitro*, так и *in vivo*, в том числе с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмп и расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА и Matsuda, показано снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани при дефиците тиреоидных гормонов, обусловленное инсулинорезистентностью [16–21], но это подтверждается не всеми авторами [22]. Установлена отрицательная корреляция св. T_4 с уровнем инсулина и НОМА-IR [23]. Однако не во всех исследованиях выявлена корреляционная зависимость показателей углеводного обмена и параметров тиреоидного гормонального спектра [8], что требует дальнейшего изучения.

Метаболический синдром

Компоненты метаболического синдрома (МС), такие как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность, часто бывают и при гипотиреозе. Показано, что МС и абдоминальное ожирение чаще встречаются у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом. У лиц с метаболическим синдромом отмечен более высокий уровень ТТГ, в литературе приводятся данные о более частом развитии у них субклинического гипотиреоза [24]. Некоторые авторы считают субклинический гипотиреоз фактором риска МС [25].

Дислипидемия

Как известно, дислипидемия считается ведущим фактором развития атеросклероза и формирования диабетических макроангиопатий, а также одним из наиболее важ-

ных прогностических маркеров кардиоваскулярного риска у больных СД типа 2 [26]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что дислипидемия играет ключевую роль и в патогенезе микрососудистых осложнений: персистирующая гиперлипидемия стимулирует оксидативный стресс в тканях сетчатки, периферической нервной системе и в почках, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, эндотелиальной дисфункции [27]. Для пациентов с гипотиреозом в эпидемиологических и патологоанатомических исследованиях подтвержден повышенный риск развития атеросклероза, что может быть объяснено наличием атерогенной дислипидемии [3, 28]. По данным большинства исследователей, наблюдается повышение концентрации общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП [29], что объясняется уменьшением скорости распада липидов вследствие снижения активности липопротеидлипазы и ухудшением экскреции атерогенных фракций липидов с желчью [30]. Установлена положительная корреляция уровня ТТГ с концентрацией общего холестерина, триглицеридов, св. T_4 – с ХС ЛПВП [23]. В исследовании А.М. Капуа и соавт. выявлена ассоциация гипертиреотропинемии ($>5,5$ мкМЕ/мл) с гиперхолестеролемией, а ТТГ $<0,35$ мкМЕ/мл – со сниженным уровнем холестерина [3]. Однако существует мнение, что более выраженные атеросклеротические изменения обнаруживаются у больных гипотиреозом только при сопутствующей АГ, и в этом случае гипотиреоз рассматривается как фактор риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [30].

Артериальная гипертензия

АГ является одним из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10–30% у больных СД типа 1 и 60–80% при СД типа 2 [31]. Вопреки традиционным представлениям о том, что гипотиреоз сопровождается артериальной гипотензией, в 1990-х гг. P. Landerson впервые указал, что АГ при первичном гипотиреозе – распространенное явление и диагностируется у 15–28% больных. В настоящее время известно, что АГ при первичном гипотиреозе встречается в 23–67% случаев и носит преимущественно диастолический характер, что связано в основном с повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (мукоидный отек, снижение эластичности сосудистой стенки), задержкой натрия и воды за счет избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, снижением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и натрийуретического пептида, уменьшением прямого вазодилатирующего эффекта T_3 при недостатке тиреоидных гормонов. Большинство авторов отмечен низкорениновый характер АГ при гипотиреозе [30].

Эндотелиальная дисфункция

В последние годы в патогенезе развития поражения сердечно-сосудистой системы доминирующее место отво-

дят эндотелиальной дисфункции. В настоящее время эндотелиальные клетки сосудов рассматриваются не только как барьерный, но и как мощный эндокринный орган, продуцирующий различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и анти-тромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и др. Показана роль дисфункции эндотелия (ДЭ) как патогенетического механизма и фактора риска развития атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. ДЭ играет ключевую роль и в патогенезе сосудистых осложнений СД. Метаболические нарушения – гипергликемия, инсулинорезистентность, увеличение свободных жирных кислот, оксидативный стресс, вызывают молекулярные изменения, приводящие к ДЭ и прогрессированию атеросклероза [27].

В настоящее время получены данные о нарушении функции эндотелия и на фоне гипотиреоза. Так, согласно публикации J. Lekakis и соавт. [32], отмечено снижение ЭЗВД плечевой артерии не только у пациентов с ТТГ >10 мкМЕ/мл и от 4 до 10 мкМЕ/мл, но и с так называемым высоконормальным ТТГ (2,01–4,0 мкМЕ/мл) по сравнению с контрольной группой (0,4–2,0 мкМЕ/мл). Уровень ТТГ отрицательно коррелировал с параметром ЭЗВД. Обнаружены статистически значимо более высокие концентрации эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена 1 (РАИ-1) у пациентов с манифестным и СГ и положительная динамика данных показателей на фоне заместительной терапии левотироксином [28].

В исследовании K. Obuobie и соавт. [33] у пациентов с гипотиреозом и ТТГ >10 мкМЕ/мл выявлено увеличение жесткости артерий, что может быть связано с различными механизмами: нарушением эндотелиальной функции, гиперхолестеринемией, гипергомоцистеинемией. В другом исследовании выявлено повышение жесткости магистральных артерий при манифестном и субклиническом гипотиреозе (СГ) и положительное влияние заместительной терапии левотироксином на скорость пульсовой волны у пациенток с СГ. При этом наличие гипотиреоза увеличивало шанс повышения жесткости артерий почти в 3,5 раза после введения поправок на уровень артериального давления (АД) и возраст [34].

В исследовании С.Г. Касаткиной изучена динамика показателей ДЭ-растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVSAM-1) и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) у больных СД типа 2 на фоне естественного течения СГ и заместительной терапии. В группе больных, получавших левотироксин в течение 1 года, уровень sVSAM-1 и КИМ достоверно уменьшились по сравнению с группой динамического наблюдения [35].

Микро- и макроангиопатии

Ухудшение показателей липидного спектра способствует прогрессированию макрососудистых осложнений СД. Кроме того, в качестве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с первичным гипотиреозом, могут

выступать диастолическая гипертензия вследствие увеличения ОПСС, увеличение жесткости стенок артерий, нарушения гемостаза и увеличение уровня С-реактивного белка [28]. В проведенном метаанализе было выявлено увеличение риска развития ИБС и смертности у лиц с СГ, при этом различий по риску между разными возрастными группами не получено [36]. Интересным представляется вопрос о влиянии гипотиреоза на формирование микрососудистых осложнений СД.

Диабетическая ретинопатия

Выявлено увеличение частоты диабетической ретинопатии (ДР) у больных СД типа 2 в группе пациентов с СГ [37], причем обнаружена зависимость тяжести ДР от уровня ТТГ [38]. В эксперименте гипотиреоз индуцировал неоваскуляризацию сетчатки [39]. Авторы рекомендуют проводить скрининг СГ – определение ТТГ всем больным СД с диабетической ретинопатией [38].

Диабетическая нефропатия

Известно, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменению функции почек: снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, нарушению концентрационной функции, уменьшению экскреции мочевой кислоты. При гипотиреозе повышается ОПСС, в результате этого снижаются ренальный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [40]. Высказывается мнение, что функциональное состояние почек ухудшается вторично из-за гемодинамических нарушений при гипотиреозе: отрицательного инотропного эффекта, уменьшения объема циркулирующей крови, повышения ОПСС, почечной вазоконстрикции [41]. Гистологически при манифестном гипотиреозе выявляются утолщение базальной мембраны клубочков и канальцев, расширение мезангиального матрикса, включения эпителиальных и интерстициальных клеток. При гипотиреозе, индуцированном АИТ, выявлено повышение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8), что позволяет предположить возможную роль воспаления в формировании патологии почек при данной патологии [42]. В литературе высказывается мнение о более раннем появлении протеинурии и микроальбуминурии (МАУ) у больных с сочетанной патологией – СД и гипотиреоз. В работе R. Gilles и соавт. пациенты с СД и протеинурией имели более высокие показатели ТТГ [43]. Исследование R. Srinidhi, целью которого было определение связи между тиреоидным статусом и уровнем HbA_{1c}, креатинина и МАУ у пациентов с СД типа 2 и диабетической нефропатией, выявило достоверно более высокие уровни ТТГ в группе больных с диабетической нефропатией (4,3±1,6 мкМЕ/мл), а также статистически значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем Т₃ и МАУ. Положительная корреляция между показателем ТТГ и HbA_{1c}, креатинином и МАУ также обнаружена, но данные были недостоверны [44].

В ряде публикаций отмечено увеличение частоты диабетической нефропатии при наличии сопутствующего ма-

нифестного и субклинического гипотиреоза, предложено проведение скрининга функции щитовидной железы у всех больных СД с диабетической нефропатией. Так, в исследовании J.A. Charnow частота диабетической нефропатии была значительно выше у больных СГ по сравнению с эутиреоидной группой (16,7 и 6,1% соответственно) [45]. Кроме того, было показано, что компенсация гипотиреоза приводит к улучшению функции почек у больных СД. При обследовании детей с компенсированным врожденным гипотиреозом (на фоне адекватной терапии препаратами левотироксина) не отмечено достоверных различий в уровне СКФ по сравнению со здоровыми детьми того же возраста и массы тела [46].

Диабетическая невропатия

Наиболее частое осложнение СД – дистальная невропатия (ДН). Частота выявления ДН у больных СД колеблется от 10 до 90%, в зависимости от применяемых методов исследования, распространенность в европейской популяции составляет около 50% [47]. По данным электрофизиологического исследования, ДН выявляется у 50–70% больных первичным гипотиреозом, проявляется легкими или умеренными сенсорными и сенсомоторными нарушениями в дистальных отделах конечностей, часто остается субклинической. При электронейромиографическом исследовании регистрируются снижение амплитуды и замедление скорости по чувствительным и двигательным нервам. Возникновение данного синдрома при гипотиреозе связывают с компрессией нервов в результате муцинозной инфильтрации, а также нарушением окислительных процессов, вызванном дефицитом тиреоидных гормонов. Вследствие метаболических нарушений в первую очередь страдают шванновские клетки, это приводит к сегментарной демиелинизации. Показано, что дистальная невропатия при комбинированной патологии – СД и первичный гипотиреоз имеют более выраженные клинические и инструментальные проявления, чем в группах с изолированным течением

СД и гипотиреоза. Выявлена положительная корреляционная зависимость клинических проявлений ДН от ее длительности, показателей углеводного обмена и уровня ТТГ [48].

Однако не во всех исследованиях обнаружена ассоциация манифестного и субклинического гипотиреоза с развитием микроваскулярных осложнений (диабетической ретинопатии и нефропатии), а также невропатии [49].

Качество жизни

Гипотиреоз служит дополнительным фактором ухудшения качества жизни (КЖ) у больных СД. При оценке параметров КЖ с помощью опросника SF-36 у больных с сочетанной патологией отмечено ухудшение показателей по шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, социальное функционирование и жизнеспособность. Компенсация гипотиреоза под влиянием заместительной гормональной терапии левотироксином способствует улучшению большинства показателей [48].

Интересным представляется вопрос о влиянии СД на щитовидную железу. В ряде исследований отмечен пролиферативный эффект инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, приводящий к увеличению объема щитовидной железы и формированию узлового зоба [50].

Таким образом, в настоящее время актуален вопрос изучения аспектов коморбидности СД и первичного гипотиреоза, с учетом высокой распространенности данной сочетанной патологии. В большинстве исследований отечественных и зарубежных авторов отмечается, что гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический, оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия, течение АГ у больных СД и способствует более раннему развитию микро- и макроваскулярных осложнений. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной научной проблемы и оптимизации лечения пациентов с полиэндокринной патологией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубинина Инесса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Берстнева Светлана Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. № 3. С. 5–22.

2. Bensenor I.M., Olmos R.D., Lotufo P.A. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 97–111.

3. Kanaya A.M., Harris F., Volpato S., Perez-Stable E.J. et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162, N 7. P. 773.
4. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145, N 8. P. 1386–1388.
5. Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G. et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening // *Diabet. Med.* 1995. Vol. 12. P. 622–627.
6. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 1181–1185.
7. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Clin. Endocrinol.* 2005. Vol. 62, N 4. P. 480–486.
8. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N. et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus // *Biomed. Res.* 2012. Vol. 23, N 2. P. 170–172.
9. Wu P. Thyroid disease and diabetes // *Clin. Diabetes.* 2000. Vol. 18, N 1. P. 1–4.
10. Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis // *Pediatr. Diabetes.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 31–33.
11. Okosieme O.E., Marx H., Lazarus J.H. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum // *Expert Opin. Pharmacother.* 2008. Vol. 13, N 9. P. 2281–2293.
12. Distiller L.A., Polakow E.S., Joffe B.I. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy // *Diabet. Med.* 2014. Vol. 31, N 2. P. 172–175.
13. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2010. Vol. 10, N 4. P. 172–177.
14. Dora J.M., Machado W.E., Rheinheimer J. et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 163, N 3. P. 427–434.
15. Leong K. S., Wallymahmed M., Wilding J., MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes // *Postgrad. Med. J.* 1999. Vol. 75, N 886. P. 467–470.
16. Brenta G., Celi F.S., Pisarev M. et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. P. 665–669.
17. Cettour-Rose P., Theander-Carrillo C., Asensio C. et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48, N 4. P. 624–663.
18. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, N 12. P. 4930–4937.
19. Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160, N 5. P. 785–790.
20. Rochon C., Tauveron I., Dejax C. et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism // *Clin. Sci.* 2003. Vol. 104, N 1. P. 7–15.
21. Stanicka S., Vondra K., Pelikanova T. et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. Vol. 43. P. 715–720.
22. Owecki M., Nikisch E., Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients // *Acta Clin. Belg.* 2006. Vol. 61. P. 69–73.
23. Garduno-Garcia JdeJ., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G. et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 163, N 2. P. 273–278.
24. Uzunlulu M., Yorulmaz E., Oguz A. Prevalance of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome // *Endocr. J.* 2007. Vol. 54. P. 71–76.
25. Lai Y., Wang J., Jiang F. et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome // *Endocr. J.* 2011. Vol. 58, N 1. P. 23–30.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М. : МИА, 2011. С. 107–113.
27. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 429–435.
28. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе // *Клин. и Экспер. тиреоидология.* 2009. № 1. С. 26–29.
29. Петунина Н.А., Альшулер Н.Э. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013. № 2. С. 27–31.
30. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабириева Е.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Метод. пособие для врачей. М., 2003. С. 39–41.
31. Hypertension in Diabetes Study Group. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients // *Hypertension.* 1993. Vol. 11. P. 319–325.
32. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Piringos G. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values // *Thyroid.* 1997. Vol. 7, N 3. P. 411–414.
33. Obuobie K., Smith J. Evans L.M., Davies J.S. et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 4662–4666.
34. Рябцева О.Ю., Бланкова З.Н., Орлова Я.А., Чазова Т.Е., Агеев Ф.Т. Влияние заместительной терапии левотироксином на состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией // *Рос. мед. журн.* 2014. № 1. С. 47–53.
35. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений // *Тер. арх.* 2012. № 11. С. 47–50.
36. Rodondi N., den Elzen W.P.J., Bauer D.C. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA.* 2010. Vol. 304, N 12. P. 1365–1374.
37. Kim B., Kim C., Jung C. et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes // *Endocr. J.* 2012. Vol. 12. P. 1065–1070.
38. Khodeir, S.A., Raouf Y.M., Farouk G., Allam W.A. A Study on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients // *J. Am. Sci.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 525–530.

39. Mookadam M., Leske D.A., Fautsch M.P., Lanier W.L. et al. The anti-thyroid drug metimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. Vol. 45. P. 4145–4150.

40. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 164. P. 101–105.

41. Diekman M. J., Harms M.P., Endert E. et al. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 144. P. 339–343.

42. Орлова М.М., Родионова Т.И. Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом // *Сарат. науч.-мед. журн.* 2012. № 2 С. 333–338.

43. Gilles R., Hejjer D., Ross A.H., Sweep E.S. et al. Thyroid function in patient with proteinuria // *Neth. J. Med.* 2008. Vol. 66, N 11. P. 483–485.

44. Srinidhi R., Ashok K.J., Prajna K., Shobith K.S. et al. Thyroid function in type 2 diabetes mellitus and in diabetic nephropathy // *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. Vol. 7, N 8. P. 1583–1685.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]*. 2015; 3: 5–22. (in Russian)

2. Bensenor I.M., Olmos R.D., Lotufo P.A. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012; Vol. 7: 97–111.

3. Kanaya A.M., Harris F., Volpato S., Perez-Stable E.J., et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med.* 2002; Vol. 162 (7): 773.

4. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med.* 1985; Vol. 145 (8): 1386–8.

5. Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G., et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.* 1995; Vol. 12: 622–7.

6. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; Vol. 26: 1181–5.

7. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol.* 2005; Vol. 62 (4): 480–6.

8. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N., et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res.* 2012; Vol. 23 (2): 170–2.

9. Wu P. Thyroid disease and diabetes. *Clin Diabetes.* 2000; Vol. 18 (1): 1–4.

10. Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes.* 2011; Vol. 12 (1): 31–3.

11. Okosieme O.E., Marx H., Lazarus J.H. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; Vol. 13 (9): 2281–93.

45. Charnow J.A. Diabetic nephropathy linked to hypothyroidism // *News in Brief.* 2014. Aug 11. Issue of Renal Urology News.

46. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism // *J. Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2012. Vol. 4, N 4. P. 193–198.

47. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р.Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии // *Рус. мед. журн.* 2005. № 6. С. 339–343.

48. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карапыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляция углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // *Рос. мед.-биол. вестн.* 2011. № 4. С. 1–4.

49. Gao F., Poulle N.P., Zafar M.I., Shafgat R.A. Association among subclinical hypothyroidism, TSH level and microvascular complication in Type 2 diabetic patient // *IOSR-JDMS (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*. 2014. Vol. 13, N 3. P. 1–6.

50. Gursoy A., Kut A., Anil C., Nar A., Tutuncu N.B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161, N 4. P. 599–605.

12. Distiller L.A., Polakow E.S., Joffe B.I. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med.* 2014; Vol. 31 (2): 172–5.

13. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010; Vol. 10 (4): 172–7.

14. Dora J.M., Machado W.E., Rheinheimer J., et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010; Vol. 163 (3): 427–34.

15. Leong K.S., Wallymahmed M., Wilding J., MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J.* 1999; Vol. 75 (886): 467–70.

16. Brenta G., Celi F.S., Pisarev M., et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid.* 2009; Vol. 19: 665–9.

17. Cettour-Rose P., Theander-Carrillo C., Asensio C., et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia.* 2005; Vol. 48 (4): 624–63.

18. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; Vol. 91 (12): 4930–7.

19. Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A., et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009; Vol. 160 (5): 785–90.

20. Rochon C., Tauveron I., Dejax C., et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci.* 2003; Vol. 104 (1): 7–15.

21. Stanicka S., Vondra K., Pelikanova T., et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2005; Vol. 43: 715–20.

22. Owecki M., Nikisch E., Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg.* 2006; Vol. 61: 69–73.

23. Garduno-Garcia Jde J., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G., et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010; Vol. 163 (2): 273–8.
24. Uzunlulu M., Yorulmaz E., Oguz A. Prevalance of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J.* 2007; Vol. 54: 71–6.
25. Lai Y., Wang J., Jiang F., et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J.* 2011; Vol. 58 (1): 23–30.
26. Shestakova M.V. Diabetes. Acute and chronic complications. Moscow : Medical Information Agency, 2011: 107–13. (in Russian)
27. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Moscow : GEOTAR-Media, 2013: 429–35. (in Russian)
28. Samitin V.V., Rodionova T.I. Endothelium-related Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and Experimental Thyroidologists]*. 2009; 1: 26–9. (in Russian)
29. Petunina N.A., Al'tshuler N.E. A comparative analysis of the adiponectin, leptin, resistin concentration, rates of lipids metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Views, Education]*. 2013; 2: 27–31. (in Russian)
30. Troshina E.A., Aleksandrova G.F., Abdulkhabirova E.M., Mazurina N.V. Hypothyroidism syndrome in the practice of an internist. *Methodological manual for doctors.* Moscow, 2003: 39–41. (in Russian)
31. Hypertension in Diabetes Study Group. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *Hypertension.* 1993; Vol. 11: 319–25.
32. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Pireringos G., et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; Vol. 7 (3): 411–4.
33. Obuobie K., Smith J. Evans L.M., Davies J.S., et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; Vol. 87: 4662–6.
34. Ryabtseva O.Yu., Blankova Z.N., Orlova Ya.A., Chazova T.E., Ageev F.T. The effect of substitutive therapy with levothyroxine on condition of vascular wall in women with hypothyroidism and arterial hypertension in period of menopause. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal [Medical Journal of the Russian Federation]*. 2014; 1: 47–53. (in Russian)
35. Kasatkina S.G., Panova T.N. Effect of substitution treatment of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes risk markers for cardiovascular complications. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archives]*. 2012; 11: 47–50. (in Russian)
36. Rodondi N., den Elzen W.P.J., Bauer D.C. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010; Vol. 304 (12): 1365–74.
37. Kim B., Kim C., Jung C., et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2012; Vol. 12: 1065–70.
38. Khodeir, S.A., Raouf Y.M., Farouk G., Allam W.A. A Study on the relationship between subclinical hypothyroidism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Am Sci.* 2012; Vol. 8 (1): 525–30.
39. Mookadam M., Leske D.A., Fautsch M.P., Lanier W.L., et al. The anti-thyroid drug metimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2004; Vol. 45: 4145–50.
40. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011; Vol. 164: 101–5.
41. Diekman M. J., Harms M.P., Endert E., et al. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 2002; Vol. 144: 339–43.
42. Orlova M.M., Rodionova T.I. Renal function in patients with the manifest hypothyroidism. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2012; 2: 333–8. (in Russian)
43. Gilles R., Hejier D., Ross A.H., Sweep E.S., et al. Thyroid function in patient with proteinuria. *Neth J Med.* 2008; Vol. 66 (11): 483–5.
44. Srinidhi R., Ashok K.J., Prajna K., Shobith K.S., et al. Thyroid function in type 2 diabetes mellitus and in diabetic nephropathy. *J Clin Diagn Res.* 2013; Vol. 7 (8): 1583–685.
45. Charnow J.A. Diabetic nephropathy linked to hypothyroidism. *News in Brief.* 2014. Aug 11. Issue of Renal Urology News.
46. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism. *J Clin Pediatr Endocrinol.* 2012; Vol. 4 (4): 193–8.
47. Ametov A.S., Stokov I.A., Samigullin R.R. Antioxidant therapy of diabetic polyneuropathy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2005; 6: 339–43. (in Russian)
48. Dubinina I.I., Uryas'ev O.M., Karapysh T.V. Evaluation of quality of life and correlation carbohydrate metabolism, hormonal spectrum of patients with diabetes type 2 primary hypothyroidism, complicated distal neuropathy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011; 4: 1–4. (in Russian)
49. Gao F., Poulle N.P., Zafar M.I., Shafgat R.A. Assotiation among subclinical hypothyroidism, TSH level and microvascular complication in Type 2 diabetic patient // *IOSR-JDMS (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*. 2014. Vol. 13, N 3. P. 1–6.
50. Gursoy A., Kut A., Anil C., Nar A., Tutuncu N.B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161, N 4. P. 599–605.

Пренилирование белков в β -клетках островков Лангерганса в норме и при сахарном диабете: решение задач



А. Ковлуру^{1, 2},
Р.А. Ковлуру³

¹ Медицинский центр им. Дж.Д. Дингелла, Детройт, США

² Колледж медицинских наук и фармации им. Е. Апплебаума, Университет Уэйна, Детройт, Мичиган, США

³ Институт глазных болезней им. Кресге, Университет Уэйна, Детройт, США

В посттрансляционное пренилирование входят включение в 15-(фарнезил) или 20-(геранилгеранил) производных углерода мевалоновой кислоты и образование высокоустойчивых С-концевых цистеинов белков. Фарнезилтрансфераза (ФТрансфераза) и геранилгеранилтрансфераза (ГТТрансфераза) присоединяют группы фарнезил и геранилгеранил соответственно. По крайней мере 300 белков пренилируются в геноме человека; большинство из них участвуют в таких клеточных процессах, как рост, дифференцировка, функционирование цитоскелета, а также в везикулярном транспорте. С функциональной точки зрения изопренилирование необходимо для направленного взаимодействия модифицированных белков с соответствующими клеточными компартментами для регуляции эффекторных белков. В ходе фармакологических и молекулярно-биологических исследований были получены доказательства ключевой роли данного сигнального пути в поддержании физиологического уровня секреции инсулина как у грызунов, так и в клетках островков Лангерганса человека. Последние данные показывают, что ингибирование пренилирования приводит к неправильному присоединению непренилированных белков, но они остаются в активной (ГФ-связанной) форме. После достижения устойчивой активации G-белков у мышей с отсутствовавшей ГТТрансферазой было выдвинуто предположение об альтернативных механизмах активации непренилированных G-белков. Эти данные натолкнули ученых на вопрос о том, могут ли неправильно расположенные, непренилированные и функционально активные G-белки опосредовать развитие клеточной патологии. Ведь известно, что аномальное пренилирование белков приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В данном обзоре представлены доказательства влияния процесса пренилирования на функцию островков Лангерганса и риск развития нарушения сигнальных путей β -клеток при сахарном диабете. В данной работе также были выявлены критические пробелы в знаниях, которые необходимо восполнить для дальнейшего развития терапии в целях восстановления путей передачи сигнала в β -клетках в испытываемых моделях с нарушением синтеза инсулина, метаболическим стрессом и сахарным диабетом.

Ключевые слова:
пренилирование, G-белки, β -клетки островков Лангерганса, синтез инсулина, сахарный диабет

Biochem Pharmacol. 2015; Vol. 98 (3): 363–70.

doi: 10.1016/j.bcp.2015.07.004.

Protein prenylation in islet β -cell function in health and diabetes: putting the pieces of the puzzle together

A. Kowluru^{1, 2}, R.A. Kowluru³

¹ J.D. Dingell VA Medical Center, Detroit, United States

² Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, United States

³ Kresge Eye Institute, Wayne State University, Detroit, United States

Keywords:
prenylation,
G proteins, Islet
 β -cell, insulin
secretion, diabetes

Post-translational prenylation involves incorporation of 15-(farnesyl) or 20-(geranylgeranyl) carbon derivatives of mevalonic acid into highly conserved C-terminal cysteines of proteins. The farnesyl transferase (FTase) and the geranylgeranyl transferase (GGTase) mediate incorporation of farnesyl and geranylgeranyl groups, respectively. At least 300 proteins are prenylated in the human genome; the majority of these are implicated in cellular processes including growth, differentiation, cytoskeletal function and vesicle trafficking. From a functional standpoint, isoprenylation is requisite for targeting of modified proteins to relevant cellular compartments for regulation of effector proteins. Pharmacological and molecular biological studies have provided compelling evidence for key roles of this signaling pathway in physiological insulin secretion in normal rodent and human islets. Recent evidence indicates that inhibition of prenylation results in mislocalization of un-prenylated proteins, and surprisingly, they remain in active (GTP-bound) conformation. Sustained activation of G proteins has been reported in mice lacking GGTase, suggesting alternate mechanisms for the activation of non-prenylated G proteins. These findings further raise an interesting question if mislocalized, non-prenylated and functionally active G proteins cause cellular pathology since aberrant protein prenylation has been implicated in the onset of cardiovascular disease and diabetes. Herein, we overview the existing evidence to implicate prenylation in islet function and potential defects in this signaling pathways in the diabetic β -cell. We will also identify critical knowledge gaps that need to be addressed for the development of therapeutics to halt defects in these signaling steps in β -cells in models of impaired insulin secretion, metabolic stress and diabetes.

Сокращения

ERK1/2 – внеклеточная сигнал-связанная киназа 1/2
Фпф – фарнезилпирофосфат
ФТрансфераза – фарнезилтрансфераза
ФТрансфераза/ГТТрансфераза- α – общая α -субъединица ФТрансферазы и ГТТрансфераза
ИФТрансферазы – ингибитор фарнезил трансферазы
ГГпф – геранилгеранил пирофосфат
ГТТрансфераза-I – геранилгеранил трансфераза-I
ГТТрансфераза-II – геранилгеранил трансфераза-II
GGT-I – ингибитор геранилгеранил трансферазы
ГССИ – глюкозостимулированный синтез инсулина
ГТФ – гуанозинтрифосфат; G-белки, ГТФ-связывающие белки

ИЦМТ – изопренилцистеинметил трансфераза
МВК – мевалоновая кислота
Nox2 – фагоцитоподобные NADPH-оксидаза
Ptx – токсин возбудителя коклюша
Rac1, Ras – связанный ботулинотоксин C3 субстрата-1
Rce1, Ras – превращающий фермент 1
REP-1 – Rab-сопровождающий белок 1
RGGT – Rab ГТТрансфераза (также относится к ГТТрансферазе II)
АФК – активные формы кислорода
VSMC – гладкомышечные клетки сосудов
ZDF-крысы – крысы линии Цукер с ожирением и сахарным диабетом

Установлено, что глюкозостимулированный синтез инсулина (ГССИ) опосредуется в основном через генерирование растворимых вторичных мессенджеров, включая циклические нуклеотиды, адениновые нуклеотиды и продукты гидролиза фосфолипаз (A2, C и D). Однако точные молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе ГССИ, остаются до конца неясными [1–4]. Известно, что после поступления в β -клетки (способствует глюкоза – белок-переносчик, Glut-2) глюкоза метаболизируется путем гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, что приводит к увеличению внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ, приводящего к закрытию АТФ-чувствительных K^+ -каналов плазматической мембраны и завершению деполаризации мембраны. Это облегчает приток внеклеточного кальция через кальциевые каналы за счет разницы потенциалов. Увеличение внутриклеточного кальция, как было показано, играет существенную роль в транспорте секреторных гранул с инсулином через плазматическую мембрану для синтеза и секреции инсулина в кровотоки путем экзоцитоза [1–4].

Помимо регуляции ГССИ нуклеотидами аденина последние данные указывают на влияние нуклеотидов гуанина (например, ГТФ) на синтез инсулина в норме. Так, Мец и и соавт. показали пермиссивную роль ГТФ в ГССИ, используя селективные ингибиторы ГТФ при биосинтезе (микофеноловая кислота) [5]. Хотя точные механизмы, лежащие в основе ГТФ-опосредованной ГССИ, остаются неясными, экспериментальные данные, полученные в нескольких лабораториях, показывают, что это может быть связано с активацией одной (или более) ГТФ-связывающих белков (G-белков; [6, 7]). В панкреатических островках β -клеток были выделены две основные группы G-белков. Первая группа – гетеротримерные G-белки, состоящая из $\alpha\beta\gamma$ -субъединиц; этот класс G-белков играет важную роль в присоединении к различным рецепторам внутриклеточных эффекторов, в том числе аденилатциклазы s, фосфодиэстеразы и фосфолипаз. Вторая группа G-белков с низким молекулярным весом – мономерные G-белки, которые участвуют в сортировке и транспорте белков в субклеточные струк-

туры. Эти белки также участвуют в транспорте секреторных везикул к плазматической мембране для синтеза и высвобождения их содержимого в кровотоки [6, 7].

Посттрансляционная модификация G-белков

Много данных указывает на то, что большинство G-белков с низкой молекулярной массой (например, Cdc42, Rac1, Rap1 и Ras) являются γ -субъединицами тримерных G-белков, и ядерные ламины (ламины А и В) подвергаются целому ряду посттрансляционных модификаций С-концевых групп цистеина (далее – СААХ) (рис. 1а). Таким образом, происходит контроль транспорта модифицированных белков в соответствующие клеточные структуры (плазматическую мембрану, гранулы инсулина, митохондрии, ядро) для обеспечения оптимального взаимодействия с соответствующими эффекторными белками и регуляции функций клеток [7–12]. Первым из четырех этапов модификации (см. рис. 1а) является присоединение к мевалоновой кис-

лоте (МВК) производного 15-углеродного (фарнезила) или 20-углеродного (геранилгеранил) изопrenoидных (прениловых) групп к С-концевой группе цистеина молекулы G-белка. Эти реакции опосредованы либо фарнезилтрансферазой (ФТрансферазой), либо геранилгеранилтрансферазой (ГГТрансферазой; так называемыми прениловыми трансферазами; см. ниже). Вторым этапом, следующим за пренилированием, является протеолитическое отсоединение С-концевых аминокислот (-ААХ) со стороны пренилированного цистеина; эта реакция катализируется *ras*-превращающим ферментом 1 (*Rce1*), микросомальной протеазой, которая высвобождает анион карбоксилата из пренилированного цистеина. Затем идет реакция метилирования, которая катализируется изопренилцистеинметилтрансферазой (ИЦМТ) в присутствии S-аденозинметионина (SAM), который является донатором метильной группы (см. рис. 1а). На рис. 1а не показан дополнительный этап модификации, который заключается в присоединении длинноцепочечных жирных кислот, как правило, пальмитата, на остаток цистеина, который находится до изопре-

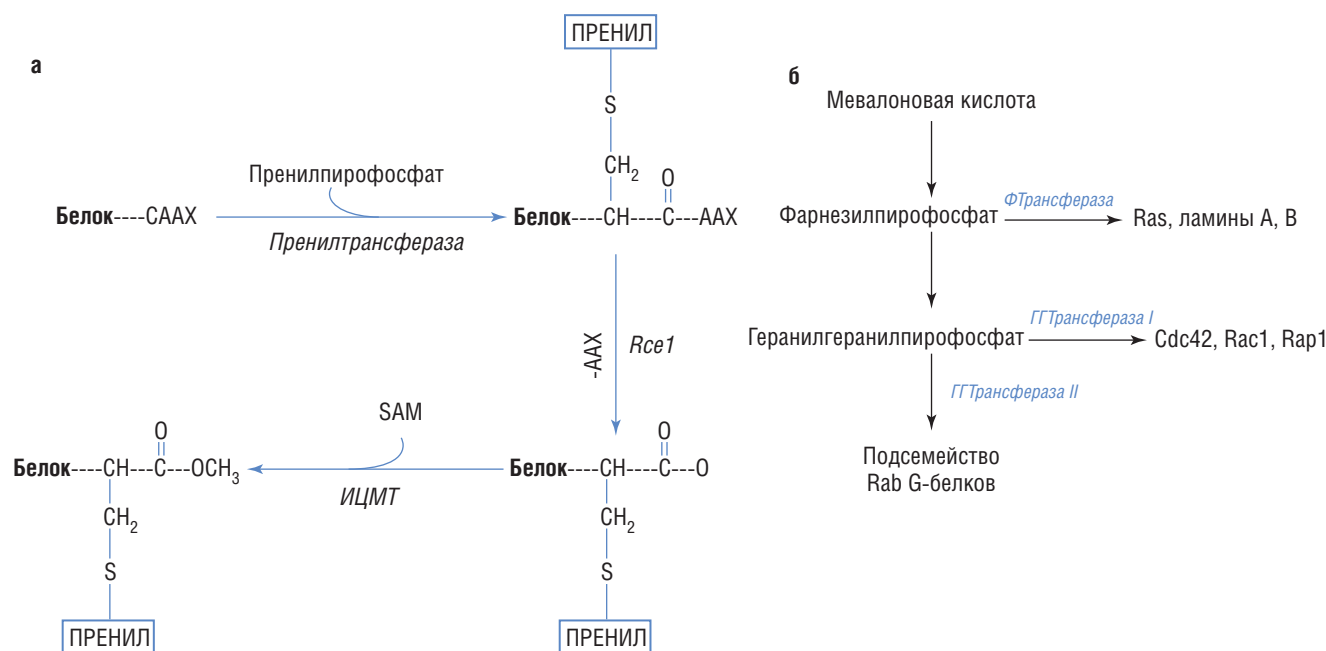


Рис. 1. (а) Схема посттрансляционного пренилирования G-белков. Первый из 4 этапов модификации – присоединение 15-(фарнезила) или 20-(геранилгеранила) углеродного остатка МВК к СООН-концевой группе цистеина (далее – СААХ) посредством тиоэфирных связей. Эти реакции опосредованы либо ФТрансферазой, либо ГГТрансферазой, которые относятся к прениловым трансферазам. Затем 3 аминокислоты после пренилирования цистеина (ААХ) отсоединяются с помощью протеазы (*Rce1*) микросомального происхождения, тем самым воздействуя на анион карбоксилата. В последующем происходит метилирование с помощью карбоксильной метилтрансферазы (ИЦМТ), которая переносит метильную группу на группу карбоксилат, используя S-аденозилметионин (SAM) в качестве донатора метильной группы. Как показано, карбоксильное метилирование специфических G-белков (например, Cdc42) повышает их гидрофобность и транслокацию к фракции мембраны. В дополнение было также показано, что некоторые G-белки (например, H-Ras) подвергаются пальмитоилированию цистеиновой группы выше уровня пренилированного цистеина. Считается, что пальмитоилирование обеспечивает прочную связь модифицированных белков с клеточной мембраной для обеспечения оптимального взаимодействия с соответствующими эффекторными белками. (б) Схема пренилирования белка. МВК является предшественником биосинтеза Фпф и Гпф. ФТрансфераза фарнезилирует ядерные ламины (А и В), Ras и γ -субъединицы тримерных G-белков. ГГТрансфераза I геранилгеранилирует такие G-белки, как Cdc42, Rac1 и Rap1. ГГТрансфераза II облегчает пренилирование подсемейства Rab G-белков. Последние исследования показали, что эти ферменты в β -клетках островков участвуют в обеспечении различных клеточных функций, включая везикулярный транспорт, цитоскелетное ремоделирование, пролиферацию и синтез инсулина (дополнительные разъяснения – в тексте)

нированного цистеина. Этот этап пальмитоилирования катализируется пальмитоилтрансферазой и заключается в придании модифицированной молекуле G-белка большей гидрофобности для связи с компартментом мембраны в целях обеспечения взаимодействия с соответствующими эффекторными белками [13, 14]. Поскольку изопренилирование G-белков происходит вскоре после их синтеза, а период полураспада пренилированных белков относительно долгий, это не является тщательно регулируемым этапом; однако во многих случаях пренилирование необходимо, чтобы молекула G-белка могла перейти в соответствующие мембранные структуры. В отличие от пренилирования, метилирование и пальмитоилирование подлежат тщательному контролю на этапе «вкл» реакции (присоединения метильной или пальмитоиловой группы), а также на этапе «выкл» (отсоединения метильной или пальмитоиловой группы). Присоединение и отсоединение метильных групп опосредованы ИЦМТ и изопренилцистеинметилэстеразой соответственно. Кроме того, присоединению и отсоединению групп пальмитоила способствует пальмитоил трансферазы и эстеразы. Читателю предлагается ознакомиться с последними данными относительно основ и значения посттрансляционного карбоксилметиления и пальмитоилирования G-белка с низкой молекулярной массой и их взаимодействием с ГССИ [7, 13].

Белковые пренилтрансферазы, состав субъединиц и субстратная специфичность

Как было показано ранее, пренилирование белка предполагает включение либо фарнезилпирофосфата (Фпф) с помощью ФТрансферазы, либо геранилгеранил пирофосфата (ГГпф) посредством ГГТрансферазы (см. рис. 16). По крайней мере, три различные пренилтрансферазы были описаны в β -клетках островков. ФТрансфераза и ГГТрансфераза относятся к так называемым СААХ-пренилтрансферазам, так как их субстрат белков использует последовательность СААХ С-концевой группы (см. выше). ГГТрансфераза II (также называется как Rab геранилгеранилтрансфераза; RGGT) пренилирует Rab G-белки другой последовательности (СХС или СС последовательность) и, следовательно, уже называется не-СААХ пренилтрансферазой. ФТрансфераза, ГГТрансфераза I и ГГТрансфераза II являются гетеродимерами, которые состоят из α - и β -субъединиц. ФТрансфераза и ГГТрансфераза I имеют общую α -субъединицу (ФТрансфераза/ГГТрансфераза- α) и отличаются по β -субъединицам. α -Субъединица является регуляторной, тогда как β -субъединица обеспечивает субстратную специфичность. К фарнезилированным белкам относятся Ras, ламины A/B и некоторые γ -субъединицы тримерных G-белков. К фарнезилированным белкам, пренилированным – ГГТрансфераза I, являются Cdc42, Rac1 и Rap1, тогда как Rab G-белки (Rab3A, Rab27A) пренилированы при участии ГГТрансфераза II (см. рис. 16; [7–12]). Недавние исследования показали, что синтез и субклеточное распределение субъединиц ФТрансферазы, ГГТрансферазы I и ГГТрансферазы II в клональных β -клетках островков Лангерганса и человека [7, 15–18].

Доказательства того, что пренилирование белков влияет на функцию островков, включая глюкозостимулированный синтез инсулина

Исследования с применением фармакологических ингибиторов

Оригинальные лабораторные исследования проведены Metz и другими учеными [19], а также Ли и соавт. [20]. Они использовали ингибиторы биосинтеза холестерина (например, ловастатин) для изучения роли пренилирования белка в синтезе инсулина. Статины тормозят синтез МВК, который является предшественником для биосинтеза Фпф и ГГпф. Исследования клональных и нормальных β -клеток островков Лангерганса показали значительное ингибирование ловастатином нутриент-индуцированного синтеза инсулина [19, 20]. Дотация МВК отменяет ингибирующее действие статинов на ГССИ. Кроме того, данные исследования показали, что отмечаются значительные изменения во внутриклеточном распределении G-белков после ингибирования пренилирования статинами. Это послужило основанием для вывода, что ингибирование пренилирования белков в β -клетках приводит к избирательному накоплению непренилированных G-белков в растворимых камерах, возможно, изменяя взаимодействие этих белков с их соответствующими эффекторными белками, которые могут участвовать в нутриент-индуцированной секреции инсулина [19]. В последующих подобных исследованиях с применением ингибиторов изопренилирования белков следующих поколений (например, лимонен, *perillic acid*) не были очень убедительными по причине их неспецифического воздействия и цитотоксического эффекта на функцию островков [19]. В более поздних исследованиях применялись селективные ингибиторы ФТрансферазы и ГГТрансферазы, такие как аллил, винил-фарнезолы или геранилгераниолы, ИФТ-277, ИГГТ-2147 для ингибирования эндогенной ФТрансферазы и ГГТрансферазы островков (табл. 1, рис. 2). В ходе этих исследований получены убедительные данные в пользу того, что пренилирование белков влияет на ГССИ.

В ходе недавних исследований Zuniga, Hertz и соавт. было сделано предположение, что дополнительное влияние на ГССИ оказывают метаболизм холестерина в клетках INS-1E и островки Лангерганса [22]. Ученые наблюдали значительное снижение ГССИ при использовании симвастина во время острых состояний (2 ч экспозиции). Статин-опосредованное ингибирование ГССИ был обратим экзогенным введением ГГпф, предполагая, что лечение статинами приводит к истощению эндогенных резервов ГГпф, необходимых для пренилирования и ГССИ. Исследователи также отметили появление в таких условиях существенных изменений в мембранах, содержащих холестерин. Однако при длительном воздействии на эти клетки симвастином (24 ч) наблюдалось значительное уменьшение общего содержания холестерина в клетках и ГССИ. Кроме того, отмечалось значительное повышение текучести мембран. Однако при применении zagozic acid A, специфического ингибитора сквален-синтетазы (см. табл. 1, рис. 2), которая участвует в биосинтезе Фпф на

Таблица 1. Фармакологические ингибиторы, использованные для изучения роли пренилирования белков в функции островков

Ингибиторы	Белки-мишени	Результат	Литература
Ловастатин, симвастатин	ГМГ-КоА-редуктаза	Ингибирование ГССИ	[19,20,22]
Лимонен	ФТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[19]
Манумицин	ФТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[22]
Перилловая кислота	ФТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[19]
Аллиловые и виниловые фарнезолы	ФТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[21]
Аллиловые и виниловые гераниолы	ГГТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[21]
ИФТ-277	ИФТ	Ингибирование ГССИ	[16]
ИГГТ-2147; ИГГТ -2368	ГГТрансфераза	Ингибирование ГССИ	[15]
Зарагозиковая кислота	Сквален-синтаза	Ингибирование ГССИ	[22]

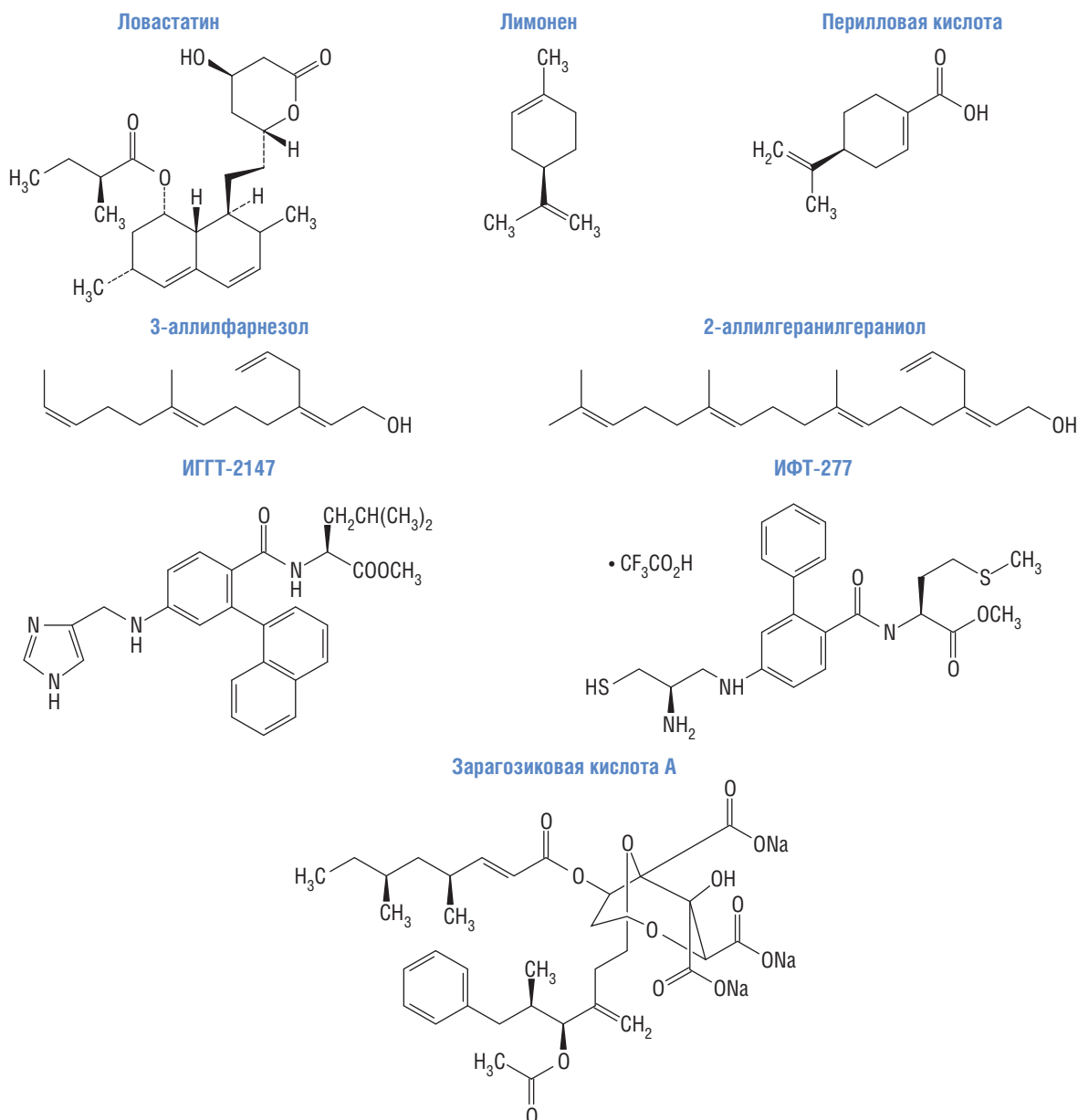


Рис. 2. Строение различных ингибиторов пренилтрансфераз, использованных для изучения механизмов глюкозостимулированной секреции инсулина. Строение некоторых общих и специфических ингибиторов ФТрансферазы/ГГТрансферазы и сквален-синтазы, использованных для изучения ведущей роли этих механизмов в синтезе инсулина в норме (см. табл. 1 – для их белков-мишеней и функционального эффекта на ГССИ)

этапе передачи сигнала, ингибирует биосинтез холестерина и ГССИ. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что пренилирование белка и биосинтез холесте-

рина являются двумя сигнальными механизмами, регулирующими ГССИ [22]. Полученные результаты служат подсказками для понимания регулирующей роли МВК-производных

промежуточных веществ на ГССИ. Однако надо учитывать, что фармакологическое ингибирование сквален-синтетазы приводит также к значительному накоплению Фпф [23, 24], которые, в свою очередь, могут оказывать ингибирующее действие на ГССИ. Необходимо провести дополнительные исследования для дальнейшей оценки этой рабочей модели.

Исследования с использованием молекулярно-биологических методов

Результаты упомянутых выше фармакологических подходов, предполагающие новые регулирующие влияния на пренилирование белка при ГССИ, нуждаются в дальнейшем подтверждении молекулярно-биологических методов. Например, Veluthakal и соавт. [15] показали, что сверхэкспрессия неактивного мутанта ФТрансферазы/ГТТрансферазы заметно снижает глюкозоиндуцированную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, но не КС-индуцированную. Кроме того, siРНК-опосредованное разъединение β -субъединицы от ФТрансферазы, что значительно подавляет индуцированное глюкозой и митохондриальной энергией высвобождение из INS 832/13 клеток [16, 25]. Более того, опубликованные данные свидетельствуют, что siРНК-опосредованное разъединение α - и β -субъединиц от ГТТрансферазы II и Rab-сопровождающий белок (REP1) заметно ослабляет ГССИ в INS 832/13-клетках [17]. Это является первым доказательством того, ГТТрансфераза II и ее регуляторные белки играют ключевую роль в ГССИ. Все эти наблюдения подтверждают ведущую роль ФТрансферазы/ГТТрансферазы в нутриент-индуцируемом синтезе инсулина, и данные, полученные в результате фармакологических и молекулярно-биологических подходов, подтверждают обоснованность первоначальной гипотезы, что пренилирование белка является ключевым сигнальным этапом в каскаде реакций, контролирующих ГССИ.

Как глюкоза регулирует пренилирование белка для активации ГССИ?

Новые данные указывают на то, что как минимум три потенциальных механизма лежат в основе регулирования стимулирующих концентраций глюкозы на пренилирование белка, которое заканчивается ГССИ.

Во-первых, ключевые наблюдения были сделаны Lorenz и соавт., когда они отметили, что после стимуляции глюкозой в INS-1 832/13-клетках наблюдается значительное повышение уровня Фпф, что является индикатором первого этапа ГССИ [26]. Такое увеличение Фпф, субстрата ФТрансферазы, идеально для пренилирования основных G-белков, участвующих в ГССИ. Однако в ходе этих исследований не определяли уровень Гпф. Во-вторых, вполне вероятно, что стимулирующие концентрации глюкозы повышают каталитическую активацию ФТрансферазы/ГТТрансферазы при соответствующих условиях ГССИ. Для уточнения этого Goalstone и соавт. подсчитали уровень экспрессии и каталитической активности ФТрансферазы и ГТТрансферазы в INS-1 832/13-клетках и в островках Лангерганса, на которых воздействовали стимулирующей концентрацией глюкозы [18]. По результатам

можно сделать вывод, что инсулинотропные концентрации глюкозы (20 мМ) значительно стимулируют экспрессию α -субъединиц ФТрансферазы/ГТТрансферазы I, но не β -субъединиц в INS 832/13-клетках и островках Лангерганса. Кроме того, также отметили, что глюкоза значительно стимулировала (от 2,5 до 4,0 раз по сравнению с начальными данными) активность ФТрансферазы и ГТТрансферазы I в обоих типах клеток [18].

В-третьих, возможно в основе тщательного регулирования активации ФТрансферазы и ГТТрансферазы I лежат механизмы фосфорилирования-дефосфорилирования. Опубликованные данные, хотя и не по β -клеткам островков, свидетельствуют о том, что α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы I подвергаются фосфорилированию, которое приводит к функциональной активации фермента. Исследования Голстоун и соавт. показали, что инсулин стимулирует фосфорилирование и активацию ФТрансферазы/ГТТрансферазы, увеличивает содержание Ras (фарнезилированного белка) и RhoA (геранилированного белка), необходимых для митогенного эффекта [27]. Также ученые отметили, что при замене группы аланина на серин в α -субъединицах ФТрансферазы/ГТТрансферазы образуется доминантный негативный мутант, сверхэкспрессия которого заметно снижает способность инсулина увеличивать активность ФТрансферазы/ГТТрансферазы, что влияет на количество пренилированных Ras и Rho [27]. Наряду с этим результаты исследований Велутхакал и соавт. показали, что усиленная экспрессия доминантных негативных α -субъединиц ФТрансферазы/ГТТрансферазы приводит к значительному ингибированию глюкозоиндуцированного синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы, но не КС-опосредованную секрецию инсулина, что указывает на потенциальную возможность того, что фосфорилирование критических групп серина α -субъединиц ФТрансферазы/ГТТрансферазы может быть необходимо для обеспечения ГССИ [15]. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что ГССИ заключается в активации глюкозой островков посредством эндогенных пренилтрансфераз. Приведенные выше сведения являются рабочей моделью и основой для будущих исследований в данной области, в том числе для понимания регуляторного действия глюкозы на экспрессию и активность ГТТрансферазы II в β -клетках поджелудочной железы.

Примеры некоторых пренилирование-зависимых сигнальных процессов в β -клетках островков

Пренилирование белков регулирует образование активных форм кислорода

Экспериментальные данные, полученные на основе различных типов клеток, показывают, что G-белки с низкой молекулярной массой играют ключевую роль в регуляции цитоскелетного ремоделирования, необходимого для обеспечения сигнального этапа везикулярного слияния с плазматической мембраной [6, 7]. Активные формы кислорода (АФК), которые образуются путем активации НАДФН-оксидазы, способствуют цитоскелетному ремоделированию

[28]. Что касается β -клеток островков и ГССИ, то последние данные, представленные лабораторией Carpinelli, указывают на то, что резкое увеличение фагоцитов-подобных НАДФН-оксидаза (Nox2)-опосредованных АФК может быть необходимым для ГССИ [29]. На островках Лангерганса и INS-1 832/13-клетках проверили гипотезу о том, что активация специфических G-белков необходима для нутриент-опосредованного внутриклеточного образования АФК [30]. Значительное увеличение в образовании АФК было отмечено в β -клетках после стимулирующего воздействия глюкозы или смеси митохондриальных субстратов (монометилсукцинат и кетоизокапроиновой кислоты). Селективные ингибиторы Nox2 (апоцинин или хлорид дифенилэнеонидия) или siРНК-p47phox, субъединицы Nox2, заметно подавляют нутриент-индуцированное образование АФК, что является основанием предположить, что Nox2 опосредует нутриент-индуцированное образование АФК в β -клетках поджелудочной железы. Кроме того, ИФТ-277 или ИГГТ-2147, ингибиторы пренилирования белка (см. табл. 1), существенно подавляют нутриент-индуцированное образование АФК, следовательно, возможна активация одного (или более) пренилированного G-белка с низким весом и/или γ -субъединиц тримерных G-белков участвует на этапе передачи сигнала. Истощение запасов эндогенного ГТФ с микофеноловой кислотой значительно снижает глюкозоиндуцированную активацию Rac1 и образование АФК в этих клетках. Лечение INS 832/13-клеток или островков Лангерганса токсином коклюша (Ptx), который рибозилирует АДФ и блокирует ингибирующий класс тримерных G-белков (т.е. Gi или Go), заметно уменьшает глюкозоиндуцированное образование АФК в этих клетках, что активирует Ptx-чувствительные G-белки в данном сигнальном каскаде. На основании этих данных ученые пришли к выводу, что пренилированный Ptx-чувствительный сигнальный этап связан с активацией Rac1 на сигнальных этапах, необходимых для глюкозоопосредованного образования АФК в β -клетках поджелудочной железы [30]. В дополнение к образованию АФК установлено, что несколько внутриклеточных процессов генерации сигналов, участвующих в ГССИ, являются чувствительными к пренилированию белка (см. ниже).

Фарнезилирование белка является основой цитоскелетного ремоделирования

Для дальнейшей оценки регуляторной роли пренилирования в ГССИ были изучены сигнальные этапы на уровне Raf-1/внеклеточной сигнал-связывающей киназы (ERK1/2), которые участвуют в цитоскелетном ремоделировании, глюкозоиндуцированной активации Rac1 и синтезе инсулина β -клетками поджелудочной железы. Было отмечено, что специфические ингибиторы ФТрансферазы (ИФТ-277 или ИФТ-2628) или siРНК-ФТрансферазы- β приводят к значительному ингибированию глюкозостимулированной активации ERK1/2 и Rac1 и секреции инсулина [16]. Фармакологическое ингибирование RAF-1 киназы с использованием GW-5074 заметно снижает стимулирующее влияние глюкозы на фосфорилирование ERK1/2, активацию Rac1 и секрецию инсулина, в этом случае активация Raf-1 киназы может быть

раньше активации ERK1/2 и Rac1, что контролирует ГССИ. Наконец si РНК-ERK1/2 заметно ослабляет глюкозоиндуцированную активацию Rac1 и секрецию инсулина. На основе этих выводов можно предположить, что фарнезилирование белка необходимо для глюкозоопосредованной регуляции сигнальных механизмов Raf-ERK-Rac1, для обеспечения цитоскелетного ремоделирования и секреции инсулина путем экзоцитоза [16].

Фарнезилированные G-белки регулируют выживаемость клеток сигнальных путей в β -клетках поджелудочной железы

Недавно исследовали предполагаемую роль пренилирования белка, а именно фарнезилирования, в регуляции инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-индуцированной протеиновой киназы-V/Akt фосфорилирования в INS 1-832/13-клетках и островках Лангерганса [31]. Полученные данные показали, что фармакологическое ингибирование ФТрансферазы (ИФТ-277 или ИФТ-2628) или трансфекция β -субъединицы siРНК-ФТрансферазы значительно усиливает активацию Akt ниже базальной, так же как и при ИФР-1-стимулировании. Кроме того, также отметили, что относительное увеличение фосфорилированных FoxO1 и Bad наблюдалось при инактивации важнейших компонентов механизма гибели клетки. ФТИ-индуцированная активация Akt угнетается ингибитором Р13ПИ3-киназы LY294002. Интересно, что при воздействии Ptx на β -клетки поджелудочной железы наблюдается существенное потенцирование активации Akt, что предполагает участие Ptx-чувствительного G-белка в данной сигнальной оси. Простагландин E2, известный агонист ингибиторных G-белков, значительно ослабляет ИФТ-индуцированное фосфорилирование Akt. Суммируя наши наблюдения, можно предположить, что экспрессия G-белка в β -клетках поджелудочной железы (так называемый ингибитор белковой киназы V; Пробин [31]) подавляет активацию Akt с последующим увеличением продолжительности существования клеточных сигнальных этапов. Дальнейшие характеристики этого белка разрабатываются авторами статьи.

На основании вышеуказанных данных была предложена модель влияния пренилирования белка на синтез инсулина в норме β -клетками поджелудочной железы (рис. 3). Метаболизм глюкозы приводит к повышению уровня растворимых вторых молекул-мессенджеров, в том числе ГТФ [5] и промежуточных веществ метаболизма изопреноида (Фпф; 26). Опубликованные данные также указывают на увеличение каталитической активности ФТрансферазы/ГТТрансферазы в глюкозостимулированных β -клетках [18]. Эти сигнальные этапы приводят к увеличению пренилирования основного G-белка, которое заканчивается в соответствующих клеточных структурах (плазматической мембране и секреторных гранулах) для оптимального взаимодействия, и регулирования соответствующих эффекторных белков (Raf-1, ERK1/2, Nox2) в создании условий (например, образование АФК, цитоскелетное ремоделирование), благоприятных для слияния секреторных гранул с плазматической мембраной, что приводит к синтезу инсулина путем экзоцитоза [32–34].

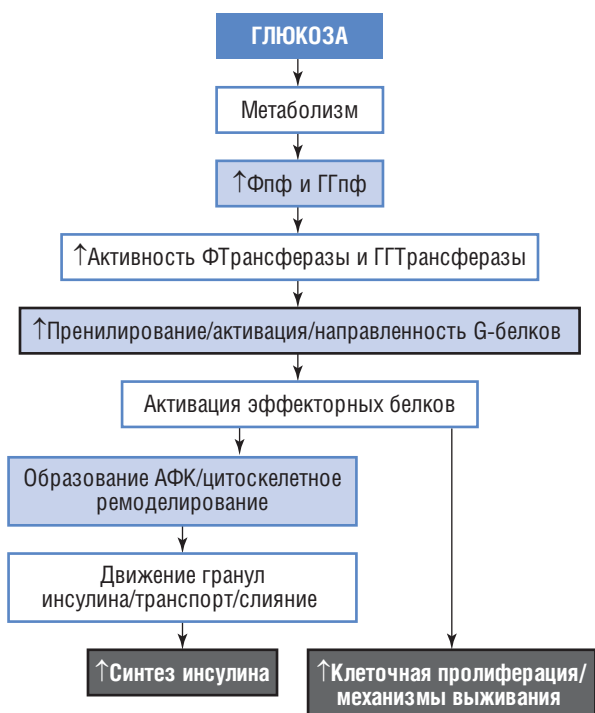


Рис. 3. Схематическое изображение предлагаемой модели влияния пренилирования белка в β -клетках островков на функцию метаболизма глюкозы, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня вторых молекул мессенджеров, таких как ГТФ [5], и промежуточных продуктов биосинтеза холестерина, в том числе Фпф [26]. Остается неясным, увеличивается ли уровень ГГпф в подобных условиях. Фпф и ГГпф являются субстратами пренилтрансфераз (ФТрансфераза, ГГТрансфераза I и ГГТрансфераза II; см. рис. 1а и б), которые пренилируют и активируют различные сигнальные G-белки и играют ключевую роль в поддержании функции β -клеток островков. Пренилирование необходимо для распределения этих белков в клеточных структурах [7] для обеспечения их оптимального взаимодействия с соответствующими эффекторными белками, что регулирует внутриклеточный метаболизм (например, образование АФК и цитоскелетное ремоделирование), необходимый для транспорта секреторных гранул инсулина от дистальных участков к плазматической мембране, что обеспечивает этапы транспорта и слияния, в ходе которых происходит синтез инсулина путем экзоцитоза. Также было сделано предположение, что пренилирование специфических G-белков (с низкой молекулярной массой как γ -субъединицы тримерных G-белков) необходимо для соединения сигнальных путей, ведущих к усилению клеточной пролиферации и активации механизмов продления существования β -клеток поджелудочной железы

Пренилирование белков в моделях с заболеваниями человека: потенциальные механизмы, лежащие в основе дисфункции островков в моделях с нарушением секреции инсулина, метаболическим стрессом и сахарным диабетом

Согласно последним данным, в геноме человека присутствуют не менее 300 пренилированных белков, большинство

из которых вовлечены во множество клеточных процессов, включая клеточный рост, дифференцировку, цитоскелетные функции и везикулярный транспорт [35]. Становится все более очевидным, что изменения в пренилировании клеточных белков (Ras, ядерные ламины) связаны с некоторыми заболеваниями человека, в том числе с раком, нейродегенеративными расстройствами, пигментный ретинит и синдром преждевременного старения. ИФТ активно исследуются на предмет обладания лечебным эффектом для борьбы с раком и прогерией [35, 36]. Недавно Кхан и соавт. сообщили о том, что гиперактивность макрофагов и связанная с ним индукция эрозивного артрита у мышей, лишенных ГГТрансферазы-1, повышает регуляторную роль геранилгеранилирования в воспалительном клеточном сигнале [37]. Интересно, что отмечается значительное повышение уровня активности (ГТФ-связанным) Rac1, Cdc42 и RhoA при ГГТрансферазном дефиците клеток, предполагающем возникновение альтернативных механизмов активации этих пренилированных G-белков при патологических состояниях [37]. Dunford и соавт. предположили, что ингибирование пренилирования белка азотсодержащими бисфосфонатами приводит к парадоксальной и постоянной активации системы Rac, Cdc42 и rho G-белков в макрофагах J774 [38]. Имеющиеся данные также указывают на значительные изменения в субклеточном распределении и направленности G-белков в условиях, при которых их пренилирование подавляется мутацией пренилируемого цистеина в последовательности СААХ [37, 39, 40]. Эти наблюдения ясно выявляют пренилирование-независимую активацию G-белков в «неподходящей» клеточной структуре, ставя под сомнение возможность сигнального этапа приводить к развитию клеточной патологии.

Анализируя данные указанных выше исследований можно сделать вывод, что повышение замечания ГТФ-связанных (активных) Rac1 в β -клеточных моделях гликолипотоксичности связано с ER-стрессом и сахарным диабетом [41]. А гиперактивация Rac1 в островках человека отмечалась в условиях глюкотоксичности, так же как и в островках Лангерганса ZDF-крыс [42]. Эти результаты позволили предположить, что Rac1 играет как положительную, так и отрицательную модуляторную роль в регуляции функции β -клеток в том смысле, что, хотя она имеет решающее значение для ГССИ, Rac1 также оказывает повреждающее действие при патологических состояниях, индуцируя активность Nox2, что приводит к развитию чрезмерного окислительного стресса, повреждению митохондрий и гибели клеток [41, 42]. В подтверждение наших выводов о причастности устойчивой активации Rac1 на β -клетки островков были представлены результаты наблюдений Zhou и соавт., которые *in vitro* и *in vivo* наблюдали значительное увеличение экспрессии и активации Rac1 в тканях поджелудочной железы у ob/ob мышей, моделей с ожирением в условиях гликолипотоксичности и СД типа 2; подобные результаты были получены у инсулин-секретирующих NIT-1b-клетках в условиях гипергликемии и гиперлипидемии *in vitro* [43]. Недавно Sun и соавт. [44] отметили, что Rac1 является ключевым сигнальным белком, который вызывает ожирение и NADPH-оксидаза-опосредованный окислительный стресс у китайских подростков с лишней

массой тела. Устойчивая активация Rac1–Nox2 сигнального метаболического пути наблюдалась в нескольких типах клеток при различных патологических состояниях, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [41, 45, 46].

Однако остается неясным, является ли активация G-белка (Rac1) при различных патологических состояниях независимым от пренилирования и мембранных ассоциаций. Другими словами, активируются ли G-белки в неподходящих клеточных структурах (например, в цитозоле) и способствует ли это клеточной дисфункции? Reddy и соавт. [47] в ходе последних исследований поддержали формулировку, что G-белки, такие как Rac1, могут не нуждаться в пренилировании и нахождении в плазматической мембране для обеспечения клеточной регуляции. Коротко говоря, исследователи сгенерировали непренилированный изумрудно-зеленый флуоресцентный белковый синтез белка Rac1 (EmGFP-C189A-Rac1) для определения возможных регуляторных влияний на рост нейрита непренилированного Rac1. Было отмечено, что синтез EmGFP - C189A-Rac1-индуцированных клеточных кластеров сопровождался повышенным образованием нейрита. Более того, непренилированный Rac1 был по-прежнему связан с цитозольной структурой его ГТФ-связанной (активной) формой. Основываясь на этих наблюдениях, исследователи предложили, что активация Rac1 может не требовать пренилированно-зависимого связывания с плазматической мембраной, и что это может способствовать дифференциальной активации цитозольных сигнальных путей для регуляции функции клеток [47]. Вместе с тем вполне вероятно, что устойчивая (нерегулируемая) активация специфических G-белков при различных патологических состояниях (см. выше) может произойти при отсутствии пренилирования и мембранной ассоциации. В этом случае необходимо проведение дополнительных исследований для оценки клеточных механизмов, лежащих в основе G-белок-опосредованных сигнальных путей или механизмов, отвечающих за аномальное пренилирование G-белков, что может приводить к развитию таких патологических состояний, как СД типа 2 и связанных с ним осложнений. Опубликованные данные по этому направлению будут представлены ниже.

Каким образом глюкоксичность или сахарный диабет влияют на пренилирование белка?

К сожалению, по данному вопросу доступ к информации ограничен, в частности о функциональном состоянии белковых пренилтрансфераз в β -клетках островков. Последние наблюдения Chen и соавт. [48] о сосудистых клетках гладкой мускулатуры (СКГМ) предоставили возможность по-новому взглянуть на потенциальные изменения в ферментах при метаболизме MBK у BALB/c-моделях мышей с стрептозотин-индуцированным диабетом. В ходе данного исследования была отмечена временная взаимосвязь между развитием атерогенеза (на 8–16-й неделе индукции диабета) и экспрессией (мРНК и белка) уровней ключевых ферментов метаболизма MBK, в том числе ГМГ-КоА-редуктазы, Фпф-

синтазы, ГПф-синтазы, ФТрансферазы и ГТТрансферазы в СКГМ. Уровни экспрессии сквален-синтазы и фосфо-ГМГ-КоА редуктазы в этих клетках остаются неизменными при сахарном диабете. Данные, полученные в моделях животных с сахарным диабетом, были воспроизведены в СКГМ в термостате в условиях глюкоксичности (22,2 глюкозы мМ; 48 ч; 48). Эти данные дали дополнительные подсказки о возможной патофизиологической роли этого сигнального пути в индукции атеросклероза в условиях глюкоксичности/сахарного диабета. В ходе новых исследований необходимо определить избыточное накопление метаболитов при метаболизме в дополнении к влиянию пренилирования специфических G-белков и активации нисходящих эффекторных белков.

Данные об исходе лечения различных патологических состояний белковыми пренилтрансферазами

В 2001 г. Kim и соавт. сообщили результаты оригинальных исследований [49], в ходе которых установили, что α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы расщепляются каспазы-3 в процессе апоптоза у крыс-2/H-ras, в клетках W4 и Rat-1 и подвергаются воздействию LB42708 (ИФТ), анти-Fas антител и этопозид соответственно. Каспазы-3-опосредованному протеолизу α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы препятствовали ингибиторы каспазы-3. Кроме того, отмечался значительный синтез мутанта D59A α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы в десенсибилизированных клетках этопозид-индуцированным апоптозом. Основываясь на этих выводах, ученые предложили, что расщепление α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы каспазой способствует прогрессированию апоптоза. Авторы статьи получили такие же результаты при апоптозе β -клеток поджелудочной железы после воздействия генотоксических агентов, таких как этопозид [50]. Было получено наглядное представление того, что после воздействия этопозидом на INS-1 832/13-клетки и островки Лангерганса отмечается значительная активация каспазы-3 с последующей деградацией α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы; это было предотвращено с помощью Z-DEVD-FMK, известным ингибитором каспазы-3. Результаты показали, что обработка клеточных лизатов рекомбинантной каспазой-3 приводит к деградации α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы. Кроме того, было установлено, что нифедипин, блокатор кальциевых каналов, заметно уменьшает этопозид-индуцированную активацию каспазы-3, деградацию α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы в INS 832/13-клетках и островках Лангерганса. В дальнейшем нифедипин значительно восстанавливает этопозид-индуцированные нарушения жизнеспособности клеток в INS 832/13-клетках. Исходя из этого авторы пришли к выводу, что этопозид приводит к потере жизнеспособности клеток путем индукции митохондриальной дисфункции, активацией каспазы-3 с дальнейшей деградацией α -субъединицы ФТрансферазы/ГТТрансферазы. Полученные данные пролили свет на понимание механизмов, лежащих в основе деградации ФТрансферазы/ГТТрансферазы, что приводит

к апоптозу клеток. Следует также отметить, что полученные результаты свидетельствуют о регуляторной роли цитозольного кальция при воздействии этопозид- [50] и глюкозоиндуцированном влиянии на активацию каспазы-3 [51] в отдельных β -клетках, что объясняет чувствительность данного сигнального метаболического пути к действию блокаторов кальциевых каналов. Эти выводы не противоречат наблюдениям J. Wang и соавт., которые описали цитопротективное действие нифедипина, наблюдаемое при повышенной работе эндоплазматического ретикулаума и апоптоза, индуцированного глюкокотоксичностью в β -клетках поджелудочной железы [52]. Поэтому вполне вероятно, что подобные условия могут также способствовать β -клеточной дисфункции из-за кальций-опосредованной дисфункции митохондрий, активации каспазы-3 и потенциальной деградации основных клеточных белков, что приводит к потере жизнеспособности клеток. Это должно быть проверено экспериментально. Впрочем, последние результаты исследований Хи и соавт. предоставили убедительные доказательства того, что верапамил, блокатор кальциевых каналов, заметно тормозит повышенный синтез про-апоптотического тиоредоксина, влияющего на синтез белка, и восстанавливает нормальную жизнеспособность β -клеток и функцию BTBR ob/ob у мышей [53]. Все изложенное выше подтверждает гипотезу, что увеличение поступления с последующей перегрузкой митохондрий кальцием приводит к нарушению регуляции клеточных функций β -клеток островков. Таким образом, блокаторы кальциевых каналов (верапамил и нифедипин), как представлено, оказывают цитопротективное действие на β -клетки от вредных воздействий и продлевают их жизнедеятельность, а также улучшают функции β -клеток.

Выводы и дальнейшие направления

В данной статье представлены доказательства о новых регуляторных влияниях пренилирования белков на синтез инсулина при его нормальных показателях. Становится все более очевидным, что начальные этапы метаболизма глюкозы приводят к образованию соответствующих сигналов (биосинтез ГТФ, Фпф и ГПф), которые активируют различные пренилтрансферазы (ФТрансферазы, ГТТрансферазы I и ГТТрансферазы II) и их регуляторные белки/факторы (REP-1), находящиеся в β -клетках поджелудочной железы. Своевременная активация этих белков приводит к пренилированию и локализации/взаимосвязи G-белков с соответствующими мембранными структурами (плазматическая мембрана, митохондрии, секреторные гранулы) для оптимального регулирования следующих эффекторных белков и сигнальных путей, ведущих к физиологической секреции инсулина.

Полученные данные в ходе последних исследований с применением фармакологических ингибиторов пренилтрансфераз ясно показывают, что пренилирование играет важную роль в физиологической секреции инсулина. Кроме того, молекулярно-биологические (доминант-негативные мутанты и siРНК) исследования подтверждают фармакологические результаты. Было бы целесообразным расширить эти исследования на животных моделях, в ко-

торых пренилтрансферазы и их регуляторные белки/факторы будут условно удалены из β -клеток поджелудочной железы для дальнейшей оценки роли этих сигнальных путей в обеспечении функции островков, в частности синтез инсулина.

Как сказано выше, следует отметить, что, хотя пренилирование белка не подвергается тщательному регулированию, он диктует последующие действия модификации, такие как карбоксиметилирование (см. рис. 1а), что четко регулируется и может определить функциональное состояние и субклеточное расположение данного G-белка. По этой причине, для того чтобы понять роль пренилирования G-белка в развитии патологических состояний, необходимо более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе нарушений сигнальных этапов пренилирования в клетках-мишенях или тканях в условиях глюко-, липо- или гликолипотоксичности и при сахарном диабете. Вполне вероятно, что специфические G-белки могут подвергаться пренилированно-независимой последовательной активации в несоответствующих клеточных структурах, что при таких условиях приводит к развитию клеточной патологии. Более глубокое понимание функциональных последствий aberrантного пренилирования специфических G-белков приводят к изменениям в их субклеточной направленности и активации, что может быть полезным в разработке новых подходов для лечения и/или устранения метаболических нарушений в островках, что приводит к нарушению секреции инсулина, потере β -клеточной массы и развитию сахарного диабета. Наряду с этими данными результаты последних исследований показали, что T-клеточная лимфома и метастазы-1 (Tiam1) на начальной стадии являются одними из обменных факторов нуклеотида гуанина Ras1 в β -клетках островков и сетчатки [54–56]. Они могут представлять собой один из факторов, которые участвуют в устойчивой активации Ras1 в тканях-мишенях в условиях гликолипотоксичности и при сахарном диабете [54–56]. Надеемся, что эти наблюдения дадут основу для дальнейших исследований в разработке новых терапевтических подходов для предотвращения/прекращения неуместной активации G-белков в несоответствующих клеточных структурах. Эти возможности нуждаются в тщательной проверке и еще находятся на этапе разработки в лабораторных условиях.

Благодарность

Данная работа была проведена с поддержкой грантов (А. Ковлуру и Р.А. Ковлуру) Национального института здоровья, Исследовательского фонда сахарного диабета у детей (А. Ковлуру) и Департамента по делам ветеранов. А. Ковлуру присвоено звание старшего научного исследователя Министерства по делам ветеранов США. Р.А. Ковлуру поддерживается неограниченным фондом Отделения офтальмологии Исследовательского центра по предотвращению развития слепоты. Авторы статьи благодарят коллег и сотрудников за их поддержку и помощь в сборе экспериментальных данных, которые были использованы в данном обзоре. Также ученые благодарны Ms. Syeda Khadija и Mr. Vaibhav Sidarala за помощь в подготовке рисунков.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Ковлuru Аньянеюлу (Kowluru Anjaneyulu) – сотрудник β -клеточной биохимической лаборатории Медицинского центра им. Дж.Д. Дингелла, Детройт, Мичиган, США
 E-mail: akowluru@med.wayne.edu

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jitrapakdee S., Wutthisathapornchai A., Wallace J.C., MacDonald M.J. Regulation of insulin secretion: role of mitochondrial signaling. *Diabetologia*. 2010; 53: 1019–32.
- Prentki M., Matschinsky F.M., Madiraju S.R. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell Metab*. 2013; 18: 162–85.
- Berggren P.O., Leibiger I.B. Novel aspects on signal transduction in the pancreatic beta cell. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16 (Suppl. 1): S7–10.
- Komatsu M., Takei M., Ishii H., Sato Y. Glucose-stimulated insulin secretion: a newer perspective. *J Diabetes Investig*. 2013; 4: 511–6.
- Metz S.A., Rabaglia M.E., Pintar T.J. Selective inhibitors of GTP synthesis impede exocytotic insulin release from intact rat islets. *J Biol Chem*. 1992; 267: 12517–27.
- Wang Z., Thurmond D.C. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis- roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci*. 2009; 122: 893–903.
- Kowluru A. Small G proteins in islet beta-cell function. *Endocr Rev*. 2010; 3152–78.
- Kowluru A. Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta cell: lessons from models of impaired insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: E669–84.
- Kowluru A. Protein prenylation in glucose-induced insulin secretion from the pancreatic islet beta cell: a perspective. *J Cell Mol Med*. 2008; 12: 164–73.
- Casey P.J., Seabra M.C. Protein prenyltransferases. *J Biol Chem*. 1996. 271: 5289–92.
- Lane K.T., Beese L.S. Thematic review series: lipid posttranslational modifications. Structural biology of protein farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase type I. *J Lipid Res*. 2006; 47: 681–699.
- McTaggart S.J. Isoprenylated proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63: 255–267.
- Mohammed A.M., Chen F., Kowluru A. The two faces of protein palmitoylation in islet beta-cell function: potential implications in the pathophysiology of islet metabolic dysregulation and diabetes. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2013; 7: 203–12.
- Navarro-Lerida I., Sanchez-Perales S., Calvo M., Rentero C. et al. A palmitoylation switch mechanism regulates Rac1 function and membrane organization. *EMBO J*. 2011; 31: 534–51.
- Veluthakal R., Kaur H., M. Goalstone, A. Kowluru, Dominant-negative alpha-subunit of farnesyl- and geranyltransferase inhibits glucose-stimulated, but not KCl-stimulated, insulin secretion in INS 832/13 cells. *Diabetes*. 2007; 56: 204–10.
- Kowluru A., Veluthakal R., Rhodes C.J., Kamath V. et al. Protein farnesylation-dependent Raf/extracellular signal-related kinase signaling links to cytoskeletal remodeling to facilitate glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 59 (2010) 967–977.
- Arora D., Syed I., Machhadieh B., McKenna C., Kowluru A. Rab-geranylgeranyl transferase regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta cells. 2012; *Islets* 4: 354–8.
- Goalstone M., Kamath V., Kowluru A. Glucose activates prenyltransferases in pancreatic islet beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 391: 895–8.
- Metz S.A., Rabaglia M.E., Stock J.B., Kowluru A. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins. *Biochem J*. 1993; 295: 31–40.
- Li G., Regazzi R., Roche E., Wollheim C.B. Blockade of mevalonate production by lovastatin attenuates bombesin and vasopressin potentiation of nutrient-induced insulin secretion from HIT-T15 cells. *Biochem J*. 1993; 289: 379–85.
- Amin R., Chen H.Q., Tannous M., Gibbs R., Kowluru A. Inhibition of glucose-and calcium-induced insulin secretion from betaTC3 cells by novel inhibitors of protein isoprenylation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303: 82–8.
- Zuniga-Hertz J.P., Rebelato E., Kassar A., Khalifa A.M. et al. Distinct pathways of cholesterol biosynthesis impact on insulin secretion. *J Endocrinol*. 2015; 224: 75–84.
- Weivoda M.M., R.J. Hohl, Effects of farnesyl pyrophosphate accumulation on calvarial osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2011; 152: 3113–22.
- Henneman L., van Cruchten A.G., Kulik W., Waterham H.R. Inhibition of the isoprenoid biosynthesis pathway: detection of intermediates by UPLC-MS/MS. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1811: 227–33.
- Matti A., Kyathanahalli C., Kowluru A. Protein farnesylation is requisite for mitochondrial fuel-induced insulin release: further evidence to link reactive oxygen species generation to insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Islets*. 2012; 4: 74–7.
- Lorenz M.A., El Azzouny M.A., Kennedy R.T., Burant C.F. Metabolome response to glucose in the beta-cell line INS-1 832/13. *J Biol Chem*. 2013; 288: 10923–35.
- Goalstone M., Carel K., Leitner J.W., Draznin B. Insulin stimulates the phosphorylation and activity of farnesyltransferase via the Ras-mitogen- activated protein kinase pathway. *Endocrinology*. 1997; 138: 5119–24.
- Stanley A., Thompson K., Hynes A., Brakebusch C., Quondamato F. NADPH oxidase complex-derived reactive oxygen species, the actin cytoskeleton, and Rho GTPases in cell migration. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20: 2026–42.
- Morgan D., Rebelato E., Abdulkader F., Graciano M.F. et al. Association of NAD(P)H oxidase with glucose-induced insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2009; 150: 2197–201.
- Syed I., Kyathanahalli C.N., Kowluru A. Phagocyte-like NADPH oxidase generates ROS in INS 832/13 cells and rat islets: role of protein prenylation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300: R756–62.
- Kyathanahalli C.N., Kowluru A. A farnesylated G-protein suppresses Akt phosphorylation in INS 832/13 cells and normal rat islets: regulation by pertussis toxin and PGE2. *Biochem Pharmacol*. 2011; 81: 1237–47.

32. Kalwat M.A., Yoder S.M., Wang Z., Thurmond D.C. A p21-activated kinase (PAK1) signaling cascade coordinately regulates F-actin remodeling and insulin granule exocytosis in pancreatic β cells. *Biochem Pharmacol.* 2013; 85: 808–16.
33. Thunduguru R., Chiu T.T., Ramalingam L., Elmendorf J.S. et al. Signaling of the p21-activated kinase (PAK1) coordinates insulin-stimulated actin remodeling and glucose uptake in skeletal muscle cells. *Biochem Pharmacol.* 2014; 92: 380–8.
34. Asahara S., Shibutani Y., Truyama K., Inoue H.Y. et al. Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) regulates glucose-stimulated insulin secretion via modulation of F-actin. *Diabetologia.* 2013; 56: 1088–97.
35. Novelli G., D'Apice M.R. Protein farnesylation and disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 917–26.
36. Resh M.D. Targeting protein lipidation in disease. *Trends Mol Med.* 2012; 18: 206–14.
37. Khan O.M., Ibrahim M.X., Jonsson I.M., Karlsson C. et al. Geranylgeranyltransferase type I (GGTase-I) deficiency hyperactivates macrophages and induces erosive arthritis in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121: 628–39.
38. Dunford J.E., Rogers M.J., Ebetino F.H., Phipps R.J., Coxon F.P. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 684–94.
39. Wong K.W., Isberg R.R. Yersinia pseudotuberculosis spatially controls activation and misregulation of host cell Rac1. *PLoS Pathog.* 2005; 1: e16.
40. Michaelson D., Silletti J., Murphy G., D'Eusachio P. et al. Differential localization of Rho GTPases in live cells: regulation by hypervariable regions of RhoGDI binding. *J Cell Biol.* 2001; 152: 111–26.
41. Kowluru A. Friendly, and not so friendly, roles of Rac1 in islet β -cell function: lessons learnt from pharmacological and molecular biological approaches. *Biochem Pharmacol.* 2011; 81: 965–75.
42. Syed I., Kyathanahalli C.N., Jayaram B., Govind S. et al. Increased phagocyte-like NADPH oxidase and ROS generation in type 2 diabetic ZDF rat and human islets: role of Rac1-JNK1/2 signaling pathway in mitochondrial dysregulation in the diabetic islet. *Diabetes.* 2011; 60: 2843–52.
43. Zhou S., Yu D., Ning S., Zhang H. et al. Augmented Rac1 expression and activity are associated with oxidative stress and decline of β cell function in obesity. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 35: 2135–48.
44. Sun M., Huang X., Yan Y., Chen J. et al. Rac1 is a possible link between obesity and oxidative stress in Chinese overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20: 2233–40.
45. Kowluru A., Kowluru R.A. Phagocyte-like NADPH oxidase [Nox2] in cellular dysfunction in models of glucolipotoxicity and diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2014; 88: 275–83.
46. Elnakish M.T., Hassanian H.H., Janssen P.M., Angelos M.G., Khan M. Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *J Pathol.* 2013; 231: 290–300.
47. Reddy J.M., Samuel F.G., McConnell J.A., Reddy C.P. et al. Non-prenylatable, cytosolic Rac1 alters neurite outgrowth while retaining the ability to be activated. *Cell Signal.* 2015; 27: 630–7.
48. Chen G.-P., Zhang X.-Q., Wu T., Li L. et al. Alteration of mevalonate pathway in proliferated vascular smooth muscle from diabetic mice: possible role in high-glucose-induced atherogenic process. *J Diabetes Res.* 2015. 379287, doi:http://dx.doi.org/10.1155/2015/379287.
49. Kim K.W., Chung H.H., Chung C.W., Kim I.K. et al. Inactivation of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I by caspase-3: cleavage of the common α subunit during apoptosis. *Oncogene.* 2001; 20: 358–66.
50. Arora D.K., Mohammed A.M., Kowluru A. Nifedipine prevents etoposide-induced caspase-3 activation, prenyl transferase degradation and loss in cell viability in pancreatic β -cells. *Apoptosis.* 2013; 18: 1–8.
51. Syeda K., Mohammed A.M., Arora D.K., Kowluru A. Glucotoxic conditions induce endoplasmic reticulum stress to cause caspase 3 mediated lamin B degradation in pancreatic β -cells: protection by nifedipine. *Biochem Pharmacol.* 2013; 86: 1338–46.
52. Wang Y., Gao L., Li Y., Chen H., Sun Z. Nifedipine protects INS-1 β cell from high glucose-induced ER stress and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2011; 12: 7569–80.
53. Xu G., Chen J., Jing G., Shalev A. Preventing β cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes.* 2012; 61: 848–56.
54. Kowluru R.A., Kowluru A., Veluthakal R., Mohammad G. et al. Tiam1–Rac1 signaling axis-mediated activation of NADPH oxidase-2 initiates mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2014; 57: 1047–56.
55. Syed I., Jayaram B., Sunasinghe W., Kowluru A. Tiam1/Rac1 signaling pathway mediates palmitate-induced, ceramide-sensitive generation of superoxides and lipid peroxides and the loss of mitochondrial membrane potential in pancreatic- β cells. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80: 874–83.
56. Veluthakal R., Kumar B., Mohammad G., Kowluru A., Kowluru R.A. Tiam1–Rac1 axis promotes activation of p38 MAP kinase in the development of diabetic retinopathy: evidence for a requisite role for protein palmitoylation. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36: 208–20.



Современный взгляд на оптимизацию управления сахарным диабетом типа 2 при использовании специализированного медицинского питания

**А.С. Аметов,
Л.Л. Камынина,
Н.А. Черникова,
М.А. Джусоева**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В обзоре представлены современные аспекты использования специализированного медицинского питания (СМП) в управлении сахарным диабетом типа 2. Показано, что назначение СМП пациентам с сахарным диабетом типа 2 наиболее эффективно с позиции устранения постпрандиальной гипергликемии и высокой вариабельности гликемии, создания предпосылок для долгосрочной коррекции висцерального ожирения, облегчения соблюдения правил рационального питания, безопасности проводимой терапии и повышения комплаентности пациента.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, специализированное медицинское питание, Glucerna SR, Nutricia, постпрандиальная гипергликемия, вариабельность гликемии, MAGE

The modern opinion on the optimisation of the type 2 diabetes mellitus management as the specialized medical food is used

*A.S. Ametov, L.L. Kamynina,
N.A. Chernikova, M.A. Dzhusoeva*

Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow

The review presents the modern aspects of the use of the specialized medical nutrition (SMN) for the type 2 diabetes mellitus management. It was demonstrated that SMN is the most effective for the elimination of the postprandial hyperglycemia and high glycemic variability, for building the backgrounds for the long and effective correction of the visceral obesity, the alleviation of the rational nutrition's rules, the relief of the rational food rules, and the enhancement of the patient's compliance.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, specialized medical nutrition, Glucerna SR, Nutricia, postprandial hyperglycemia, glycemic variability, MAGE

Принципы правильного управления сахарным диабетом типа 2 (СД2) предполагают использование оптимальной индивидуализированной схемы сахароснижающей терапии, соблюдение правил рационального питания и адекватный уровень физической активности.

Фармакологическая коррекция СД2 постоянно совершенствуется в связи с обнаружением новых патогенетических звеньев, влияющих на развитие и прогрессирование заболевания. Классическим примером трансляции успехов теоретической науки в реальную кли-

ническую практику является использование инкретиновой терапии [ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и инкретиномиметиков], ингибиторов SGLT2, аналогов инсулина. Выбор оптимальной схемы сахароснижающей терапии предопределяется персонализированной для каждого конкретного пациента «мощностью» сахароснижающей терапии, максимальной физиологичностью механизма действия фармакологического препарата, эффективностью и безопасностью его использования, а также имеющимися рисками и противопоказаниями к его приему, кратностью приема лекарственных средств, а также комплаентностью пациента.

Патогенетическими механизмами, способствующими развитию СД2 и синдрома гипергликемии, являются различной степени выраженности инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина β -клетками. Их сочетание у конкретного пациента с СД2 является индивидуальным и, соответственно, требует назначения персонализированной сахароснижающей терапии. Между тем персонализированная терапия назначается также с учетом необходимости коррекции осложнений СД2.

Исторический экскурс: тренд от диетотерапии к специализированному медицинскому питанию

Промышленному фармакологическому производству сахароснижающих препаратов исторически предшествовала диетотерапия СД2 как единственный метод терапии (наряду с адекватным уровнем физической активности). При этом исходя из ведущей роли диетотерапии уже в то время были сформулированы все основные правила рационального питания, остающиеся до настоящего времени актуальными при использовании в комплексной терапии СД2.

Прежде всего диетотерапия основывается на необходимости соблюдения гипокалорийного питания, так как гиперкалорийное питание (избыточный суточный калораж) патогенетически обуславливает прогрессирование СД2, запуская каскад инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности в постпрандиальный период. Между тем установлено, что следование гиперкалорийному питанию в режиме многократного приема пищи способствует повышению содержания триглицеридов в печени [1, 2].

В последующем внимание было акцентировано на необходимости использования сбалансированного питания, что предусматривает оптимальное соотношение в рационе основных компонентов пищи – белков, жиров и углеводов в соотношении 20:25:55% по калоражу. При этом отклонение в процентном содержании квоты углеводов и жиров способствует повышению степени выраженности глюкозо- и липотоксичности соответственно.

В дальнейшем был сделан акцент на необходимости сбалансированности в диете медленно- и легкоусвояемых углеводов, так как избыточное употребление легкоусвояемых углеводов с высоким гликемическим индексом обуславливает развитие высокой постпрандиальной гликемии, окислительного стресса и глюкозотоксичности.

Также была обоснована необходимость сбалансированного употребления животных и растительных жиров. При этом предпочтительным должно быть использование натуральных негидрогенизированных мононенасыщенных жиров. Между тем установлено, что для предотвращения развития и прогрессирования ожирения необходимо не только адекватное содержание в них ω -3 жирных кислот, но и соблюдение оптимального соотношения ω -3/ ω -6 жирных кислот, сниженного с 1:1 до 1:20 при западном типе питания [3].

Обоснована также необходимость распределения суточного калоража на 3 основных приема пищи и несколько перекусов. Реалиями индустриального общества стало требование, связанное с необходимостью введения обязательного завтрака, исключение избыточного по калоражу ужина и приема пищи в ночной период.

Необходимо также соблюдать требование, связанное с достаточным содержанием в пище витаминов и микроэлементов, что способствует нормализации состава микробиоты (как правило, нарушенного у пациента с СД2), препятствуя тем самым набору массы тела. Установлено, что структурный состав микробиоты изменяется у пациентов с висцеральным ожирением, дислипидемией, СД2 [4].

Монодиетотерапия, сочетающаяся с употреблением обладающих слабым сахароснижающим действием сахароснижающих трав (*Galega officinalis*, предшественник бигуанидов, *Phaseolus vulgaris*, предтеча ингибиторов α -амилазы, и т.д.), длительное время оставалась единственным методом терапии СД2. Важно отметить, что для получения терапевтического эффекта пациент был вынужден неукоснительно соблюдать все требования рационального питания.

При этом появление первых сахароснижающих препаратов также предполагало соблюдение правил диетотерапии. При этом их мощный сахароснижающий потенциал также мог способствовать достижению целевых значений гликемии у пациентов с неадекватным рационом питания. В настоящее время рациональное питание и адекватный уровень физической активности рассматриваются в качестве фундаментальной предпосылки для эффективного действия сахароснижающей терапии. Между тем практически наиболее трудно достижимо среди пациентов с впервые диагностированным СД, а также с длительным течением заболевания с момента установления диагноза или имеющих тяжелые коморбидные заболевания.

Необходимо отметить, что современная клиническая диетология разработала научные правила лечебного питания для пациентов с различными заболеваниями, в том числе для пациентов с СД2. Между тем данные правила не всегда и не для всех пациентов приемлемы и удобны. В связи с этим развитие фармакологической нутрициологии в последние десятилетия предоставило в распоряжение клиницистов готовые жидкие смеси с заданной калорийностью, сбалансированные по основным пищевым компонентам, которые могут быть использованы пациентами с определенными заболеваниями, – специализированное медицинское питание (СМП).

В Кокрановском обзоре при рассмотрении 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 402 пациентов, страдающих СД, подтверждена эффектив-

ность использования низкокалорийных диет с низким гликемическим индексом, предназначенных для больных СД2. При этом подчеркивается метаболическое преимущество употребления продуктов с низким гликемическим индексом. Межгрупповое различие при использовании в течение не менее 4 нед продуктов с низким и высоким гликемическим индексом составило $-0,5$ ($-0,8$; $-0,2$)% ($p < 0,001$). Показано, что использование продуктов с низким гликемическим индексом способствовало достоверно значимому улучшению гликемического контроля, устранению постпрандиальной гипергликемии и снижению числа эпизодов гипогликемий [5].

Основные продукты специализированного медицинского питания, используемые в диабетологии

В настоящее время в качестве СМП эндокринологи во всем мире назначают разнообразные жидкие формы для энтерального и парентерального питания. При этом сбалансированные парентеральные смеси аминокислот или жировых эмульсий предназначены для жизнеобеспечения пациентов диабетологического профиля, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. У пациентов реанимационного профиля также используют жидкости для энтерального питания *per os* и зондового питания. СМП может рассматриваться в качестве основного (единственного) или дополнительного источника питания.

В рутинной эндокринологической практике используется энтеральное диабетическое питание. В последнее десятилетие в нашей стране была широко представлена линейка диабетологических продуктов СМП фирмы «Abbott». В настоящее время наиболее популярна линейка продуктов СМП «Нутрикомп» («Braun», Германия) и «Нутриция» («Danon», Россия).

СМП представляет собой фиксированное количество пищи с известным составом и калоражем. Между тем состав СМП постоянно совершенствуется, что продиктовано не только необходимостью улучшения его диетологических свойств, но в ряде случаев и законами маркетинга. Изменение состава СМП может происходить и внутри бренда. Примером служит переключение Slim-Fast на продукт Slim-Fast Optima, в состав которого входит большее количество мононенасыщенных кислот. Так, с учетом роли окислительного стресса в патогенезе СД2 в качестве компонента СМП предложено использовать алоэзин или стандартизированную взвесь полисахаридов *Aloe barbadensis*, оказывающих сахароснижающий эффект, что способствует устранению глюкозотоксичности вследствие содержания в них таких веществ, как антраквиноны, полисахариды, витамины, энзимы и низкомолекулярные соединения (органические кислоты и минералы) [6].

Общим для жидких продуктов СМП диабетологического профиля является управляемый профиль нутритивного действия, точно рассчитанный калораж, его сбалансированность по основным ингредиентам (белки, жиры, углеводы), а также незаменимым аминокислотам, ω -кислотам, витаминам, минеральным веществам и пищевым волокнам. Характерны

отсутствие глютена и лактозы, а также быстрое всасывание и поступление в кровоток. В эндокринологической практике, как правило, СМП используется в качестве дополнительного источника питания [7].

Основные патофизиологические точки приложения специализированного медицинского питания в диабетологии

Гликемическое действие СМП разворачивается преимущественно в постпрандиальный период, и его влияние на уровень постпрандиальной гипергликемии является приоритетным. Отсюда следует, что основным гликемическим эффектом СМП следует считать предупреждение развития и устранение постпрандиальной гипергликемии.

Постпрандиальная гипергликемия у пациентов с СД2 является основным прогностическим маркером развития эндотелиальной дисфункции, ишемической болезни сердца (ИБС) и других макрососудистых осложнений СД2 [8]. Между тем в настоящее время не вызывает сомнения, что патофизиологическое действие постпрандиальной гипергликемии опосредовано развитием вариабельности гликемии, окислительного стресса, эпигенетическими изменениями и формированием плохой метаболической памяти [9].

Вариабельность гликемии определяется размахом экскурсий гликемии, профилем пиков и надиров гликемии и характеризуется различными показателями. При этом «золотым стандартом» вариабельности гликемии до настоящего времени остается MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions – среднее значение экскурсий гликемии, превышающих по величине 1 стандартное отклонение). Так, при сочетании СД2 и ИБС вариабельность гликемии превышает таковую у пациентов с СД2 без ИБС, статистически значимо коррелирует с толщиной интима-медиа и повышением риска присоединения макрососудистых осложнений. Таким образом, вариабельность гликемии отражает риск развития атеросклероза и коррелирует с тяжестью ИБС при СД2 [10]. Частота развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий MACE (Main Adverse Coronary Event: нефатальные острый инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга или кардиальная смерть), по данным непрерывного мониторинга гликемии, достоверно значимо коррелирует с показателем вариабельности гликемии MAGE. Так, у пожилых пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, частота развития MACE соответствовала 30,2, 14,8 и 8,1% при зарегистрированной величине показателя вариабельности гликемии MAGE, соответствующей диапазону значений $>3,94$, $2,55$ – $3,94$ и $<2,55$ ммоль/л соответственно ($p=0,004$) [11]. При этом использование сахароснижающих препаратов, относящихся к различным классам, характеризуется неодинаковой величиной вариабельности гипергликемии вследствие различного механизма фармакологического действия – инсулинзависимого, инсулиннезависимого, антигипергликемического и т.д. [12]. Между тем питание как субстрат подъема гипергликемии в постпрандиальный период также вносит существенный вклад в величину постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии, в зависимости от калоража, гликемического индекса и гликемической нагрузки пищи, спо-

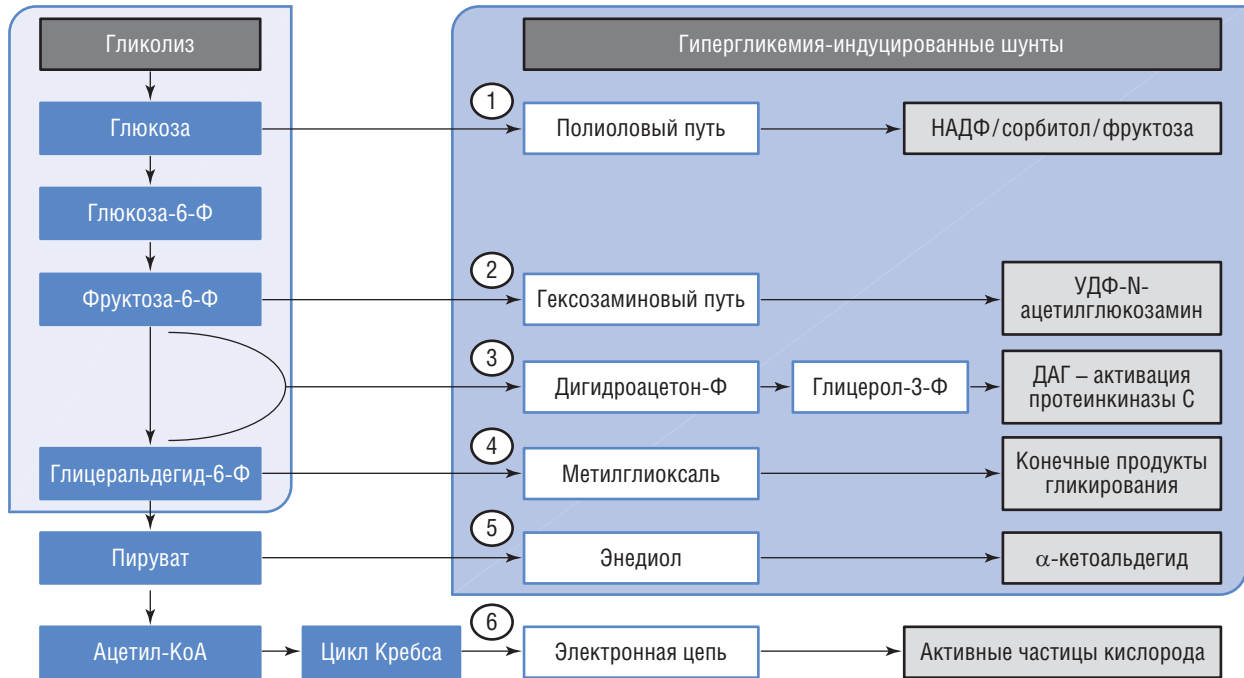


Рис. 1. Патогенетическая основа развития глюкозотоксичности (адаптировано по X. Luo и соавт. [14])

соба пищевой обработки, скорости всасывания углеводов и жиров. При этом модифицирование и унификация пищевой составляющей варибельности гликемии могут быть достигнуты при использовании СМП. Между тем различный режим замещения естественного питания и различие в составе СМП могут оказывать различное влияние на уровень постпрандиальной гипергликемии, величину варибельности гликемии и интенсивность окислительного стресса.

В условиях хронической гипергликемии активируются патологические сигнальные пути (рис. 1), что вызывает развитие глюкозотоксичности, а также способствует прогрессированию СД2 и присоединению диабетических осложнений. При этом придается значение как окислительному, так и предшествующему ему восстановительному стрессу, опосредованному избыточным переходом никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) через митохондриальную мембрану [13].

Постпрандиальная гипергликемия и глюкозотоксичность проявляются дисрегуляцией микроРНК. Методом компьютерного моделирования биологических объектов *in silico* статистически подтверждено, что высокая гипергликемия способствует развитию как эндотелиальной дисфункции, так и активации процесса апоптоза. Кроме того, появление некоторых микроРНК может рассматриваться в качестве биологического маркера не только выраженной глюкозотоксичности, но и ранних нарушений углеводного обмена. Установлено, что наиболее вероятными причинами, вызывающими дисрегуляцию микроРНК и матричной РНК в культуре клеток HUVEC и клеточных линиях кролика и человека, являются нарушения в системе регуляции актинового цитоскелета, фосфоинозитолактоинового сигнального пути, фокальной адгезии, апоптоза, а также сигнальных путей Wnt, MAPK, mTOR, нейротрофина и инсулина [15]. Между тем

в экспериментальной животной модели показано, что процессу дисрегуляции микроРНК отводится определяющая роль в формировании плохой метаболической памяти, и это ассоциируется прежде всего с воздействием микроРНК-125b и микроРНК-146a-5p, влияющих на экспрессию белка теплового шока p66 и активацию ядерного транскрипционного фактора NF-κB [16].

Постпрандиальная гипергликемия способствует образованию в избыточном количестве конечных продуктов гликирования (КПГ) – гетерогенных по химическому строению соединений, накапливающихся в плазме крови и тканях. Кроме того, придается значение активации экспрессии рецепторов к КПГ (RAGE), опосредованной, в свою очередь, активацией ядерного транскрипционного фактора NF-κB, процесса фосфорилирования белка теплового шока p65, а также экспрессией циклооксигеназы COX-2 [17]. Цитотоксичность и апоптоз β-клеток под действием КПГ опосредуется эффектом воздействия еще одного белка теплового шока – p60, сигнальный путь которого включен в процесс гипертрофии и дисфункции β-клеток при активации оси КПГ-RAGE в условиях гипергликемии [18].

Между тем в условиях высокой гипергликемии под воздействием частиц активного кислорода обратимым или необратимым посттрансляционным изменениям подвергаются синтезируемые в клетке белки, что в свою очередь вызывает прямое или опосредованное изменение окислительно-восстановительного потенциала клеток. При этом основное значение придается активации полиолового пути и АДФ-рибозилирования (рис. 2).

В условиях высокой гипергликемии и окислительного стресса возможно также усиление интенсивности провоспалительных процессов вследствие активации под действием свободных радикалов кислорода Toll-подобных рецепторов



Рис. 2. Посттрансляционное модифицирование белков при сахарном диабете (адаптировано по [19])

в моноцитах, эндотелиоцитах микро- и макрососудов, кардиомиоцитах, что ассоциируется с развитием сосудистых осложнений СД2 [20].

Сахароснижающая эффективность специализированного гликемического питания

В последнее десятилетие проведена серия клинических исследований, направленных на оценку сахароснижающего эффекта СМП, используемого в качестве адъювантного метода сахароснижающей терапии, а также на выявление клинических групп пациентов, назначение СМП которым наиболее целесообразно.

Показано, что назначение СМП может быть эффективным в режиме замены трех основных или одного (утреннего или вечернего) приема пищи. Тестировали группы, включавшие пациентов с впервые выявленным СД2, имевших длительный анамнез СД2, пожилых пациентов и подростков при сочетании СД2 с висцеральным ожирением, а также пациентов, соблюдающих религиозные посты. Между тем СМП назначали в качестве компонента терапевтического обучения [подсчет хлебных единиц (ХЕ), быстрое достижение реального терапевтического результата]. Кроме того, тестировали различную длительность использования СМП в режиме 1, 3, 6, 12 мес для определения оптимальной продолжительности курсового использования.

При проведении клинических исследований тестировали разнообразные продукты СМП, выпускаемые различными фирмами-производителями. В ряде случаев дизайн исследований предусматривал сравнение head-to-head. В настоящее время на сайте www.ClinicalTrial.com зарегистрировано 13 РКИ с использованием продукта Glucerna, 12 – Fresubin, 1 – Nutricomp Drink Plus, 75 – Nutricia, 1 – Slim-Fast, 1 – Ensure Fiber. Необходимо остановиться на наиболее показательных из них.

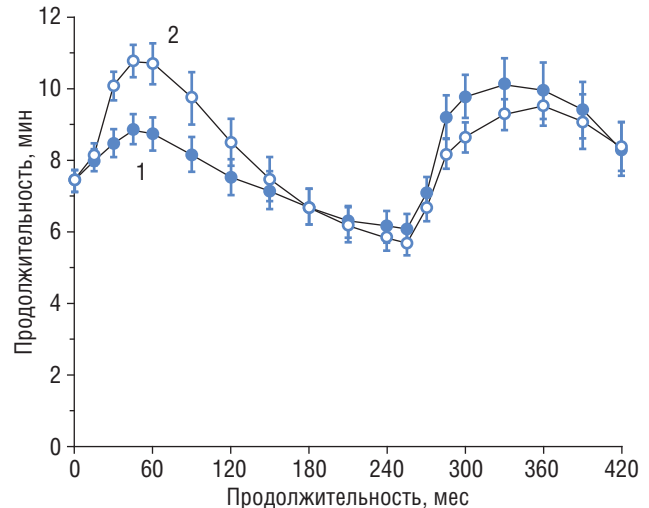


Рис. 3. Прандиальный гликемический ответ на фоне приема специализированного медицинского питания (1) и стандартного завтрака (2) (адаптировано по [21])

Следует обратить внимание на то, что гликемический эффект, характеризующий включение СМП в схему сахароснижающей терапии, соответствует снижению уровня HbA_{1c} на ~0,5%. При этом происходит снижение постпрандиальной гликемии на ~1,5 ммоль/л в сравнении с контрольным приемом пищи.

У пациентов с СД2 и висцеральным ожирением в течение 3 мес оценивали замещение одного приема пищи (завтрака) с помощью СМП, характеризующегося низким гликемическим индексом. Продемонстрировано преимущественное положительное воздействие СМП на уровень постпрандиальной гликемии в сравнении с изокалорийным естественным питанием, гликемический индекс которого был более высоким. Так, площадь под гликемической постпрандиальной кривой AUC составила 141 (114; 174) в сравнении с 259 (211; 318) ммоль/мин на 1 л при использовании стандартного завтрака ($p < 0,0002$) [21]. Исследователи отдали предпочтение терапевтической опции «замещение завтрака» вследствие циркадианного ритма инсулиночувствительности (эффект аркуатных ядер центральной нервной системы в отношении чувствительности к инсулину, лептину и грелину) и инсулинзависимого захвата глюкозы [22]. Между тем динамика постпрандиальной гипергликемии на фоне СМП и стандартного приема пищи во время ланча оказалась сопоставимой.

При приеме 203 китайскими пациентами с СД2 в течение 8 дней препарата Глюцерна SR показано снижение вариабельности гликемии, более выраженное в сравнении с отмечаемым при использовании активного препарата сравнения Fresubin Diabetes (Sino-Swed Pharmaceutical Corporation). В качестве первичной конечной точки рассматривалась площадь под гликемической кривой AUC в течение 240 мин, составившая $5,60 \pm 5,88$ и $7,97 \pm 6,32$ ммоль/л в час соответственно при приеме Glucerna SR и Fresubin Diabetes ($p = 0,0061$). При этом скорректированный постпрандиальный пик гликемии также был статистически значимо

ниже при приеме Glucerna SR ($3,51 \pm 2,04$ ммоль/л в сравнении с $4,69 \pm 1,99$ ммоль/л при использовании Fresubin Diabetes, $p < 0,0001$). Прием Glucerna SR также ассоциировался с более длительным прандиальным инсулиновым ответом в сравнении с выявленным у принимавших Fresubin Diabetes ($105 \pm 43,4$ и $88,81 \pm 37,69$ мин соответственно; $p = 0,0050$) [23].

В исследовании S. Fonda [24] сопоставлен прандиальный эффект 3 представителей СМП: Glucerna Weight Loss Shake, Slim-Fast Shake и Ensure Fiber Shake. Дизайн исследования был проспективным перекрестным и предполагал наличие трех ветвей. Продемонстрирован лучший сахароснижающий профиль при использовании Glucerna, который характеризовался также меньшей площадью под кривой AUC. Между тем обнаружено, что только у 22% пациентов с СД2, принимавших Glucerna, уровень постпрандиальной гликемии превышал целевые значения.

Низкокалорийное питание у пациентов с СД2 не может сохранять свою эффективность в течение длительного периода времени. Между тем СМП, имеющее низкий гликемический индекс, способствует снижению уровня постпрандиальной гликемии и более длительному периоду сохранения приверженности пациента к проводимой терапии.

Профильные группы пациентов

Некомплаентность пациента является показанием для назначения СМП, так как позволяет быстро улучшить прандиальный контроль и исключить привносимые пациентом субъективные ошибки [25]. Особенно актуально назначение СМП при впервые выявленном СД2, так как это предопределяет исключение отрицательного метаболического результата и снижение качества жизни пациента. СМП позволяет преодолеть проблему неправильного подсчета ХЕ вследствие систематических ошибок. Использование СМП предполагает «автоматический» подсчет ХЕ, зависящий лишь от его объема.

Пациенты с длительным анамнезом СД2 являются чрезвычайно сложной для управления профильной группой. Как правило, они имеют длительно существующее нарушение пищевого рациона, при этом не осознаваемое самим пациентом. Нами установлено, что однократная замена завтрака с помощью СМП Glucerna SR (Abbott, Нидерланды) позволяет улучшить прандиальный контроль. При этом однократная замена ужина оказывает еще более выраженное улучшение прандиального контроля в сравнении с однократной заменой завтрака [26].

Коррекция ожирения у подростков. Установлена эффективность использования СМП в замещающем режиме в сочетании с изменением образа жизни у 113 тучных подростков (средний возраст – 15 лет, средний ИМТ – $37,1$ кг/м²), придерживающихся суточного калоража 1300–1500 ккал/день. Характерно, что уже через 4 мес на фоне приема СМП в сравнении с естественным питанием достигалось более выраженное статистически достоверно значимое снижение массы тела (на $6,3 \pm 0,6$; $p < 0,01$). При этом через 12 мес наблюдения снижение массы тела оказалось сопоставимым как в группе СМП,

так и в группе естественного питания ($-3,4 \pm 0,7\%$ от исходной массы тела, $p < 0,01$). Таким образом, по данным оценки краткосрочного эффекта диетотерапии, использование СМП у подростков наиболее эффективно [27].

Соблюдение религиозных постов. Использование СМП, разрешенного пищевыми правилами православного поста, позволило оптимизировать прандиальный контроль у 60 пациентов с СД2 в период многодневных религиозных постов. В наблюдательном исследовании в качестве СМП был использован продукт лечебного питания Glucerna SR с целью замещения ужина (в случае продолжительной вечерней церковной службы, отодвигающей ужин на более позднее время). Интервенционное вмешательство проводилось в период поста у 30 пациентов (у 15 – ежедневно, у 15 других – 2–4 раза в неделю). Другие 30 пациентов составили контрольную группу (Glucerna SR-). У пациентов с СД2, принимавших в период религиозного поста Glucerna SR, продемонстрировано улучшение гликемического контроля. Так, межгрупповое различие динамики параметров между объединенной интервенционной и контрольной группами составило для HbA_{1c} $-0,4\%$ ($p < 0,05$), постпрандиальной гликемии $-0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), гликемии натощак $-0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), показателя вариабельности гликемии $MAGE_{скг}$, определенного по данным многоточечного самоконтроля гликемии, $-1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Установлено сопоставимое улучшение постпрандиального профиля гликемии как при постоянном, так и при периодическом использовании лечебного питания ($p > 0,05$). Снижение постпрандиальной гипергликемии наблюдалось в течение следующего за замещением ужина дня: отмечена динамика постпрандиальной гипергликемии после завтрака и обеда – на $0,4$ и $0,5$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, с целью улучшения прандиального контроля у пациентов с СД2 в период религиозного поста, потенциально связанного с риском развития постпрандиальной гипергликемии, целесообразно использовать СМП. Тема СМП должна рассматриваться при терапевтическом обучении пациентов в факультативном модуле «СД2 и религиозный пост» [28].

Пожилые пациенты при отсутствии экономических препятствий быстро достигают улучшения гликемического контроля. Между тем устранение постпрандиальной гипергликемии отмечается и в группе гериатрических пациентов со сниженными мнестическими способностями.

Медицинским показанием к временному использованию СМП у пациентов с СД2 может служить *стоматологическое вмешательство, подготовка к гастро- или колоноскопии* [29].

Внегликемические эффекты специализированного гликемического питания

В составе продуктов СМП имеется низкое содержание насыщенных жирных кислот, они обогащены полиненасыщенными жирными кислотами. При этом продукт T-Diet Plus@Diabet P (Испания) содержит ω -3 жирные кислоты

растительного происхождения (линолевую и линоленовую) и входящие в состав рыбьего жира эйкозапентаеновую и докозогексаеновую [30].

Использование СМП позволяет провести коррекцию ω -3 липидной составляющей пищи. В двойном слепом многоцентровом РКИ с участием 102 пациентов было тестировано использование жидкого СМП PDL-0101, содержащего 1,8 г/дл эйкозапентаеновой кислоты, 12 мг/дл астаксантина (агар-производного каротиноида морского происхождения) и 100 мг/дл токотриенов $\gamma\Delta$, обогащенных геранилгераниолом, экстрагированным из семян *Vixa orellana*. Продемонстрировано, что через 4 нед терапии в интервенционной группе (в сравнении с плацебо) обнаружено снижение уровня триглицеридов (-9,5 и +10,6% соответственно, $p < 0,001$) и нейтральная динамика липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности [31].

Между тем отмечено, что, несмотря на трудность стандартизации липофильных биоактивных составляющих в отношении всасывания, введение их в составе жидкой формы СМП характеризуется более прогнозируемым профилем и является предпочтительным. Однако при этом оптимальный состав СМП все еще не определен [32]. Следует учитывать, что сбалансированность питания по белкам, жирам, углеводам, растворимым волокнам, микроэлементам не может быть долгосрочным эквивалентом естественного питания.

Другой проблемой, связанной с СМП (Fresubin, «Fresenius Kabi», Франция), является использование его в длительном режиме (>3–6 мес), что в условиях *in vivo* оказалось ассоциировано с обратимым набором массы тела, увеличением размеров адипоцитов и повышением степени выраженности инсулинорезистентности и подъемом артериального давления [33, 34]. Установлено, что данное транзитное изменение метаболизма сопряжено с усилением активности в системе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и транзитным повышением уровня кортизола [35]. Таким образом, после успешного терапевтического обучения знаниям, умениям и навыкам рационального питания при СД2 пациента следует переключить с СМП на естественное питание.

СМП, умеренно влияя на коррекцию дислипидемии, способствует снижению массы тела. Присутствие растворимых пищевых волокон в составе СМП вызывает нормализацию состава микрофлоры, часто нарушенной у пациентов с СД2 [36]. Установлено, что входящие в состав СМП жидкие рас-

творимые волокна способствуют колонизации кишечника бутират-продуцирующей флорой и снижению выраженности провоспалительного ответа [37]. Диет-ассоциированное модулирование микробиоты у пациентов с СД2 обусловлено содержанием пребиотиков (фруктоолигосахариды) в составе СМП. Как полагают, это связано с высвобождением гормонов желудочно-кишечного тракта (ГПП-1, пептид YY) и повышением активности матричной РНК, ответственной за снижение аппетита и устранение пиков постпрандиальной гликемии. Кроме того, отмечается повышение эндогенной секреции ГПП-2, улучшающей функции кишечного барьера. При этом развивается инкретиновый эффект, сопровождающийся улучшением инсулино- и лептинчувствительности.

Установлено, что образование белой жировой ткани зависит от активности процесса ферментации вследствие модулирования рецептора G-протеинсвязанного белка GPR43, участвующего в формировании патологических сигнальных путей, ответственных за развитие СД2 и висцерального ожирения. Использование СМП способствует не только снижению уровня эндотоксинемии, но и предполагает уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов белой жировой ткани, а также повышение печеночного синтеза эндогенных ферментов антиоксидантной защиты [38].

Выводы

1. Стартовая терапия и интенсификация СД2 предполагают обязательное соблюдение правил диетического питания, являющегося наиболее рациональным при использовании СМП в качестве дополнительного источника питания.
2. Максимальный гликемический эффект при использовании СМП ассоциирован с устранением постпрандиальной гипергликемии, основного фактора риска присоединенных осложнений СД2. Снижение вариабельности гликемии и интенсивности окислительного стресса при приеме СМП предотвращает формирование плохой метаболической памяти.
3. Использование СМП позволяет быстрее сформировать правильное питание при переключении на естественную пищу и обеспечить максимальный терапевтический эффект сахароснижающей терапии, что способствует повышению комплаентности пациента с СД2 и, следовательно, реализации активного управления СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва:

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заслуженный деятель науки РФ

E-mail: endocrine@mtu-net.ru

Камынина Людмила Леонидовна – врач-эндокринолог, кандидат медицинских наук, сотрудник кафедры эндокринологии

E-mail: petrology@yandex.ru

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии

E-mail: endocrine@mtu-net.ru

Джусоева Мадина Анатольевна – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии

E-mail: endocrine@mtu-net.ru

1. Serlie M.J., Ter Horst K.W., Brown A.W. Addendum: Hypercaloric diets with high meal frequency, but not increased meal size, increase intrahepatic triglycerides: A randomized controlled trial // *Hepatology*. 2016 Mar 31. doi: 10.1002/hep.28588. [Epub ahead of print]
2. Koopman K.E., Caan M.W., Nederveen A.J. et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial // *Hepatology*. 2014. Vol. 60, N 2. P. 545–553.
3. Simopoulos A.P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity // *Nutrients*. 2016 Mar 2. Vol. 8, N 3. pii: E128. doi: 10.3390/nu8030128.
4. Woting A., Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, N 4. P. 202.
5. Thomas D., Elliott E.J. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 1: CD006296.
6. Yimam M., Brownell L., Jia Q. Aloesin as a medical food ingredient for systemic oxidative stress of diabetes // *World J. Diabetes*. 2015. Vol. 6, N 9. P. 1097–1107.
7. Черникова Н.А. Специализированное медицинское питание Глюцерна SR в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. 2009. № 4. С. 57–62.
8. Reyes-Soffer G., Holleran S., Di Tullio M.R. et al. Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2010. Vol. 59, N 9. P. 1365–1371.
9. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, N 10. P. 18 381–18 406.
10. Zhang X., Xu X., Jiao X. et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Res.* 2013. Article ID 576916.
11. Su G., Mi S., Tao H., Li Z. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. P. 19.
12. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносков Н.П. и др. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2014. № 4. С. 72–80.
13. Yan L.J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress // *J. Diabetes Res.* 2014. Article ID 137919.
14. Luo X., Wu J., Jing S., Yan L.J. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity // *Aging Dis.* 2016. Vol. 7, N 1. P. 90–110.
15. Silambarasan M., Tan J.R., Karolina D.S. et al. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, N 4.
16. Zhong X, Liao Y, Chen L. The microRNAs in the pathogenesis of metabolic memory. *Endocrinology*. 2015 Sep. Vol. 156, N 9. P. 3157–3168.
17. Lan K.C., Chiu C.Y., Kao C.W. et al. Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF- κ B-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation // *PLoS One*. 2015 Apr 21. Vol. 10, N 4. Article ID e0124418.
18. Guan S.S., Sheu M.L., Yang R.S. et al. The pathological role of advanced glycation end products-downregulated heat shock protein 60 in islet β -cell hypertrophy and dysfunction // *Oncotarget*. 2016 Apr 5. doi: 10.18632/oncotarget.8604. [Epub ahead of print]
19. Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications // *Biochem. Insights*. 2016. Vol. 9. P. 1–9.
20. Pahwa R., Jialal I. Hyperglycemia induces toll-like receptor activity through increased oxidative stress // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016 Apr 22. [Epub ahead of print]
21. Stenvers D.J., Schouten L.J., Jurgens J. et al. Breakfast replacement with a low-glycaemic response liquid formula in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial // *Br. J. Nutr.* 2014 Aug 28. Vol. 112, N 4. P. 504–512.
22. Stenvers D.J., Jonkers C.F., Fliers E. et al. Nutrition and the circadian timing system // *Prog. Brain Res.* 2012. Vol. 199. P. 359–376.
23. Wang W.Q., Zhang Y.F., Zhou D.J. et al. Open-label, randomized, multiple-center, parallel study comparing glycemic responses and safety profiles of Glucerna versus Fresubin in subjects of type 2 diabetes mellitus // *Endocrine*. 2008. Vol. 33, N 1. P. 45–52.
24. Fonda S.J., Jain A., Vigersky R.A. A head-to-head comparison of the postprandial effects of 3 meal replacement beverages among people with type 2 diabetes // *Diabetes Educ.* 2010. Vol. 36, N 5. P. 793–800.
25. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Диаожирение: как сохранить комплаентность пациента? // *Врач*. 2014. № 11. С. 6–9.
26. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Черникова Н.А., Джусоева М.В. Роль и место рационального питания в оптимизации управления сахарным диабетом 2-го типа // *Мед. совет*, 2016. № 3. С. 106–111.
27. Berkowitz R.I., Wadden T.A., Gehрман C.A. et al. Meal replacements in the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol. 19, N 6. P. 1193–1199.
28. Камынина Л.Л., Аметов А.С. Оптимизация прандиального контроля в период религиозного поста с помощью специализированного лечебного питания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра»*. М., 2–5 марта 2016 г. С. 144.
29. Gustafsson U.O., Segelman J., Ljungqvist O. et al. Can nutritional supplements and rectal enema be used as bowel cleansing for colonoscopy? Results of a randomized controlled pilot study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49, N 4. P. 485–491.
30. Garcia-Rodriguez C.E., Mesa M.D., Olza J. et al. Postprandial glucose, insulin and gastrointestinal hormones in healthy and diabetic subjects fed a fructose-free and resistant starch type IV-enriched enteral formula // *Eur. J. Nutr.* 2013. Vol. 52, N 6. P. 1569–1578.
31. Maki K.C., Geohas J.G., Dicklin M.R. et al. Safety and lipid-altering efficacy of a new omega-3 fatty acid and antioxidant-containing medical food in men and women with elevated triacylglycerols // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2015. Vol. 99. P. 41–46.
32. McClements D.J. Utilizing food effects to overcome challenges in delivery of lipophilic bioactives: structural design of medical and functional foods // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. Vol. 10, N 12. P. 1621–1632.
33. Mikuska L., Vrabцова M., Horvathova L. et al. Chronic liquid nutrition feeding affects blood pressure, heart and kidney morphology, and serum lipid profile in Wistar rats // *Gen. Physiol. Biophys.* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print]
34. Mikuska L., Vrabцова M., Lackovicova L. et al. Long-term liquid nutrition intake and development of obesity: differences between young and adult rats // *Endocr. Regul.* 2013. Vol. 47, N 2. P. 85–92.

35. Vrabцова M., Mikuska L., Zeman M., Mravec B. Exaggerated activity of HPA axis in obese rats fed normocaloric liquid nutrition // *Acta Biol. Hung.* 2014. Vol. 65, N 3. P. 285–293.

36. Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172, N 4. P. R167–R177.

37. Valcheva R., Hotte N., Gillevet P. et al. Soluble dextrin fibers alter the intestinal microbiota and reduce proinflammatory cytokine secretion in male IL-10-deficient mice // *J. Nutr.* 2015. Vol. 145, N 9. P. 2060–2066.

38. Chen J., He X., Huang J. Diet effects in gut microbiome and obesity // *J. Food Sci.* 2014. Vol. 79, N 4. P. R442–R451.

REFERENCES

1. Serlie M.J., Ter Horst K.W., Brown A.W. Addendum: Hypercaloric diets with high meal frequency, but not increased meal size, increase intrahepatic triglycerides: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2016 Mar 31. doi: 10.1002/hep.28588. [Epub ahead of print]

2. Koopman K.E., Caan M.W., Nederveen A.J., et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2014; Vol. 60 (2): 545–53.

3. Simopoulos A.P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016 Mar 2; Vol. 8 (3). pii: E128. doi: 10.3390/nu8030128.

4. Woting A., Blaut M. The Intestinal microbiota in metabolic disease. *Nutrients*. 2016 Apr 6; Vol. 8 (4). pii: E202. doi: 10.3390/nu8040202.

5. Thomas D., Elliott E.J. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; Vol. 1: CD006296.

6. Yimam M., Brownell L., Jia Q. Aloesin as a medical food ingredient for systemic oxidative stress of diabetes. *World J Diabetes*. 2015; Vol. 6 (9): 1097–107.

7. Chernikova N.A. The specialised medical food Gljucerna SR in the complex therapy of the patients with Diabetes Mellitus. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2009; Vol. 4: 57–62. (in Russian)

8. Reyes-Soffer G., Holleran S., Di Tullio M.R., et al. Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010; Vol. 59 (9): 1365–71.

9. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? *Int J Mol Sci*. 2014; Vol. 15 (10): 18 381–406.

10. Zhang X., Xu X., Jiao X., et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013. Article ID 576916.

11. Su G., Mi S., Tao H., Li Z., et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; Vol. 10: 19.

12. Babenko A.Yu., Krasnilnikova E.I., Likhonosov N.P., et al. Different antihyperglycaemic drug effects on glycaemic variability in type 2 diabetic patients. *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2014; Vol. 17 (4): 72–80. (in Russian)

13. Yan L.J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res*. 2014; Vol. 2014. Article ID 137919.

14. Luo X., Wu J., Jing S., Yan L.J. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis*. 2016; Vol. 7 (1): 90–110.

15. Silambarasan M., Tan J.R., Karolina D.S., et al. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016; Vol. 17 (4).

16. Zhong X., Liao Y., Chen L. The microRNAs in the pathogenesis of metabolic memory. *Endocrinology*. 2015 Sep; Vol. 156 (9): 3157–68.

17. Lan K.C., Chiu C.Y., Kao C.W., et al. Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF- κ B-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation. *PLoS One*. 2015 Apr 21; Vol. 10 (4). Article ID e0124418.

18. Guan S.S., Sheu M.L., Yang R.S., et al. The pathological role of advanced glycation end products-downregulated heat shock protein 60 in islet β -cell hypertrophy and dysfunction. *Oncotarget*. 2016 Apr 5. doi: 10.18632/oncotarget.8604. [Epub ahead of print]

19. Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications. *Biochem Insights*. 2016; Vol. 9: 1–9.

20. Pahwa R., Jialal I. Hyperglycemia induces toll-like receptor activity through increased oxidative stress. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 Apr 22. [Epub ahead of print]

21. Stenvers D.J., Schouten L.J., Jurgens J., et al. Breakfast replacement with a low-glycaemic response liquid formula in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2014 Aug 28; Vol. 112 (4): 504–12.

22. Stenvers D.J., Jonkers C.F., Fliers E., et al. Nutrition and the circadian timing system. *Prog Brain Res*. 2012; Vol. 199: 359–76.

23. Wang W.Q., Zhang Y.F., Zhou D.J., et al. Open-label, randomized, multiple-center, parallel study comparing glycemic responses and safety profiles of Glucerna versus Fresubin in subjects of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2008; Vol. 33 (1): 45–52.

24. Fonda S.J., Jain A., Vigersky R.A. A head-to-head comparison of the postprandial effects of 3 meal replacement beverages among people with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2010; Vol. 36 (5): 793–800.

25. Ametov A.S., Kamynina L.L., Ahmedova Z.G. Diobesity: how to conserve the patient's compliance? *Vrach [Physician]*. 2014; Vol. 11: 6–9. (in Russian)

26. Ametov A.S., Kamynina L.L., Chernikova N.A., Dzhusoeva M.V. The role and the place of the specialized medical food in the optimisation of the type 2 diabetes mellitus management. *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2016; Vol. 3: 106–11. (in Russian)

27. Berkowitz R.I., Wadden T.A., Gehrman C.A., et al. Meal replacements in the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; Vol. 19 (6): 1193–9.

28. Kamynina L.L., Ametov A.S. The optimisation of the glucose prandial control with specialized medical food at the patients with Type 2 Diabetes Mellitus at the religious fasting In: *Proceedings of the VII All-Russian Congress of Endocrinology «The progress of the personalized medicine now – achievements of the practical healthcare tomorrow»*. Moscow, 2–5 March 2016: 144. (in Russian)

29. Gustafsson U.O., Segelman J., Ljungqvist O., et al. Can nutritional supplements and rectal enema be used as bowel cleansing for colonoscopy? Results of a randomized controlled pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2014; Vol. 49 (4): 485–91.

30. Garcia-Rodriguez C.E., Mesa M.D., Olza J., et al. Postprandial glucose, insulin and gastrointestinal hormones in healthy and diabetic sub-

jects fed a fructose-free and resistant starch type IV-enriched enteral formula. *Eur J Nutr.* 2013; Vol. 52 (6): 1569–78.

31. Maki K.C., Geohas J.G., Dicklin M.R., et al. Safety and lipid-altering efficacy of a new omega-3 fatty acid and antioxidant-containing medical food in men and women with elevated triacylglycerols. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015; Vol. 99: 41–6.

32. McClements D.J. Utilizing food effects to overcome challenges in delivery of lipophilic bioactives: structural design of medical and functional foods. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; Vol. 10 (12): 1621–32.

33. Mikuska L., Vrabcova M., Horvathova L., et al. Chronic liquid nutrition feeding affects blood pressure, heart and kidney morphology, and serum lipid profile in Wistar rats. *Gen Physiol Biophys.* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print]

34. Mikuska L., Vrabcova M., Lackovicova L., et al. Long-term liquid nutrition intake and development of obesity: differences between young and adult rats. *Endocr Regul.* 2013; Vol. 47 (2): 85–92.

35. Vrabcova M., Mikuska L., Zeman M., Mravec B. Exaggerated activity of HPA axis in obese rats fed normocaloric liquid nutrition. *Acta Biol Hung.* 2014; Vol. 65 (3): 285–93.

36. Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015; Vol. 172 (4): R167–77.

37. Valcheva R., Hotte N., Gillevet P., et al. Soluble dextrin fibers alter the intestinal microbiota and reduce proinflammatory cytokine secretion in male IL-10-deficient mice. *J Nutr.* 2015; Vol. 145 (9): 2060–6.

38. Chen J., He X., Huang J. Diet effects in gut microbiome and obesity. *J Food Sci.* 2014; Vol. 79 (4): R442–51.

Положительные метаболические и антиоксидантные свойства тестостерон-заместительной терапии при сочетании сахарного диабета типа 2 и гипогонадизма



А.С. Аметов¹,
Л.Л. Камынина¹,
О.А. Рождественская¹,
Е.Ю. Пашкова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

² Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

При сахарном диабете типа 2 (СД2) для достижения комплексных целевых метаболических показателей необходимо использовать многофакторную терапию. Современный подход к управлению СД2 предполагает коррекцию мужского гипогонадизма препаратами тестостерона – гормона, обладающего метаболическими и антиоксидантными свойствами.

Цель – оценить антиоксидантные свойства тестостерон-заместительной терапии и исследовать связь антиоксидантного статуса и метаболических параметров при использовании данной терапии у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Материал и методы. В рандомизированном (1:1) наблюдательном клиническом исследовании приняли участие 124 пациента, страдающих СД2 в сочетании с гипогонадизмом. Пациенты основной группы в течение 12 мес получали на кожу гель тестостерона андрогель 50 мг/сут. Пациенты контрольной подгруппы тестостерон-заместительную терапию не использовали. Исходно и через 12 мес тестостерон-заместительной терапии оценена динамика антропометрических, метаболических параметров [уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности (ИА)], показателей окислительного статуса [уровень супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), показатель динамики интенсивности окислительного стресса (ΔO_xS)]. Оценены параметры безопасности: уровень простатического специфического антигена (ПСА) и объем предстательной железы (Vпр.ж.). Статистическая обработка проведена с использованием статистического программного пакета Statistica 6.0 для Windows с помощью методов параметрической статистики.

Результаты и обсуждение. На фоне андрогенотерапии отмечена положительная динамика HbA_{1c}, ТГ, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ИА. Через 12 мес тестостерон-заместительной терапии межгрупповое различие составило -0,8%, -0,21, -0,16, 0,08 и -0,26 ммоль/л и -0,6 Ед соответственно ($p < 0,05$). В основной группе повышение уровня тестостерона (с $9,2 \pm 1,8$ до $15,4 \pm 2,1$ пмоль/л) ассоциировалось с повышением СОД с $175,1 \pm 13,0$ до $199,0 \pm 11,0$ Ед/мл, ГПО – с $5256,8 \pm 778,9$ до $6589,3 \pm 734,2$ Ед/л и ΔO_xS – с 1,0 до 1,17 ($p < 0,05$). Не выявлено повышение уровня ПСА и Vпр.ж. ($p > 0,05$).

Выводы. Коррекция гипогонадизма у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением с помощью тестостерон-заместительной терапии может способствовать безопасному и эффективному улучшению метаболических и антропометрических показателей, устранению глюкозолипотоксичности и повышению антиоксидантного статуса.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, висцеральное ожирение, окислительный стресс, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, тестостерон, тестостерон-заместительная терапия, мужское здоровье

The positive metabolic and antioxidative properties of the testosterone replacement therapy at the combination of the type 2 diabetes mellitus and the hypogonadism

A.S. Ametov¹, L.L. Kamynina¹,
O.A. Rozhdestvenskaya¹,
E.Yu. Pashkova²

¹ Russian Postgraduate Academy of Medical, Moscow

² Scientific Clinical Centre JSCo «RZD», Moscow

The treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is multifactorial because the complex metabolic targets. The recent approach to T2DM management is associated with the male hypogonadism correction using the testosterone replacement treatment (TRT), the hormone with metabolic and antioxidant effects.

Aim – to assume the antioxidant and metabolic TRT-effects at T2DM patients with visceral obesity and male hypogonadism. Purpose: the assessment of efficiency and safety of TRT at the patients with T2DM and male hypogonadism.

Material and methods. In the randomized (1:1) observational clinical trial 124 males with T2DM and androgen deficiency were included. Patients from the main group were treated with «Androgel» (10 mg/day cutaneous). The control group was without TRT. Before and after 12 months TRT it was assumed the dynamics of the following parameters: glycosylated hemoglobin HbA1c, triglycerides TG, total cholesterol T-CHOL, lipoproteins high density LPHD, lipoproteins low density LPLD, Atherogenic Index AI, and oxidative status parameters (superoxide dismutase SOD, glutathioneperoxidase GPO, Index of the oxidative stress dynamics ΔO_xS). The safety parameters (PSA and prostate volume Vpr) also were studied. The statistical handling was made with Statistica 6.0.

Results. If TRT took place, it was the positive dynamics of HbA1c, TG, T-CHOL, LPHD, LPLD, AI. During 12 months TRT the between-group differences were -0.8%, -0.21, -0.16, 0.08, -0.26 mmol/L and -0.6U accordingly ($p < 0.05$). At the main group the testosterone increasing from 9.2 ± 1.8 to 15.4 ± 2.1 pmol/L is associated with the increasing: SOD (from 175.1 ± 13.0 to 199.0 ± 11.0 U/mL), GPO (from 5256.8 ± 778.9 to 6589.3 ± 734.2 U/L), ΔO_xS (from 1.0 to 1.17) ($p < 0.05$). PSA and Vpr don't elevated ($p > 0.05$).

Conclusions. The correction of the androgen deficiency at the patients with T2DM, visceral obesity and male hypogonadism using TRT can help for safe and efficient improvement of metabolic parameters, elimination of glucolipotoxicity, and enhancement of the antioxidant status.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, visceral obesity, oxidative stress, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, testosterone, testosterone replacement therapy, men health

Гендерный аспект в управлении сахарным диабетом типа 2 (СД2) предполагает достижение не только целевых значений метаболического контроля, но и поддержание высокого качества мужского здоровья. При современном рассмотрении патогенетического механизма развития СД2 и мужского гипогонадизма выявляется их глубинная взаимосвязь. Так, ключевым звеном прогрессирования СД2 является развитие окислительного стресса, усиливающегося при повышении вариабельности гликемии. Образование избыточного количества свободных радикалов кислорода определяет формирование плохой метаболической гликемической памяти, интенсивность процесса перекисного окисления липидов и развитие эндотелиальной дисфункции. Между тем вследствие влияния окислительного стресса на синтез тестостерона и эректильную дисфункцию данный процесс способствует прогрессированию мужского гипогонадизма. Кроме того, избыток висцерального жира вызывает нарушение адипокинового ответа и предрасполагает к снижению уровня тестостерона. Установлено, что коррекция мужского гипогонадизма ассоциируется с улучшением метаболических характеристик углеводного и липидного ответа. В настоящее время наряду с прямым влиянием тестостерона на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси учитываются и его антиоксидантные

свойства, позволяющие внести вклад в устранение негативного эффекта свободных радикалов активного кислорода в условиях окислительного стресса при СД2.

Метаболические свойства тестостерона

Подтвержденная в настоящее время неразрывная патогенетическая связь между мужским гипогонадизмом и висцеральным ожирением позволяет рассматривать мужской гипогонадизм в качестве одного из компонентов метаболического синдрома. У пациентов с СД2 мужской гипогонадизм и висцеральное ожирение являются модифицируемыми факторами ухудшения гликемического и негликемического контроля. Распространенность мужского гипогонадизма у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением составляет 51% [1]. При этом отсутствие коррекции гипогонадизма опосредует прогрессивное ухудшение качества гликемического контроля, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, мужского остеопороза и повышение смертности [2].

Недостаток тестостерона ассоциируется с развитием состояния инсулинорезистентности. При этом инсулин, периферический гипоталамический регулятор, вызывает супрессию грелин-индуцированного сигнального пути кальция в нейронах аркуатных ядер гипоталамуса, вырабатывающих нейропептид Y, и, соответственно, усиление синтеза NPY,

способствующего набору массы тела [3]. Инсулинорезистентность на уровне гипоталамуса способствует снижению уровня **лютеинизирующего гормона (ЛГ)**, что также вносит вклад в снижение уровня тестостерона. Между тем периферический эффект инсулина в клетках Лейдига опосредует нарушение процесса стероидогенеза и снижение синтеза тестостерона (рис. 1).

В стероидпродуцирующих клетках, к которым относятся и клетки Лейдига, митохондрии являются ключевым регулятором стероидогенеза. При этом в условиях стресса как адаптивной реакции организма происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и супрессия гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной. Установлено, что митохондриальный стероидогенез – это сложный многоступенчатый процесс, характеризующийся сложным взаимодействием с другими клеточными и молекулярными структурами, особенно в период повышенной энергетической потребности организма. Так, ядерно-митохондриальное взаимодействие опосредовано вовлечением в процесс транскрипционных факторов: ядерных респираторных факторов NRF1 и NRF2, транскрипционного фактора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом PRARG, α -изоформы рецепторов эстрогенов ERR α , фактора, связывающего cAMP-респонсивный элемент CRE, и многими другими. Кроме того, следует установить вклад семейства рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, гамма-коактиватора 1 PGC1, регулирующего коактиваторы PGC1 α , PGC1 β , polycomb-репрессивного комплекса PRC и оказывающего влияние на различные сигнальные пути в зависимости от типа питания, воздействия различных факторов роста, температуры и других параметров. Между тем определяющую роль в интенсивности стероидогенеза в клетках Лейдига, вырабатывающих тестостерон, играет ключевой регулятор стероидогенеза PGC1, стимулирующий cAMP-PRKA, cGMP и β -адренергические

рецепторы. Необходимо отметить, что стрессовая адаптация (стресс по Селье) и стероидогенез в клетках Лейдига регулируются одними и теми же регуляторами, а синтез тестостерона коррелирует с уровнем стресса [5].

Показано, что даже у лиц без нарушения углеводного обмена имеется коррелятивная связь между снижением уровня общего тестостерона и развитием метаболического синдрома. При этом выявлена статистически достоверно значимая корреляция между уровнем общего тестостерона и обхватом талии ($\beta = -0,395$, $p = 0,03$), характеризующая степень выраженности абдоминального ожирения, а также между уровнем общего тестостерона и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($\beta = 0,195$, $p = 0,04$) [6]. Установлено, что у мужчин с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией уровень общего тестостерона обратно пропорционален массе гипертрофированного левого желудочка, уровню пульсового давления и усилению отраженной пульсовой волны [7].

В настоящее время продолжаются дебаты о значимости коррекции уровня тестостерона при использовании тестостерон-заместительной терапии для снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В ходе полемики в качестве аргументов приводятся результаты исследований, метаанализов и обобщенных обзоров, которые, как правило, характеризуются высокой гетерогенностью. При этом сторонники использования тестостерон-заместительной терапии задаются вопросом: «Не следует ли использовать тестостерон в качестве кардиологического препарата, в том числе для лечения хронической сердечной недостаточности?» [10, 11].

Согласно исследованию EMAS (European Male Aging Study Group), в котором приняли участие 2599 мужчин в возрасте 40–79 лет, проживающих в 8 европейских странах, мужской гипогонадизм ассоциируется с высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности. При этом данные показатели в 2 раза превышают общепо-

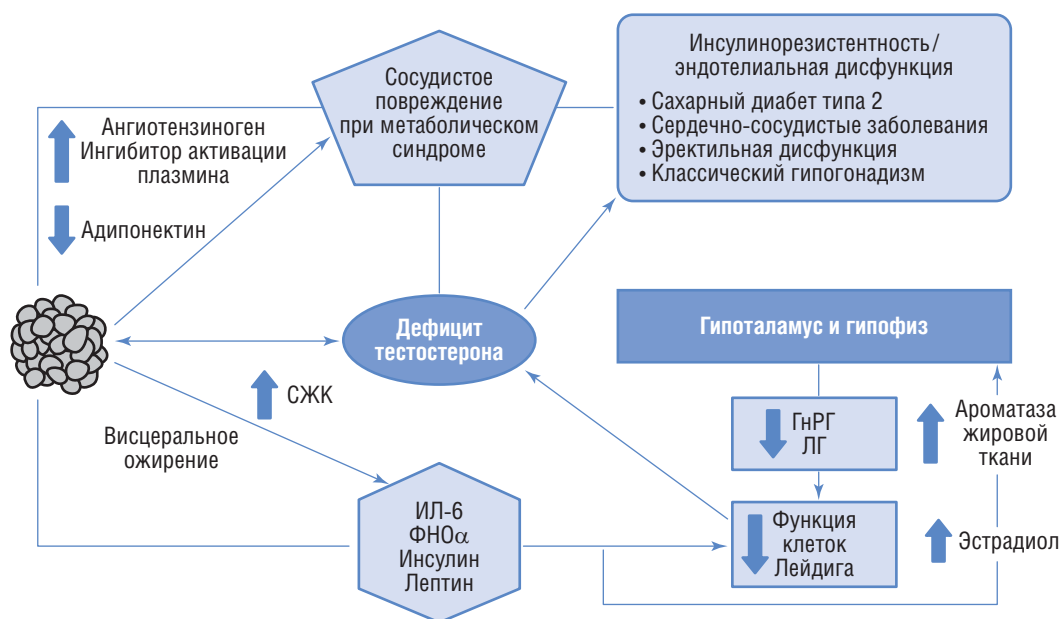


Рис. 1. Патогенетическая взаимосвязь между мужским гипогонадизмом, висцеральным ожирением и сахарным диабетом типа 2 (адаптировано по [4])

пуляционную смертность при уровне общего тестостерона <8 ммоль/л [отношение рисков (HR) 2,3 (1,2; 4,2)] и возрастают при сочетании с клиническими проявлениями гипогонадизма (снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение количества утренних эрекции) [HR=3,2 (1,8–5,8)] [12]. Характерно, что в данном исследовании более низкий уровень тестостерона ассоциировался с развитием метаболического синдрома согласно критериям ATP-III [отношение шансов (OR) 1,72, $p<0,001$]. При этом выявленная ассоциация сохранялась после проведения коррекции на уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), индекс массы тела (ИМТ) и HOMA-IR (OR=1,43, 1,44 и 1,64 соответственно, $p<0,001$) [13].

У пациентов с СД2 установлена тенденция к ассоциации между уровнем ГСПГ и уровнем половых гормонов. Так, риск развития СД2 снижается в 3 раза при увеличении уровня ГСПГ [OR=0,30 (0,10–1,02)], тестостерона [OR=0,79 (0,41–1,72)]. При этом повышение уровня эстрадиола, напротив, повышает риск развития СД2 [OR=1,33 (0,72–2,83)].

Классическим исследованием метаболических эффектов тестостерон-заместительной терапии, висцерального ожирения и мужского гипогонадизма стало двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное контролируемое исследование Moscow Study, в котором показано достоверно статистически значимое улучшение качества гликемического контроля, липидного обмена, снижение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов, следовавших тестостерон-заместительной терапии [14].

Антиоксидантные свойства тестостерона

Важным аспектом плейотропного эффекта тестостерона является его антиоксидантное действие, ставшее предметом пристального внимания исследователей в последнее десятилетие. При этом необходимо отметить превалирование исследований с использованием экспериментальных животных моделей, так как прямая оценка антиоксидантного эффекта тестостерона сопряжена с забором биопсийного материала целевых органов. Между тем трендом рассмотрения данной проблемы у человека является прежде всего лабораторная оценка антиоксидантного статуса как общего, так и отдельных ферментов, нейтрализующих свободные радикалы кислорода – активные формы кислорода (АФК). Следует отметить, что процесс образования и обезвреживания (нейтрализации) АФК является универсальными процессами протекает во многих клетках, в том числе в β -клетках поджелудочной железы и клетках Лейдига. В настоящее время оценивается также влияние целевых гормонов с точки зрения их антиоксидантной активности.

Подробнее остановимся на патофизиологии процесса окислительного стресса в целом и в мужской репродуктивной системе в частности.

Окислительный стресс усиливается в условиях высокой вариабельности гликемии. АФК вырабатываются в дыхательной цепи митохондрий, являющихся энергетической фабрикой клетки. АФК представляет собой группу короткоживущих низкомолекулярных соединений кислорода, основными из которых являются супероксид-анион $\cdot O_2^-$, перекись водо-

рода H_2O_2 , гидроксил-радикал $\cdot OH^-$ и пероксинитрит $ONOO^-$. В физиологических количествах АФК осуществляют функцию сигнальных молекул трансдукции, они необходимы для обеспечения защиты клетки. Между тем в условиях окислительного стресса увеличивается количество высокорективных АФК. При этом защитный процесс в митохондриях становится самостоятельным, а патологический избыток свободных радикалов кислорода оказывает повреждающее действие на биологически важные макромолекулы – ДНК, липиды, протеины, изменяя функционирование клетки.

Необходимо отметить, что количество АФК как в норме, так и в условиях окислительного стресса регулируется при участии клеточных ферментов антиоксидантной защиты [супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы] или под действием экзогенно вводимых соединений с антиоксидантной активностью. В клетках имеется система антиоксидантной защиты, опосредованная антиоксидантными ферментами, локализованными в дыхательной цепи митохондрий (рис. 2), клеточном цитозоле и внеклеточно.

Нормальный процесс нейтрализации O_2^- протекает под действием 3 основных ферментов: СОД, ГПО и каталазы, улавливающих АФК из токсичных реакций Фентона и Хабера–Вейса (рис. 3). Так, на первой линии защиты из супероксид-аниона в реакции дисмутации под действием СОД образуется менее реакционноспособная перекись водорода H_2O_2 . В дальнейшем перекись водорода в реакции, катализируемой каталазой, распадается на инертные молекулы кислорода и воды. Другой альтернативной физиологической реакцией распада перекиси водорода является образование воды под действием системы ГПО, сопряженной с системой НАДФ⁺/НАДФН²⁺ с участием фермента глутатионредуктазы.

Таким образом, в нормально функционирующей клетке существует система антиоксидантной и прооксидантной защиты (табл. 1). В норме она работает как буфер. В условиях окислительного стресса преобладают повреждающие процессы дистресса и апоптоза. Ферментом, нейтрализующим свободнорадикальные частицы активного кислорода, является СОД, ключевой антиоксидантный фермент класса оксидоредуктаз. СОД защищает клетки от повреждающего воздействия активного кислорода и находится на первой линии взаимодействия с частицами активного кислорода. СОД снижает их токсичность посредством катализа (ускорения) дисмутазной реакции распада супероксидных радикалов на перекись водорода и молекулярный кислород. Впоследствии перекись водорода, образовавшаяся в реакциях окисления с участием СОД, разлагается под воздействием фермента каталазы. Селенсодержащий фермент ГПО при участии GSH катализирует восстановление гидроперекисей липидов до спиртов, а также перекиси водорода до воды (H_2O_2 , ROOH). Восстановленный мономерный глутатион GSH переходит в дисульфид глутатиона GSSG с образованием соответствующего спирта и воды. При этом активность ГПО характеризует интенсивность функционирования глутатионового звена антиоксидантной системы и опосредует целостность мембран клеток и митохондрий [18].

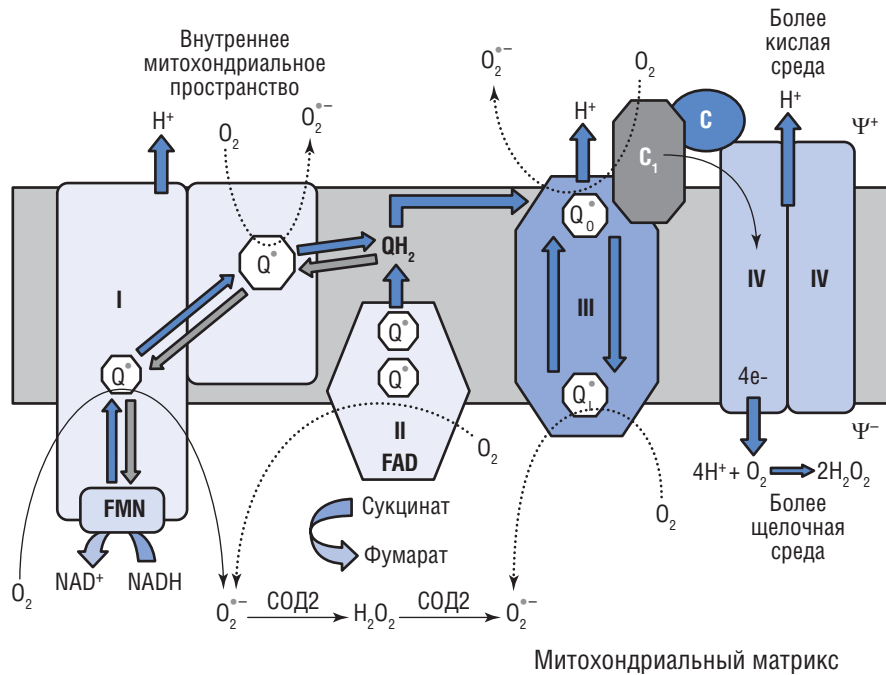


Рис. 2. Дыхательная цепь митохондрий (образование и нейтрализация супероксида радикала кислорода) (адаптировано по [15])

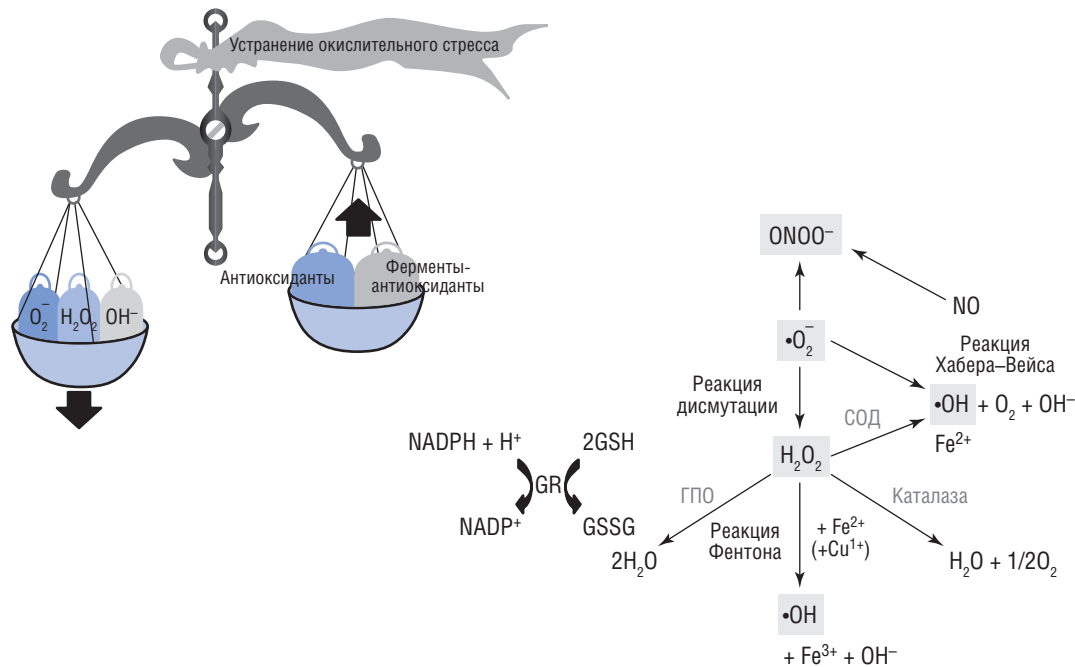


Рис. 3. Образование и нейтрализация свободных радикалов кислорода (адаптировано по [16], [17])

GSH – глутатион, GSSG – глутатион-S-S-глутатион, GR – глутатионредуктаза.

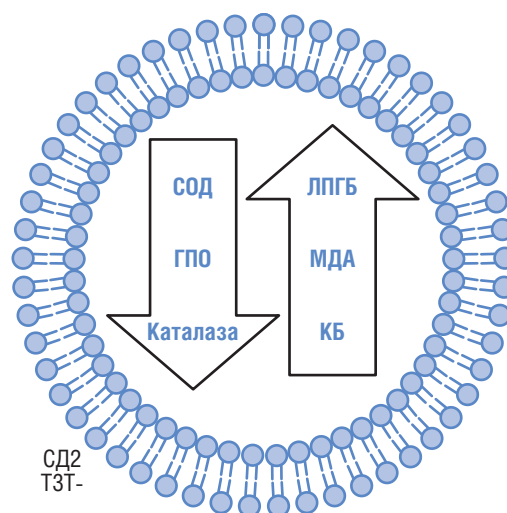
У пациентов с СД2 в условиях гипергликемического стресса усиливается митохондриальное образование АФК в митохондриях, изменяется профиль антиоксидантных ферментов (рис. 4), что предопределяет развитие каскада патологических процессов и прогрессирование осложнений СД2.

Кроме того, тестостерон влияет на интенсивность процесса гликолиза посредством воздействия на его ключевые ферменты – гексокиназу-2, фосфофруктокиназу и глюкозо-

6-фосфатазу, оказывая влияние на утилизацию глюкозы в пентозофосфатном шунте и цикле Кребса. Тестостерон также способствует повышению активности гликогенсинтетазы и снижению активности гликогенфосфорилазы, что усиливает гликогеногенез и снижает гликогенолиз. Установлено, что интенсивность процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях зависит от уровня тестостерона. При воздействии тестостерона активируется убиквинол-цитохром С-редуктаза и усиливается образование АТФ [20].

Таблица 1. Основные составляющие антиоксидантной защиты у человека (адаптировано по [16])

Антиоксиданты	Энзиматические	Неэнзиматические
Эндогенно-синтезируемые	CuZnSOD (SOD1)	Мочевая кислота
	MnSOD (SOD2)	Билирубин
	Внеклеточная SOD (SOD3)	Глутатион
	Каталаза	Коэнзим Q ₁₀
	Глутатионпероксидаза	N-ацетилцистеин
Поступающие с пищей	Тиоредоксин	Мелатонин
		Витамин А
		Витамин С
		Витамин Е
		Фолиевая кислота
		Флавоноиды
		Полифенол

**Рис. 4.** Профиль антиоксидантных ферментов в условиях глюкозо- и липотоксичности (адаптировано по [19])

МДА – малоновый диальдегид, КЛГБ – конечные продукты гликирования белков, КБ – карбонилированные белки, СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – восстановленный глутатион.

Необходимо рассмотреть вопрос о точках выреза (cut-off) уровня тестостерона для начала проведения тестостерон-заместительной терапии, регламентированных ныне действующими руководствами и гайдлайнами. Так, согласно Рекомендациям Международного общества по изучению вопросов старения мужчин ISSAM [21] и Европейской урологической ассоциации EAU [22], нижней границей нормы считают уровень общего тестостерона 12,1 нмоль/л и свободного тестостерона 243 пмоль/л. Эндокринологическое общество США рассматривает значения 10,4 и 310 пмоль/л для общего и свободного тестостерона соответственно как один из параметров мужского гипогонадизма [23]. При этом, согласно Рекомендациям Международного общества сексуальной медицины (ISSM), тестостерон-заместительная терапия показана всем пациентам с уровнем общего тестостерона менее 8 нмоль/л (тяжелая степень андрогендефицита), а также пациентам с уровнем тестостерона 8–12,1 нмоль/л (легкая степень андрогендефицита) при наличии симптомов дефицита андрогенов [24]. В Проекте российских рекомендаций по диагностике и лечению гипогонадизма у мужчин в качестве порогового уровня тестостерона предложено значение 12,1 нмоль/л [25].

Цели исследования – оценить антиоксидантные свойства тестостерон-заместительной терапии и исследовать связь антиоксидантного статуса и метаболических параметров при использовании данной терапии у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Материал и методы

В клиническом наблюдательном исследовании приняли участие 124 пациента, страдающих СД2 в сочетании с андрогенным дефицитом, курируемых амбулаторно в КДЦ ГКБ № 81 г. Москвы и Медицинском центре «ПОЛИКЛИНИК. РУ». Средний возраст пациентов составил 55,8±8,9 года,

длительность установления диагноза СД2 – 5,8±4,1 года, медиана ИМТ – 31,9±3,9 кг/м². У всех пациентов, включенных в исследование, было получено информированное согласие. Предшествующая включению в исследование схема сахароснижающей, гиполлипидемической и антиагрегантной терапии оставалась стабильной в ходе проведения исследования. В исследуемой выборке не все пациенты имели целевые значения параметров гликемического контроля и липидного профиля, однако отклонения не были значительно выраженными. Средние значения указанных параметров в основной и контрольной группах также превышали целевые в связи включения в исследование пациентов, отказавшихся от интенсификации сахароснижающей и гиполлипидемической терапии или вследствие имеющихся противопоказаний.

Пациенты методом генерирования случайных чисел были рандомизированы (1:1) на 2 группы в зависимости от использования терапии препаратами тестостерона. Пациенты основной группы в течение 12 мес получали препараты тестостерона накожно – гель тестостерона андрогель 1 пакет в сутки (в 5 г геля содержится 50 мг тестостерона; регистрационный номер ЛС-000869 от 29.12.06). Пациенты контрольной подгруппы андрогенотерапию не использовали. Антропометрические параметры и метаболические параметры пациентов основной и контрольной групп были сопоставимы (табл. 2). Дизайн исследования представлен на рис. 5.

Исследована динамика метаболических, антропометрических и антиоксидантных показателей (в течение 12 мес). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) оценен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии со стандартом NGSP (анализатор гемоглобина DS5 VARIANT® II TURBO, BIO-RAD, США). Уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина на липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) исследованы иммунотурбидиметрически (автомати-

Таблица 2. Основные метаболические и антропометрические характеристики пациентов основной и контрольной групп на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа ТЗТ+, n=60	Контрольная группа ТЗТ-, n=60	p
Возраст, годы	60,6±7,4	58,9±7,8	0,64
Длительность заболевания, годы	5,0±4,6	4,8±3,3	0,26
Прием метформина, %	75,3	72,0	0,94
Инсулиноterapia, %	21,7	20,0	0,92
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,2	5,9±1,3	0,52
Триглицериды, ммоль/л	2,6±1,5	2,7±1,4	0,48
Индекс атерогенности	5,2±2,1	5,4±2,0	0,69
HbA _{1c} , %	7,9±1,6	7,7±1,4	0,79
Тестостерон общий, ммоль/л	9,7±3,2	10,0±2,6	0,75
ИМТ, кг/м ²	31,4±3,8	32,0±4,3	0,73
Окружность талии, см	105,4±9,2	103,4±10,4	0,83
Объем простаты, мл	23,4±7,9	24,5±8,3	0,84
Супероксиддисмутаза, Ед/мл	175,1±13,0	179,9±16,4	0,90
Глутатионпероксидаза, Ед/л	5256,8±778,9	5146,3±926,5	0,73

ческий биохимический анализатор Vitros 5,1FS, Ortho Clinical Diagnostics «Johnson&Johnson», США). Рассчитан индекс атерогенности (ИА).

Уровень общего тестостерона определен методом усиленной хемилюминесценции (автоматический иммунодиагностический анализатор Vitros 3600, Ortho Clinical Diagnostics «Johnson&Johnson», США). Все включенные в исследование пациенты имели гипогонадизм ($T_{\text{общ.}} < 12,1$ ммоль/л). Впр.ж. определен с помощью УЗИ. Определен уровень общего простат-специфического антигена (ПСА). Качество мужского здоровья оценено методом письменного опроса. Определена балльная оценка по опросникам МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции – IIEF-5, International index of erectile function) и шкале старения мужчины AMS (Aging Males' Symptoms).

В качестве динамики интенсивности окислительного стресса оценивалась динамика активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и ГПО (биохимический анализатор Vitalab Flexor Junior, «Vital Scientific N.V.», Нидерланды). Активность ферментов оценена спектрометрическим методом (СОД – в процессе ингибирования реакции восстановления формазанов из солей тетразолия, ГПО – по интенсивности реакции уменьшения окисления НАДФ в НАДФ⁺ в присутствии данного фермента). Уровень окислительного стресса в периферических органах-мишенях прямым методом не исследовался, так как прямой метод сопряжен с биопсийным забором материала.

Показатель динамики интенсивности окислительного стресса ΔO_xS , предложенный для использования в данном исследовании, рассматривается как оценочный показатель динамики (снижения) повреждающего действия свободно-радикального окисления, ассоциированного с развитием глюкозолипотоксичности. Показатель ΔO_xS является полуколичественным и отражает динамику выраженности окис-

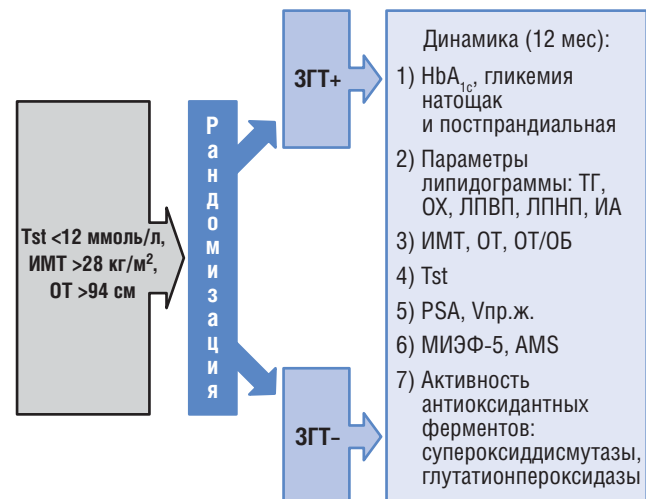


Рис. 5. Дизайн исследования

лительного стресса в условиях глюкозолипотоксичности. Показатель ΔO_xS является интегральным, так как отражает динамику интенсивности окислительного стресса, обусловленную изменением нескольких составляющих: $\Delta O_xS = (\text{отношение снижения индекса атерогенности}) \times (\text{отношение снижения HbA}_{1c}) \times (\text{отношение снижения СОД}) \times (\text{отношение снижения ГПО})$, доли (рис. 6). Так, смещение ΔO_xS в интервал от 0 до 1 свидетельствует о снижении выраженности окислительного стресса. При этом значения ΔO_xS , превышающие 1, свидетельствуют об усилении окислительного стресса у рассматриваемого пациента. Показатель ΔO_xS предусматривает динамическую оценку четырех основных нарушений метаболических параметров, ассоциированных с окислительным стрессом: гипергликемии, дислипидемии, снижения антиоксидантной активности ферментов СОД и ГПО.



Рис. 6. Показатель динамики окислительного стресса – индекс ΔOxS

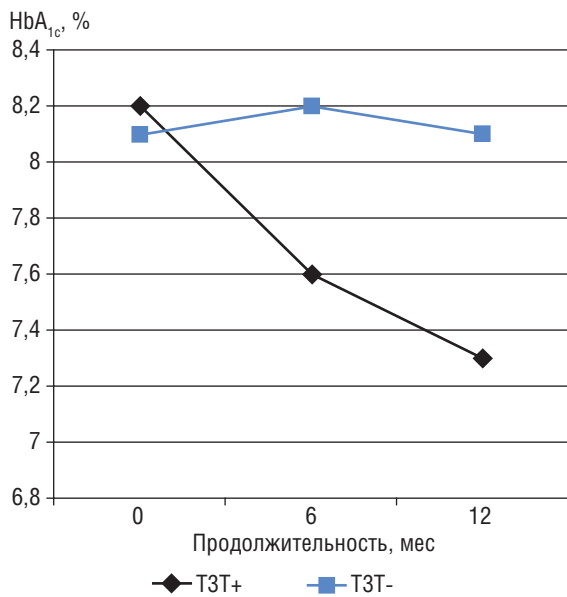


Рис. 7. Динамика уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) и в ее отсутствие

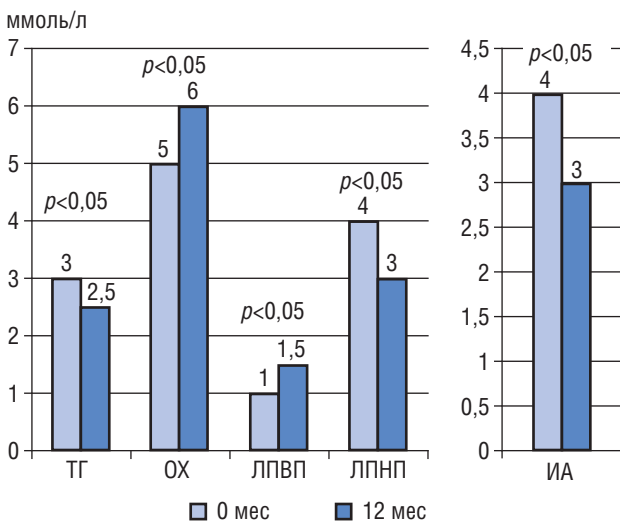


Рис. 8. Динамика показателей липидограммы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне тестостерон-заместительной терапии

Статистическая обработка проведена с использованием статистического программного пакета Statistica 6.0 для Windows с помощью методов параметрической (*t*-критерий Стьюдента) статистики. При значении $p < 0,05$ различия были достоверно статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Висцеральное ожирение, ассоциированное с развитием СД2, отягощает достижение терапевтического эффекта вследствие развития глюколипотоксичности. Глюколипотоксичность у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом сопровождается усилением интенсивности окислительного стресса и формированием плохой метаболической памяти вследствие опосредованных данными процессами эпигенетических изменений [26]. Безусловно, тестостерон не является препаратом с целенаправленным сахароснижающим или гиполлипидемическим эффектом, однако тестостерон-заместительная терапия ассоциируется с выраженным снижением глюколипотоксичности и окислительного стресса. Так, использование тестостерона ассоциируется со снижением уровня HbA_{1c} в группе пациентов, использовавших тестостерон-заместительную терапию, отмечено статистически достоверно значимое улучшение классических параметров углеводного обмена: гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA_{1c}. При этом отмечено более выраженное снижение постпрандиальной гликемии в сравнении с гликемией натощак. Улучшение качества гликемического контроля было отмечено через 6 мес от начала применения андрогенотерапии и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (рис. 7). Динамика гликемических показателей рассматривалась как статистически достоверно значимая не только в сравнении с исходными показателями, но и с результатами динамики углеводного обмена в контрольных точках 6 и 12 мес.

У пациентов с СД2, развившимся на фоне висцерального ожирения, отмечается нарушение липидного обмена, классически описываемое диабетической дислипидемической триадой (повышение уровней ТГ и ОХ в сочетании со снижением уровня ЛПВП). Набор массы тела лишь усугубляет степень выраженности дислипидемии. Между тем отмеченное в основной группе снижение массы тела ассоциировалось с улучшением динамики липидного обмена (рис. 8).

Таким образом, при использовании тестостерон-заместительной терапии отмечается ее положительный эффект на метаболические характеристики углеводного и липидного обмена, заключающийся в снижении глюколипотоксичности у пациентов основной группы. Между тем в нашем исследовании продемонстрировано, что положительный метаболический эффект тестостерон-заместительной терапии неразрывно связан с положительными антиоксидантными свойствами тестостерона. Так, на фоне использования препаратов тестостерона у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением основной группы отмечается статистически достоверно значимое повышение уровня основных маркеров окислительного стресса (СОД и ГПО) в сравнении с контрольной группой (рис. 9).

Показатель окислительного стресса OxS является интегральным, оценивающим влияние глюкозолипотоксичности и окислительного стресса. При улучшении метаболических показателей глюкозолипотоксичности и антиоксидантного статуса он не превышает единицы. На фоне поражения показатель OxS снижается, что свидетельствует о положительных метаболических и антиоксидантных свойствах тестостерона. Таким образом, на фоне тестостерон-заместительной терапии эффект тестостерона у пациентов с СД2 заключается в устранении: 1) гипергликемии, запускающей каскад избыточного образования свободных радикалов кислорода; 2) гиперлипидемии, определяющей количество метаболического субстрата, вступающего в реакцию перекисного окисления липидов, а также 3) снижению антиоксидантной активности СОД (первичного сквеллера свободных радикалов) и 4) снижении активности ГПО, антиоксидантного фермента глутатионового цикла (сквеллера свободных радикалов на второй линии антиоксидантной защиты).

Соответственно, при назначении тестостерон-заместительной терапии отмечено повышение индекса OxS , что свидетельствует об уменьшении выраженности окислительного стресса (рис. 10).

Назначение тестостерон-заместительной терапии пациентам с СД2 и гипогонадизмом снижает последствия окисли-

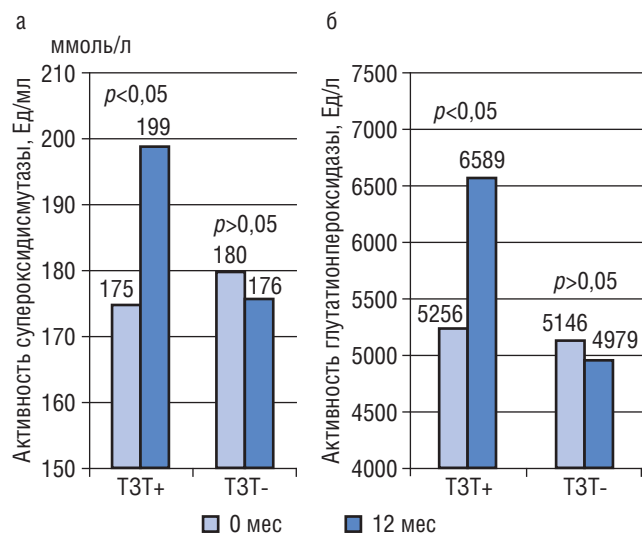


Рис. 9. Динамика показателей окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне тестостерон-заместительной терапии в течение 12 мес

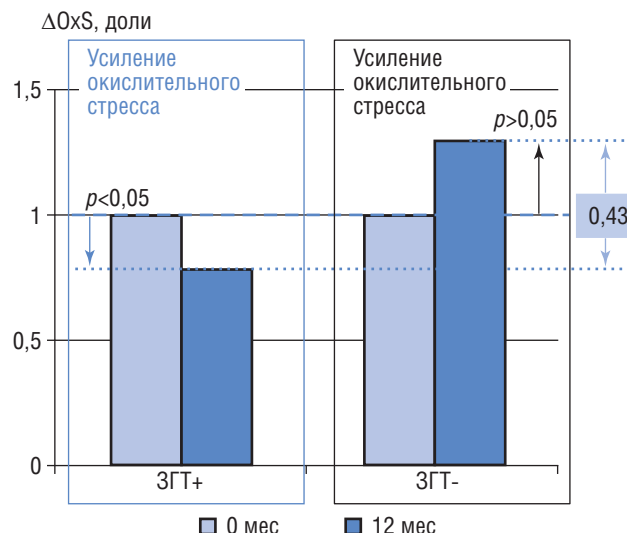


Рис. 10. Динамика показателей липидограммы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне тестостерон-заместительной терапии и в ее отсутствие

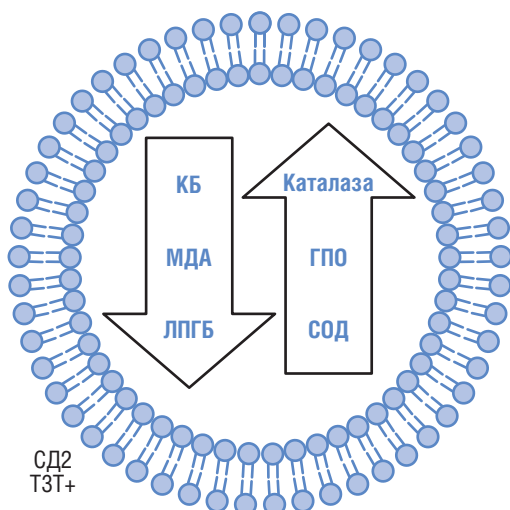


Рис. 11. Профиль антиоксидантных ферментов у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в условиях глюкозо- и липотоксичности (адаптировано по [19])

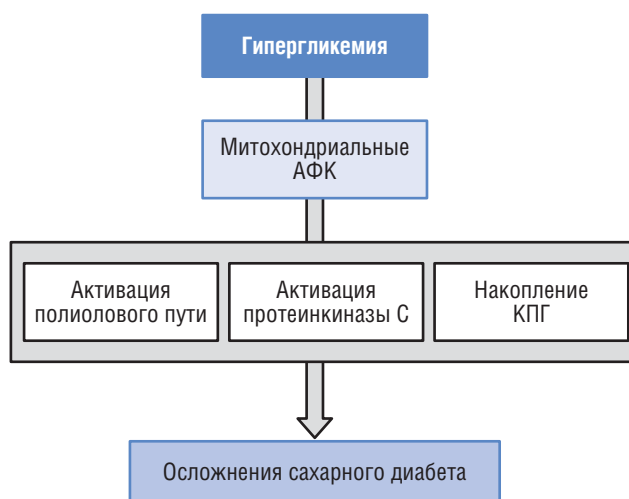


Рис. 12. Последствия окислительного стресса при сахарном диабете (адаптировано по [17])

тельного стресса, что сопровождается снижением образования АФК в митохондриях, а это в свою очередь нормализует профиль антиоксидантных ферментов (рис. 11). Таким образом, коррекция уровня тестостерона и его плейотропное антиоксидантное действие минимизирует риск развития диабетических осложнений (рис. 12).

Необходимо отметить, что использование тестостерон-заместительной терапии характеризуется высокой безопасностью, подтвержденной отсутствием статистически достоверно значимым увеличением уровня ПСА и Vпр.ж.. Назначение тестостерон-заместительной терапии ассоциируется с повышением качества жизни пациента, так как ассоциируется с уменьшением выраженности эректильной дисфункции (балльная оценка по опроснику МИЭФ-5) и симптомов, тестированных по опроснику AMS (Шкала старения мужчины).

Выводы

1. Проведение тестостерон-заместительной терапии у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом характеризуется не только положительным метаболическим, но и мощным антиоксидантным эффектом.

2. Назначение тестостерон-заместительной андрогенотерапии у пациентов с СД2 и гипогонадизмом сопровождается повышением уровня антиоксидантных ферментов, что характеризует снижение выраженности окислительного стресса и позволяет предотвратить осложнения СД2.

3. Фармакологическая коррекция мужского гипогонадизма у пациентов с СД2 сопровождается улучшением многочисленных параметров метаболического и тестостеронового статуса и должна быть включена в комплексную терапию СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: endocrine@mtu-net.ru

Камынина Людмила Леонидовна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, сотрудник кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: petrology@yandex.ru

Рождественская Ольга Анатольевна – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Пашкова Евгения Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии Научного клинического центра ОАО «РЖД», Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhindsa S., Miller M.G., McWhirter C.L. et al. Testosterone concentrations in diabetic and non-diabetic obese men // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 1186–1192.
2. Costanzo P.R., Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. Vol. 26, N 2. P. 129–134.
3. Maejima Y., Kohno D., Iwasaki Y., Yada T. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus // *Aging*. 2011. Vol. 3. P. 1092–1097.
4. Wang C., Jackson G., Jones T.H. et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, N 7. P. 1669–1675.
5. Gak I.A., Radovic S.M., Dukic A.R. et al. Stress triggers mitochondrial biogenesis to preserve steroidogenesis in Leydig cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1853, N 10. Pt A. P. 2217–2227.
6. Blaya R., Thomaz L.D., Guilhermano F. et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components // *Aging Male*. 2016. Vol. 19, N 2. P. 85–89.
7. Vlachopoulos C., Pietri P., Ioakeimidis N. et al. Inverse association of total testosterone with central haemodynamics and left ventricular mass in hypertensive men // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 250. P. 57–62.
8. Gencer B., Mach F. Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? // *Eur. Heart J.* 2015 Dec 5. pii: ehv439. [Epub ahead of print]
9. Ungureanu M.C., Costache I.I., Preda C. et al. Myths and controversies in hypogonadism treatment of aging males // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2015. Vol. 119, N 2. P. 325–333.
10. Al-Khalil O. [Testosterone, a new «heart medicine»? or «Can I trust a new observational study?»] // *Praxis (Bern 1994)*. 2015. Vol. 104, N 22. P. 1223–1234.
11. Wang W., Jiang T., Li C. et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials // *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol. 8, N 5. P. E269–E277.
12. Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D. et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. EMAS Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 1357–1366.
13. Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W. et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 1396–1404.
14. Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования) // *Ожирение и метаболизм*. 2010. № 26. С. 36–43.
15. Dikalov S. Crosstalk between mitochondria and NADPH oxidases // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 51, N 7. P. 1289–1301.

16. Kayama Y., Raaz U., Jagger A. et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16, N 10. P. 25 234–25 263.

17. Araki E., Nishikawa T. Oxidative stress: A cause and therapeutic target of diabetic complications // *J. Diabetes Investig.* 2010. Vol. 1, N 3. P. 90–96.

18. Aprioku J.S. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis // *J. Reprod. Infertil.* 2013. Vol. 14, N 4. P. 158–172.

19. Tiwari B.K., Pandey K.B., Abidi A.B., Rizvi S.I. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus // *J. Biomark.* 2013. Article ID 378790.

20. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9, N 8. P. 479–493.

21. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on Male Hypogonadism. *European Association of Urology*, 2015. 24 p.

22. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // *Aging Male.* 2015. Vol. 18, N 1. P. 5–15.

23. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. URL: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2009-2354#sthash.4eAH3JZ6.dpuf>

24. ISSM quick reference guide on testosterone deficiency on men. Version: September 2015. 8 p.

25. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект // *Пробл. эндокринологии.* 2015. Т. 61, № 5. С. 60–71.

26. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотношающиеся факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения // *Врач.* 2014. № 4. С. 21–23.

REFERENCES

1. Dhindsa S., Miller M.G., McWhirter C.L., et al. Testosterone concentrations in diabetic and non-diabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010; Vol. 33: 1186–92.

2. Costanzo P.R., Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; Vol. 26 (2): 129–34.

3. Maejima Y., Kohno D., Iwasaki Y., Yada T. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging.* 2011; Vol. 3: 1092–7.

4. Wang C., Jackson G., Jones T.H., et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; Vol. 34 (7): 1669–75.

5. Gak I.A., Radovic S.M., Dukic A.R., et al. Stress triggers mitochondrial biogenesis to preserve steroidogenesis in Leydig cells. *Biochim Biophys Acta.* 2015; Vol. 1853 (10 Pt A): 2217–27.

6. Blaya R., Thomaz L.D., Guilhermano F., et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male.* 2016; Vol. 19 (2): 85–9.

7. Vlachopoulos C., Pietri P., Ioakeimidis N., et al. Inverse association of total testosterone with central haemodynamics and left ventricular mass in hypertensive men. *Atherosclerosis.* 2016; Vol. 250: 57–62.

8. Gencer B., Mach F. Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? *Eur Heart J.* 2015 Dec 5. pii: ehv439. [Epub ahead of print]

9. Ungureanu M.C., Costache I.I., Preda C., et al. Myths and controversies in hypogonadism treatment of aging males. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015; Vol. 119 (2): 325–33.

10. Al-Khalil O. [Testosterone, a new «heart medicine»? or «Can I trust a new observational study?»]. *Praxis (Bern 1994).* 2015; Vol. 104 (22): 1223–4.

11. Wang W., Jiang T., Li C., et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis.* 2016; Vol. 8 (5): E269–77.

12. Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. EMAS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; Vol. 99: 1357–66.

13. Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W. et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; Vol. 100 (4): 1396–404.

14. Tishova Ju.A., Kalinchenko S.Ju. The role of the correction of the male hypogonadism at the metabolic syndrome treatment and the safety therapy with prolonged testosterone drug. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2010; Vol. 26: 36–43. (in Russian)

15. Dikalov S. Crosstalk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med.* 2011; Vol. 51 (7): 1289–301.

16. Kayama Y., Raaz U., Jagger A., et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015; Vol. 16 (10): 25 234–63.

17. Araki E., Nishikawa T. Oxidative stress: A cause and therapeutic target of diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2010; Vol. 1 (3): 90–6.

18. Aprioku J.S. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *J Reprod Infertil.* 2013; Vol. 14 (4): 158–72.

19. Tiwari B.K., Pandey K.B., Abidi A.B., Rizvi S.I. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *J Biomark.* 2013. Article ID 378790.

20. Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; Vol. 9 (8): 479–93.

21. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., et al. Guidelines on Male Hypogonadism. *European Association of Urology*, 2015: 24 p.

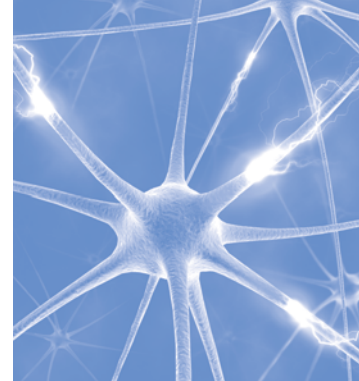
22. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015; Vol. 18 (1): 5–15.

23. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. URL: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2009-2354#sthash.4eAH3JZ6.dpuf>

24. ISSM quick reference guide on testosterone deficiency on men. Version: September 2015: 8 p.

25. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project [Rekomendacii po diagnostike i lecheniju gipogonadizma (deficit testosterona) u muzhchin. Proekt]. *Problemy Jendokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2015; Vol. 61 (5): 60–71. (in Russian)

26. Ametov A.S., Kamynina L.L., Ahmedova Z.G. Glucotoxicity and lipotoxicity are the interrelated factors at the combination Type 2 Diabetes Mellitus with obesity. *Vrach [Physician].* 2014; Vol. 4: 21–3. (in Russian)



Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка

А.Г. Денисова^{1, 2},
И.П. Татарченко¹,
Н.В. Позднякова^{1, 2}

¹ ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России

² ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 59» ФМБА России, Пенза

Цель исследования – изучение показателей структурно-функционального ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом типа 2 при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка с сегментарными нарушениями структуры обуславливают нарушение диастолической функции, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и формированию электрической нестабильности миокарда. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных сахарным диабетом типа 2 с формированием дисфункций левого желудочка должны учитываться при определении сердечно-сосудистого прогноза и прогнозировании степени риска.

Ключевые слова: сахарный диабет, ремоделирование, диастолическая дисфункция левого желудочка

Structural and functional heart remodeling in diabetes mellitus: clinical and instrumental evaluation

A.G. Denisova^{1, 2}, I.P. Tatarchenko¹,
N.V. Pozdnyakova^{1, 2}

¹ Penza Institute of Advanced Medical

² Clinic # 59, Penza

The purpose of the study – the study of the structural and functional remodeling of the heart in patients with diabetes mellitus type 2 in assessing the risk of cardiovascular complications. Hypertrophy and remodeling of the left ventricle with segmental structural failures cause the violation of diastolic function contribute to the progression of heart failure and the formation of myocardial electrical instability. Study of features of structural-functional changes of the left heart in patients with diabetes mellitus type 2 with the formation of dysfunction of the left ventricle should be taken into account in determining cardiovascular prognosis and prediction of degree of risk.

Keywords: diabetes mellitus, remodeling, diastolic dysfunction of the left ventricle

Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков [1]. Имеются данные о влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении не только возникновения аритмий, становления и прогрессирования сердечной недостаточности, но и сердечно-сосудистой смертности [2].

При сахарном диабете типа 2 (СД2) именно сердце признается важнейшей мишенью поражения. Сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулиемии и гипергликемии ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [3]. Ранним маркером поражения миокарда при СД2 считают диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), отмечая патогенетическую взаи-

мосвязь диастолической дисфункции ЛЖ и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4, 5]. Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) рассматривают как непосредственную причину прогрессирования ХСН, при этом до 35–50% больных с ХСН умирают внезапно, без нарастания признаков сердечной декомпенсации [6].

Несмотря на имеющийся материал о патогенезе ремоделирования, результаты работ не отражают целостной картины процессов формирования структурно-функциональных нарушений сердца у больных СД2 при ХСН. Вопрос о выраженности изменений сердца в электрофизиологическом ремоделировании при СД2 остается нерешенным.

Цель исследования – изучение показателей структурно-функционального ремоделирования сердца у больных СД2 при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с протоколом № 58 от 15.02.2012, утвержденным решением локального этического комитета ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. От каждого пациента было получено информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Под наблюдением находились 165 больных (91 мужчина и 74 женщины), средний возраст – 58,3±4,9 года (табл. 1). Критериями включения в исследование стали наличие СД2, диастолическая сердечная недостаточность при фракции выброса (ФВ) ЛЖ >50%. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов составлял 6,7±2,8%. Критерии исключения: артериальное давление (АД) >180/110 мм рт.ст., хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, ХСН IV функционального класса (ФК), наличие в анамнезе мозгового инсульта.

В 1-ю группу включили 40 больных СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, во 2-ю группу вошли 60 пациентов с СД2 и артериальной гипертензией (АГ) I–II степени, в 3-ю группу – 65 больных ИБС с СД2 и АГ (см. табл. 1).

Комплекс обследования, кроме проведения клинико-лабораторных исследований, включал электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ),

холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с выделением поздних потенциалов желудочков (ППЖ), анализ variability ритма сердца (ВРС) и оценку интервала Q–T.

ЭхоКГ выполняли на аппарате «VIVID E9» («GE Healthcare») в режиме секторального сканирования с использованием цветового доплеровского картирования, тканевого доплера, импульсного и непрерывно-волнового доплера. При оценке диастолической функции ЛЖ анализировали показатели трансмитрального диастолического потока в раннюю и позднюю диастолу (E, A, м/с), соотношение E/A, время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс). При тканевой доплерографии изучали максимальные скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и трикуспидального клапана: S' (см/с) – пиковая систолическая скорость; E' (см/с) – пиковая скорость раннего диастолического расслабления; A' (см/с) – пиковая скорость в фазу систолы предсердий; соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E'), соотношения E'/A' и E'/E'. В качестве диагностических критериев нарушения диастолической функции ЛЖ использованы ультразвуковые нормативы Европейского общества кардиологов, рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов. На основе показателей относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) и индекса массы мио-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (СД)	2-я группа (СД+АГ)	3-я группа (СД+АГ+ИБС)
Число больных (n)	40	60	65
Мужчины/женщины (n)	18/22	32/28	36/29
Возраст, годы	55,8±2,2	57,8±3,8	59,8±4,3
Курение (мужчины/женщины, n)	16/5	21/8	22/10
ИМТ, кг/м ²	33,3±5,1	32,3±4,4	33,4±3,6
Артериальная гипертензия, степень (n/%)			
I	–	31/51,7	28/43,1
II	–	29/48,3	37/56,9
Стабильная стенокардия напряжения (n):			
I ФК	–	–	22
II ФК	–	–	24
III ФК	–	–	19
Перенесенный инфаркт миокарда (n)	–	–	35
Отягощенный наследственный анамнез			
по СД (n/%)	29/72,5	34/56,7	36/55,4
по ССЗ (n/%)	24/60	45/75	54/83,1
Длительность заболеваний (годы)			
ИБС	–	–	6,9±1,6
АГ	–	8,2±4,3	7,1±2,4
СД	3,8±1,5	7,7±3,8	8,7±2,2
Гипердислипидемия (n/%)	26/65	47/78,3	48/73,8
Клинические признаки ХСН, %	7/17,5	38/63,3	56/86,2

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; гипердислипидемия – уровень общего холестерина >5,0 ммоль/л и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности >3 ммоль/л при уровне холестерина липопротеинов высокой плотности <1 ммоль/л; ФК – функциональный класс.

карда ЛЖ (ИММ ЛЖ) оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ – при нормальном значении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ $<0,45$; концентрическое ремоделирование ЛЖ – при нормальном значении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ $>0,45$; эксцентрическая ГЛЖ – при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $<0,45$; концентрическая ГЛЖ – при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $>0,45$.

При холтеровском мониторинге ЭКГ (комплекс ООО «ДМС Передовые технологии») анализировали положение сегмента ST в режиме повседневной активности при обязательном ведении пациентом дневника с отражением характера деятельности и субъективных ощущений. При оценке каждого эпизода подъема сегмента ST или его снижения отмечали наличие либо отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи); рассчитывали общую продолжительность эпизодов ишемии за сутки (суточная ишемия миокарда – СИМ), максимальную глубину снижения сегмента ST ($\downarrow ST_{\max}$), изучали дисперсию интервала Q–T ($Q-Td$), ЖНР, суточную вариабельность интервалов RR.

При суточном мониторинге АД (система BPLab) определяли средние значения АД за сутки, день и ночь; показатели нагрузки давлением (индекс времени гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД), суточную вариабельность систолического и диастолического АД.

Для анализа ППЖ использовали программное обеспечение аппарата “CARDIOVIT AT-10” (“Schiller”), учитывали показатели СУ-ЭКГ: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (HF QRS-Dauer), среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса QRS (RMS 40), продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS (LAN Fd). Патологическими параметрами СУ-ЭКГ считали HF QRS-Dauer – >114 мс, RMS 40 – <25 мкВ, LAN Fd – >38 мс.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проведены в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica, “StatSoft Inc.”, вер-

сия 6.0). При оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты

Все обследованные пациенты в группах имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ при нормальных показателях ФВ $>50\%$ (табл. 2), но при этом у всех больных СД2 отмечены ультразвуковые признаки диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 3). Аномальная релаксация ЛЖ выявлена у 85% пациентов 1-й группы и у 70% пациентов 2-й группы, что достоверно выше по сравнению с 3-й группой – 50,8% ($p < 0,05$). Следует отметить, что степень выраженности диастолической дисфункции ЛЖ преобладала у больных СД2 в сочетании с АГ и ИБС: чаще регистрировались псевдонормальный (30,7%) и рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ (18,5%) при увеличении частоты клинических проявлений ХСН (86,2%), $p < 0,03$.

Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца показал, что в 3-й группе по сравнению с 1-й группой имели место нарастание дилатации полостей ЛЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ. Установлена корреляционная связь степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ с ФВ ЛЖ: $r = -0,48$ ($p < 0,04$), индексом конечного диастолического объема: $r = 0,51$ ($p = 0,02$) и ИММ ЛЖ: $r = 0,45$ ($p = 0,034$).

ГЛЖ диагностирована у большинства пациентов 2-й группы (СД+АГ) (86,7% случаев), у всех (100%) больных 3-й группы (СД+АГ+ИБС) и всего у 45% пациентов 1-й группы (СД) ($p < 0,05$). Анализ индивидуальных показателей ОТС и ИММ ЛЖ позволил определить различные варианты структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ (табл. 3). Между группами обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. В 1-й группе (СД) нормальный тип геометрии отмечен в 22 (55%) наблю-

Таблица 2. Морфофункциональные параметры сердца в группах больных по данным эхокардиографии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (СД)	2-я группа (СД+АГ)	3-я группа (СД+АГ+ИБС)
КДО, мл	149,7 \pm 4,1*	168,6 \pm 6,2	170,3 \pm 5,8
КСО, мл	61,4 \pm 2,9*	68,1 \pm 3,1	77,5 \pm 3,7
ФВ, %	59,2 \pm 2,4	57,6 \pm 2,5*	54,8 \pm 3,2
ΔS , %	35,4 \pm 0,6	33,7 \pm 0,9	31,7 \pm 0,6
ТЗСЛЖ, см	11,8 \pm 0,24	12,2 \pm 0,21	12,5 \pm 0,32
ТМЖП, см	11,2 \pm 0,25	11,9 \pm 0,22	12,4 \pm 0,32
ОТС ЛЖ	0,47 \pm 0,05	0,49 \pm 0,08	0,52 \pm 0,03
ММЛЖ, г	274,5 \pm 14,5*	302,4 \pm 12,5	312,4 \pm 10,5
ИММ ЛЖ, г/м ²	117,8 \pm 4,5*	136,4 \pm 5,7	148,6 \pm 4,8
E' / A'	0,85 \pm 0,04*	0,74 \pm 0,03*	0,64 \pm 0,03
E / E'	13,1 \pm 0,3*	15,2 \pm 0,24	16,6 \pm 0,32

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДО – конечный диастолический объем; СД – сахарный диабет; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ΔS – фракция систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между показателями 1-й и 2-й, 3-й групп.

Таблица 3. Анализ электрического и структурно-геометрического ремоделирования сердца в группах больных

Показатель	1-я группа (СД)	2-я группа (СД+АГ)	3-я группа (СД+АГ+ИБС)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, <i>n</i> (%)			
аномальная релаксация	34 (85)*	42 (70)	33 (50,8)**
псевдонормальный тип	6 (15)*	14 (23,3)	20 (30,7)
рестриктивный тип	–	4 (6,7)	12 (18,5)**
Нормальная геометрия, <i>n</i> (%)	22 (55)*	8 (13,3)	–
Концентрическое ремоделирование, <i>n</i> (%)	17 (42,5)*	22 (36,7)	22 (33,8)
Эксцентрическая гипертрофия, <i>n</i> (%)	–*	19 (31,7)	24 (37)
Концентрическая гипертрофия, <i>n</i> (%)	1 (2,5)*	11 (18,3)	19 (29,2)**
Наличие ППЖ, <i>n</i> (%)	4 (10)	10 (16,7)	22 (33,8)**
Нарушение ВРС, <i>n</i> (%)	29 (72,5)	47 (78,3)	64 (98,5)**
Число лиц с $Q-Td > 50$ мс, <i>n</i> (%)	6 (15)*	11(18,3)	20 (30,8)**
Желудочковые нарушения ритма, <i>n</i> (%)	26 (65)*	46 (76,7)	65 (100)**
В том числе III–V градаций, <i>n</i> (%)	8(20)*	16 (26,7)	29 (44,6)**

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ВРС – вариабельность ритма сердца; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ЛЖ – левый желудочек; ППЖ – поздние потенциалы желудочков. * – $p < 0,05$ – различия достоверны между 1-й и 2-й, 3-й группами; ** – различия достоверны между 3-й и 2-й группами.

дениях, концентрическое ремоделирование – у 17 (42,5%) больных, концентрическую ГЛЖ наблюдали у 1 (2,5%) пациента.

При сочетании СД2 с АГ (2-я группа) преобладали варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца в виде концентрического ремоделирования ЛЖ и эксцентрической ГЛЖ – соответственно у 36,7 и 31,7% пациентов. У 11 (18,3%) больных выявлена концентрическая ГЛЖ. В 3-й группе отметили сопоставимую частоту ремоделирования ЛЖ по вариантам концентрического ремоделирования (33,8%), эксцентрической (37%) и концентрической (29,2%) ГЛЖ при отсутствии нормальной геометрии ЛЖ. Следует отметить, что именно у пациентов с эксцентрической ГЛЖ ($n=24$) и концентрической ГЛЖ ($n=19$) по сравнению с больными при концентрическом ремоделировании ЛЖ ($n=22$) частота встречаемости перенесенного инфаркта миокарда выше (соответственно 16, 17 и 2 больных), как и клинических проявлений ХСН (соответственно 95,8, 100 и 63,6%; $p < 0,05$).

Учитывая роль гемодинамических нарушений в развитии структурно-геометрических особенностей ремоделирования сердца, авторы провели корреляционный анализ параметров структурно-геометрического ремоделирования миокарда ЛЖ с показателями суточного мониторинга АД. Установлена корреляционная связь между недостаточной степенью ночного снижения АД и ОТС ЛЖ ($r=0,59$, $p < 0,002$), патологическим повышением артериального давления в ночные часы и ИММ ЛЖ ($r=0,64$, $p < 0,003$), что указывает на их значимость при формировании ремоделирования сердца у больных СД2 с АГ при не только гемодинамической перегрузке давлением, но и нарушениях циркадного ритма АД. Выявлена связь длительности АГ с ИММ ЛЖ ($r=-0,59$, $p < 0,05$) и с ОТС ($r=-0,54$, $p < 0,05$).

У всех больных 3-й группы регистрировались ЖНР (100%), а также по сравнению с пациентами других групп более высокие показатели желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) высоких градаций (III, IV, V) – 44,6%, $p < 0,05$. Однако убедительной связи ЖЭ III–V градаций с уровнем мозгового натрийуретического пептида не получено ($r=0,216$, $p=0,063$).

Учитывая значимость электрического ремоделирования при структурно-геометрических изменениях ЛЖ, авторы провели анализ интервала $Q-T$, а также показателей СУ-ЭКГ и ВРС.

Электрическая стабильность миокарда преимущественно зависит от синергизма именно двух отделов вегетативной нервной системы: симпатической и парасимпатической. Полученные данные свидетельствуют о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний в пользу симпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее низкие значения ВРС отмечены в 3-й группе (СД+АГ+ИБС). Стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов $R-R$ (SDNN) в данной группе составило $22,7 \pm 3,2$ мс, у 38 (58,5%) пациентов значение SDNN не превышало 20 мс. LF/HF – соотношение мощности спектра симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы составило $5,46 \pm 0,31$ усл.ед. У больных СД и СД+АГ показатели ВРС оказались сопоставимы (см. табл. 3). В 1-й группе (СД) нарушение показателя, отражающего суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, LF/HF ($7,84 \pm 0,65$ усл.ед.) и снижение SDNN < 50 мс ($41,8 \pm 5,6$ мс) отметили у 72,5% пациентов. Во 2-й группе нарушения нейрогуморальной регуляции, указывающей на повышенную симпатическую активность, диагностированы у 78,3% больных: SDNN – $43,7 \pm 4,2$ мс; LF/HF – $8,39 \pm 0,72$ усл.ед.

Патологические изменения в миокарде сопровождаются различными нарушениями электрической активности сердца, и ППЖ, являясь отражением фрагментированной задержанной электрической активности, прогностически неблагоприятны в плане возникновения фатально опасных нарушений сердечного ритма. Частота регистрации патологических показателей СУ-ЭКГ в 3-й группе (33,8%) преобладала по сравнению с 1-й (10%) и 2-й (16,7%) группами, $p < 0,05$. Получена значимая связь ЖЭ IV–V градаций с HF QRS-Dauer ($R=0,694$; $p < 0,05$), с LAN Fd ($R=0,5197$; $p < 0,05$).

При изучении временной реполяризации желудочков доля больных с $Q-Td > 50$ мс (30,8%) была достоверно

выше в группе СД+АГ+ИБС по сравнению с аналогичным показателем 1-й и 2-й групп, соответственно 15 и 18,3% ($p<0,05$).

Установлена связь $Q-Td$ с ЖЭ III–V градаций ($R=0,584$, $p<0,01$), с продолжительностью фильтрованного комплекса HF *QRS-Dauer* ($R=0,563$; $p<0,05$) и продолжительностью фрагментированной активности LАN Fd ($R=0,531$, $p<0,02$).

Обсуждение

Эксперты ВОЗ признают СД неинфекционной эпидемией, при этом упоминают о связанных с ним кардиоваскулярных событиях. При динамическом наблюдении за больными главная задача заключается в замедлении развития макрососудистых осложнений, обусловленных метаболическими отклонениями и приводящих к прогрессированию атеросклероза, а также сердечно-сосудистым катастрофам.

Несомненно, дисфункция ЛЖ является серьезным следствием ИБС и АГ, но у больных СД2 диастолическая дисфункция сердца может опережать нарушение систолической функции ЛЖ и, более того, изолированно приводить к развитию симптомов ХСН. В собственном исследовании эхокардиографические признаки нарушения диастолической функции при сохраненной ФВ ЛЖ выявлены у всех больных СД2, однако при сочетании СД2 с ССЗ (АГ и ИБС) степень выраженности диастолических расстройств нарастала, что проявлялось в увеличении частоты встречаемости псевдонормального и рестриктивного типа диастолической дисфункции во 2-й и 3-й группах, соответственно 23,3 и 6,7%; 30,7 и 18,5%, $p<0,05$. В основе формирования дисфункции ЛЖ и ХСН лежат процессы, связанные со структурными изменениями кардиомиоцитов на фоне хронической гипоперфузии, повышения диастолической жесткости и нарушения активной релаксации миокарда, реактивных изменений опорно-трофического остова, уменьшения диастолического наполнения и ремоделирования с сегментарными нарушениями структуры сердца [4]. Полученные данные позволяют утверждать, что степень выраженности диастолической дисфункции ЛЖ при СД2 является прогностически значимым фактором в формировании ХСН: частота клинических проявлений ХСН составила 17,5% у больных в 1-й группе и 86,2% у больных в 3-й группе, $p<0,03$.

Высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений при нарушениях углеводного обмена связываем с развитием ГЛЖ, его ремоделированием. Преобладание концентрического типа ремоделирования ЛЖ у пациентов 1-й (42,5%) и 2-й (36,7%) групп объясняем компенсаторным характером ГЛЖ [7]. С другой стороны, увеличение частоты концентрической и эксцентрической ГЛЖ у больных СД в сочетании с АГ и ИБС (соответственно 29,2 и 37%) может свидетельствовать о прогрессировании структурных и геометрических изменений сердца, способствующих не только изменению геометрической формы желудочка и увеличению напряжения его стенок, но и дальнейшему возрастанию миокардиального стресса, что сопровождается прогрессированием сердечной недостаточности.

Наблюдения авторов указывают на один из важнейших факторов структурно-геометрического ремоделирования

ЛЖ – циркадные колебания АД у больных СД2. Выявлена связь между длительностью АГ, ИММ ЛЖ ($r=-0,59$, $p<0,05$) и ОТС ЛЖ ($r=-0,54$, $p<0,05$). Активация симпатоадреналовой системы, стимуляция выработки ренина и ангиотензина II с последующим увеличением образования альдостерона способствуют трансформации гиперкинетического варианта АГ в объем-зависимый, при этом гипертрофические и пролиферативные процессы, приводящие к концентрической ГЛЖ, дополняются процессами перегрузки сердца объемом, что способствует эксцентрическому ремоделированию ЛЖ.

Изменения диастолической функции могут служить надежным и чувствительным маркером как раннего, так и более позднего повреждения миокарда. Патологические изменения в миокарде сопровождаются различными нарушениями электрической активности сердца [8]. Анализ поздних потенциалов желудочков позволяет оценить связь между аритмиями у больных СД2 с диастолической дисфункцией ЛЖ. В 3-й группе (СД+АГ+ИБС) частота регистрации ППЖ преобладает по сравнению с 1-й группой (СД), соответственно 33,8 и 10%. На фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в условиях лимитированного коронарного кровотока присутствуют изменения на клеточно-тканевом уровне: гетерогенность сократительного миокарда вследствие чередования кардиомиоцитов с различной активностью оксиредуктаз, их диссеминированные повреждения, гипертрофия, атрофия и апоптоз; интерстициальный отек и явления кардиосклероза, нарушающие консолидацию клеток миокарда, – все эти процессы усиливают проявления неомогенности процессов деполяризации и способствуют формированию ППЖ. Авторы не исключают возможность того, что причиной возникновения фрагментированной электрической активности миокарда у больных СД в 1-й (10%) и 2-й (16,7%) группах являются нарушения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в том числе вследствие повышения конечного диастолического давления, увеличения степени напряжения стенки ЛЖ. Неомогенностью электрофизиологических свойств ткани авторы объясняют корреляционную зависимость дисперсии $Q-T$ и показателей СУ-ЭКГ, прежде всего от продолжительности фильтрованного *QRS*-комплекса – HF *QRS-Dauer*, продолжительности замедленной фрагментации LАN Fd и желудочковых аритмий высоких градаций. Неомогенность волны реполяризации и деполяризации миокарда создает условия для формирования аритмогенного субстрата и развития угрожающих жизни нарушений ритма сердца, повышая риск аритмогенной смерти.

Авторы считают, что «болевым» точкой дисфункции ЛЖ при СД2 является нарушение нейрогуморальной регуляции: повышение альдостероновой и симпатической активности; рост уровня и активности ангиотензина II, брадикинина; уменьшение парасимпатической и барорецепторной активности [9]. Проведенный анализ показателей вегетативных воздействий на сердечный ритм указывает на повышенную симпатическую активность во всех группах с более выраженными изменениями у больных СД2 с коронарной недостаточностью.

Заключение

Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных СД2 с формированием дисфункций ЛЖ должны учитываться в определении сердечно-

сосудистого прогноза. Гипертрофия и ремоделирование ЛЖ с сегментарными нарушениями структуры обуславливают нарушение диастолической функции ЛЖ, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и формированию электрической нестабильности миокарда.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисова Алла Геннадьевна – кандидат медицинских наук, декан терапевтического факультета, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, врач-эндокринолог ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 59» ФМБА России, Пенза

E-mail: giuv@sura.ru

Татарченко Иван Порфирьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: giuv@sura.ru

Позднякова Надежда Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, главный терапевт ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 59» ФМБА России, Пенза

E-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. 2004. № 4. С. 161–164.

2. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Связь различных показателей variability ритма с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2006. № 7 (4). С. 172–178.

3. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 6–13.

4. Lee P.W., Zhang Q., Yip G.W. et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction // Clin. Sci. (Lond.). 2009. Vol. 116. P. 521–529.

5. Vanhecke T.E., Kim R., Raheem S.Z., McCullough P.A. Myocardial Ischemia in Patients with Diastolic Dysfunction and Heart Failure // Curr. Cardiol. Rep. 2010. Vol. 12. P. 216–222.

6. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти // Анналы аритмологии. 2009. № 4. С. 41–49.

7. Ohara T., Little W.C. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease // Curr. Opin. Cardiol. 2010. Vol. 25, N 6. P. 613–621.

8. Иванов Г.Г., Грачев С.В., Сыркин А.Л. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада-Х, 2003. С. 14–25.

9. Явелов И.С. Variability ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце. 2006. № 1. С. 18–23.

REFERENCES

1. Belenkov Yu.N. Left ventricular remodeling : an integrated approach. Serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal]. 2004; 4: 161–4. (in Russian)

2. Arbolishvili G.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., et al. Contact the various indicators of rhythm variability with the mechanism of death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal]. 2006; Vol. 7 (4): 172–8. (in Russian)

3. Dedov I.I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus]. 2010; 3: 6–13. (in Russian)

4. Lee P.W., Zhang Q., Yip G.W. et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction. Clin Sci. (Lond.). 2009; Vol. 116: 521–9.

5. Vanhecke T.E., Kim R., Raheem S.Z., McCullough P.A. Myocardial ischemia in patients with diastolic dysfunction and heart failure. Curr Cardiol Rep. 2010; Vol. 12: 216–22.

6. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Bazarsadaeva T.S. New predictors of sudden cardiac death. Annaly aritmologii [Annals arrhythmology]. 2009; 4: 41–9. (in Russian)

7. Ohara T., Little W.C. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2010; Vol. 25 (6): 613–21.

8. Ivanov G.G., Grachev S.V., Syrkin A.L. High resolution electrocardiography. Moscow : Triada-X, 2003: 14–25. (in Russian)

9. Yavelov I.S. Heart rate variability in case of cardiovascular diseases: opinion of clinician. Serdtse [Russian Heart Journal]. 2006; 1: 18–23. (in Russian)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» просит соблюдать следующие правила оформления публикаций:

- **Представленные в работе (статье) данные** должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.
- **Статья должна иметь сопроводительное письмо** (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые.
- **Статью** (текстовый редактор Word, шрифт Times, кегль 12, интервал 1,5) и отсканированное сопроводительное письмо можно отправить по электронной почте (endocrine.nmo@gmail.com), уведомив об этом редакцию. Каждый файл должен быть проверен на отсутствие вирусов.
- **На титульной странице** указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи) на русском и английском языке; полностью – фамилия, имя, отчество (фамилии) на русском и английском языке; должность, ученая степень, ученое звание каждого автора (авторов); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если таковых не имеется, указывается e-mail учреждений); полное название учреждений (на русском и английском языке), адреса и телефоны, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. *Редакция журнала настоятельно рекомендует авторам при написании своей фамилии (и названия учреждения, т.е. места работы) на английском языке использовать тот вариант, который уже включен в российские и зарубежные базы данных. При различном написании фамилии корректное цитирование Ваших работ невозможно.*
- Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.
- **Статья** должна содержать аннотацию (резюме) на русском и английском языке, в которой необходимо отразить основные идеи статьи, кратко назвать материал, методы и результаты исследования, а также ключевые слова на русском и английском языке.
- **Объем статей:** не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для лекции или обзора литературы, 7 – для описания клинического наблюдения. В основной части оригинальной статьи должны быть выделены разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение».
- **Смысловые выделения** делаются полужирным шрифтом или курсивом.
- **Единицы измерения** даются в системе СИ. Употребление в публикации необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.
- **При описании лекарственных препаратов** должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. При упоминании лечебно-диагностической аппаратуры необходимо указать название фирмы и страну-производителя.
- **Графики, диаграммы** должны быть только черно-белыми! Предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) предоставляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в предоставляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации. Чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.
- **Библиографические ссылки** в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с приставным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, **входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы:** традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке [русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей] и **References** – описание русскоязычных источников латиницей (фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) – переводятся на английский язык].