

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

### Частина II. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія

*Буковинська державна медична академія*

В першій частині\* ми розглянули взаємозв'язок між функціональним станом підшлункової залози (ПЗ) та деякими основними складовими метаболічного синдрому, а саме з розвитком інсулінорезистентності, порушенням толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемією, активацією вільнорадикального окиснення.

В другій частині пропонуємо продовжити розгляд можливого взаємозв'язку між функціональним станом ПЗ та такими складовими метаболічного синдрому, як абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія.

**Абдомінальне ожиріння** (рис. 1) **та дисгормоноз** є одними з

\* Див. журн. «Досягнення біології та медицини» № 1 (3) 2004 р., стор. 20–27.

ключових моментів розвитку метаболічного синдрому.

Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини, як правило, поєднується з метаболічними порушеннями [6; 15]. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більш іннервована, має більш широкую сітку капілярів та безпосередньо сполучається з порталною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність  $\beta$ -адренорецепторів (особливо  $\beta_3$ -типу), кортикостероїдних і андрогенних рецепторів і відносно низьку  $\alpha_2$ -адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів та низьку — до антиліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандіальний період).

Причини розвитку абдомінального ожиріння до кінця не з'ясовані. Безсумнівне значення має вік. Цей тип ожиріння розвивається частіше після 30 років і є, очевидно, наслідком вікового підвищення активності гіпоталамуса і, зокрема, системи АКТГ (адренокортикотропний гормон) — кортизол. Це проявляється зниженням чутливості АКТГ до гальмуючих впливів кортизолу, що призводить до хронічної надлишкової секреції кортизолу [29]. Роль кортизолу підтверджує і характерний розподіл жиру, що нагадує синдром Кушинга. Причому абдомінальне ожиріння близьке до синдрому Кушинга не тільки за характерним розподілом жирової тканини, але й тим, що при обох захворюваннях із великою частотою зустрічаються артеріальна гіпертензія (АГ) та порушення толерант-

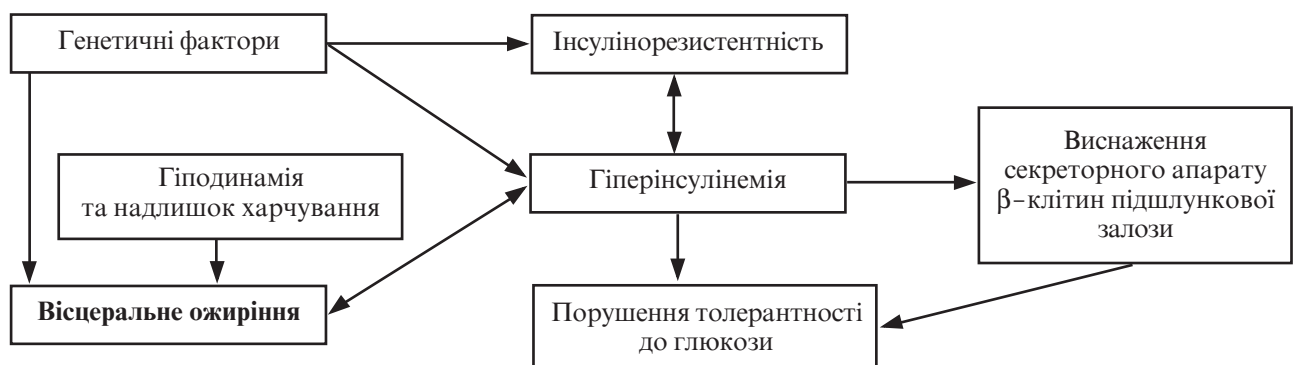


Рис. 1. Вісцеральне ожиріння в патогенезі метаболічного синдрому (І. Є. Чазова, В. Б. Мичка, 2002 р., у модифікації Т. М. Христич, Т. Б. Кендзерської)

ності до глюкози з можливим розвитком цукрового діабету (ЦД). Не виключено, що в основі гіперпродукції кортизолу може лежати генетична схильність. Кортизол стимулює кортизолзалежну ліпопротеїнліпазу (ЛПЛ) на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки та вісцерального жиру (кортизолзалежна жирова тканина). У результаті збільшується відкладення жиру, розвивається гіпертрофія жирових клітин і настільки характерне абдомінальне ожиріння.

При метаболічному синдромі відомі ще деякі гормональні порушення, крім вищеписаних [2; 15; 17; 39]:

- підвищення рівня тестостерону й андростендіону в жінок;

- зниження рівня прогестерону;

- зниження рівня тестостерону в чоловіків;

- зниження рівня соматотропного гормону;

- підвищення рівня інсуліну;
- підвищення рівня норадреналіну.

Вплив ПЗ на гормональні порушення можливий через клітини нейроендокринної системи. Пankреатичні ендокринні островці містять А( $\alpha$ ), В( $\beta$ ), D( $\Delta$ ), G, E, F(PP)-клітини [3], що продукують, окрім інсуліну, глюкагону, соматостатину та пankреатичного поліпептиду (ПП) та їхніх попередників, ще амелін та проамелін, хромограмін А, пankреастатин, паратиреоїдзв'язаний пептид, рилізінг-фактор тиростимулюючого гормону, тиротропний гормон (ТРГ), кортикотропін, кортикотропін-рилізінг-гормон, лютеїнізуючий гормон, простагландини, ендогенні опіоїдні гормони та їх попередники та ін. [5]. Деяким із перерахованих вище гормонів властива паракринна функція не тільки на екзо-, але й на ендокринні клітини ПЗ.

Практично всі дослідники доводять наявність ендокрин-

ної пankреатичної недостатності при ХП як у період загоєння, так і в період клінічної ремісії [3]. Можливими механізмами останньої є: паракринні ефекти гормонів і активних пептидів, вплив гормонів гіпоталамуса і гіпофіза, щитоподібної залози, паращитоподібних залоз [18], надниркових залоз, статевих гормонів.

Можливо, однією з причин зниження рівня гормонів у хворих на ХП є порушення процесів розщеплення і засвоєння білків при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, що може призвести до неповноцінного синтезу гормонів [22]. Не можна заперечувати можливість існування і зворотного зв'язку.

Різні стресові ситуації (інфекція, травма, операція і т. ін.) можуть бути причиною порушення толерантності до глюкози, і цей вплив здійснюється через підвищення секреції гормонів. Глюкокортикоїди та соматотропний гормон (СТГ) стимулюють глюконеогенез у печінці та знижують тканинне використання глюкози. Глюкагон та катехоламіни стимулюють глюкогеноліз і також знижують поглинання глюкози тканинами; крім того, адреналін і норадреналін пригнічують секрецію інсуліну. Естрогени спричинюють резистентність до інсуліну, а хоріонічна соматотропія, подібно до СТГ, збільшує глюконеогенез і знижує поглинання глюкози тканинами. Останні два гормони, можливо, відповідальні за порушення толерантності до глюкози і розвитку ЦД при вагітності.

Сумарним результатом підвищеної секреції зазначених гормонів є гіперглікемія, що за наявності генетичної недостатності функції інсулярного апарату призводить до порушення вуглеводного обміну та розвитку ХП.

На жировий обмін СТГ має минущу (протягом 30–40 хв) інсуліноподібну дію, що прояв-

ляється посиленням процесів ліпогенезу. Однак прогресуюче підсилення процесів ліполізу з підвищенням мобілізації жиру з депо призводить до підвищення в плазмі крові вільних жирних кислот, а у разі недостатності інсуліну збільшується вміст кетонових тіл у крові. Енергія, що утворюється при підвищеному розпаді жирів, використовується на анаболічні процеси в білковому обміні.

На вуглеводний обмін СТГ також має минущу (протягом 30–40 хв) інсуліноподібну дію — підвищує поглинання й утилізацію глюкози жировими клітинами, що призводить до незначного зниження вмісту глюкози в крові. При хронічному надлишку СТГ використання глюкози жировими тканинами і м'язами знижується, підвищується глюконеогенез у печінці. Крім того, гормон росту стимулює  $\alpha$ -клітини ПЗ, що секретують глюкагон, і підвищує активність ферментів, що руйнують інсулін. Компенсація діабетогенної дії СТГ здійснюється за рахунок підвищення секреції інсуліну та супроводжується гіперінсулінемією, що при виснаженні резервних можливостей  $\beta$ -клітин ПЗ може змінюватися на гіпоінсулінемію, абсолютну інсулінову недостатність, сприяючи розвитку ЦД. Підвищення резистентності до інсуліну при надлишковій секреції СТГ пов'язане з тим, що гіперінсулінемія призводить до зменшення кількості інсулінових рецепторів.

Поряд із прямим впливом АКГГ на надниркові залози відома й позанаднирковозалозна дія кортикотропіну. В жировій тканині він підсилює процеси ліполізу, стимулює поглинання амінокислот і глюкози м'язовою тканиною, спричинює гіпоглікемію, стимулюючи вивільнення інсуліну з  $\beta$ -клітин ПЗ.

У клінічній практиці досить часто виникають ситуації, ко-

ли маніфестації ЦД типу I, що розвивається як інсуліт, передують симптоми панкреатиту, іноді настільки виражені, що хворий потрапляє в стаціонар із клінікою гострого живота — так званим первинним діабетичним псевдоперитонітом, декомпенсованою формою ЦД.

Особливу увагу приділяють паракринній функції інсуліну. На момент діагностики ЦД типу II у хворих уже існує інсулінопенія, за рахунок чого у відповідь на навантаження глюкозою ПЗ виробляє меншу кількість інсуліну, ніж у нормі, звідси і менший паракринний вплив цього гормону. З часом до ушкодження інсулярного апарату приєднується порушення діяльності ацинарного апарату, і кількість хворих із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ серед пацієнтів із ЦД постійно збільшується. Досить важливе значення має вік, особливо у жінок. Мова йде про так звану прогестинову недостатність у клімактеричному періоді, коли внаслідок прогресуючого зниження вмісту прогестинів порушується функція багатьох органів та систем, через що підвищується частота розвитку авто-

імунних захворювань, у тому числі й ЦД. Розглядаючи проблему ЦД, не можна не відмітити розвиток нейропатії, а саме автономної нейропатії шлунково-кишкового тракту (ШКТ), при якій зменшується насамперед ваготропний вплив, що супроводжується атонією шлунка, жовчного міхура, зменшенням секреторної активності залоз кишечника (так званий феномен сухої кишки), що клінічно може проявлятися як діарея, так і запорами.

Низка інших досліджень показала, що первинним дефектом, який лежить в основі розвитку інсулінорезистентності, може бути дисфункція ендотеліальних клітин судин [16].

Ендотелій судин являє собою гормонально активну тканину, що умовно називають найбільшою «ендокринною залозою» людини. Унікальне розташування клітин ендотелію на межі між циркулюючою кров'ю та тканинами робить їх найбільш вразливими до різноманітних патогенних факторів, системного та тканинного кровотоку. Саме ці клітини першими стикаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ліпопро-

теїнами низької щільності (ЛПНЩ), з гіперхолестеринемією, з високим гідростатичним тиском усередині судин (при АГ), з гіперглікемією (при ЦД). Усі ці фактори призводять до ушкодження ендотелію судин, до дисфункції ендотелію як ендокринного органа та до прискореного розвитку ангіопатій та атеросклерозу (рис. 2).

З усіх факторів, що синтезуються ендотелієм, роль «модератора» основних функцій належить ендотеліальному фактору релаксації, або оксидові азоту (NO) [20]. Саме ця сполука регулює активність і послідовність «запуску» всіх інших біологічно активних речовин, що продукуються ендотеліальними клітинами. Оксид азоту не тільки спричинює розширення судин, але й блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та має антиагрегантні властивості. Таким чином, оксид азоту є базовим чинником антиатерогенезу.

На жаль, саме NO-продукуюча функція ендотелію виявляється найбільш вразливою. Причина — висока нестабільність молекули NO, що за своєю природою є вільним радика-

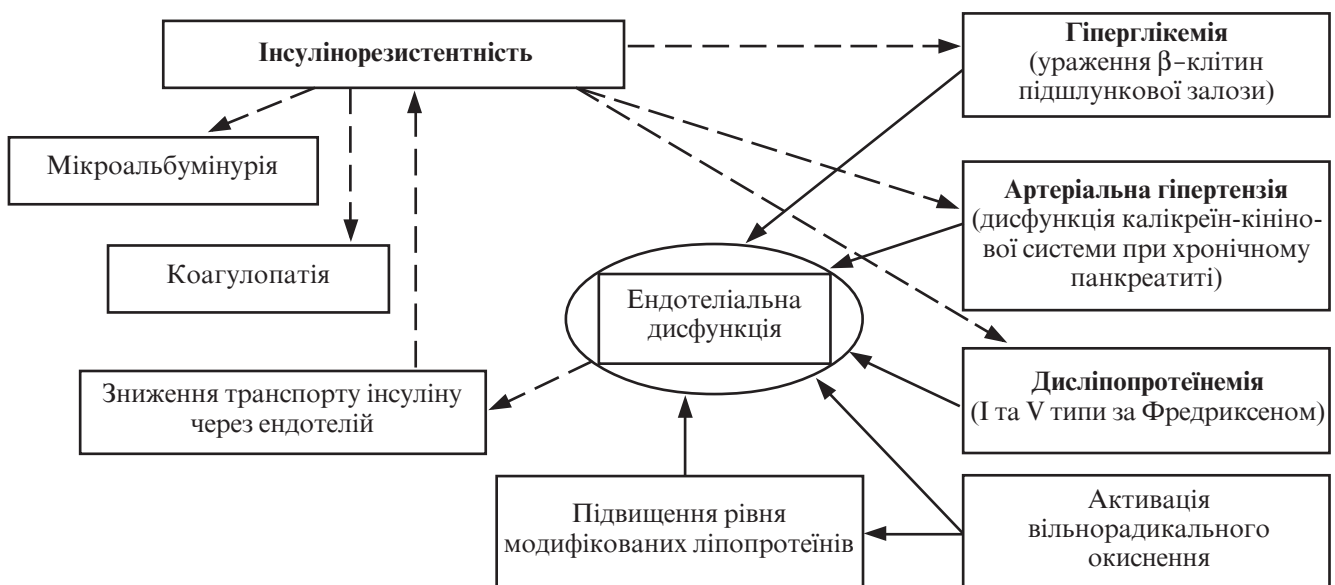


Рис. 2. Можлива роль дисфункції ендотелію в розвитку синдрому інсулінорезистентності (М. В. Шестакова, 2001)

лом. У результаті сприятлива антиатерогенна дія NO нівелюється і поступається місцем токсичній атерогенній дії інших факторів ушкодженого ендотелію.

За даними багатьох авторів [11; 13; 24], NO опосередковує розвиток численних патологічних станів в організмі людини, причому йдеться про гіперактивацію цього ферменту при захворюваннях імунної системи та системи травлення, патології серцево-судинної системи, злоякісних новоутвореннях, гострих та хронічних запальних реакціях [7; 24; 50]. Цитотоксичні ефекти NO при запаленні деякі дослідники пояснюють збільшенням кількості пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, який є цАМФ-залежним судинорозширювальним агентом [27]. Гіперактивація індуктивної форми NO-синтази та надмірна продукція NO в м'язах судинної стінки можуть викликати досить тяжкі наслідки через розслаблення тону судин, падіння системного артеріального тиску та розвиток порушень кровопостачання. Важливо те, що вищевказані симптоми є патогномічними для гострого панкреатиту.

Останніми дослідженнями доведено, що окис азоту може відкладатися в двох різних клітинних депо у вигляді динітрозольних комплексів заліза та нітрозотіолів. Вивільнятися з них NO може з різною кінетикою у відповідь на різноманітні стимули. Усі перераховані особливості включають унікальні можливості для регуляції синтезу NO, а також створюють передумови для регуляції окисом азоту фізіологічних функцій організму [7]. Так, показано [35], що синтезований конститутивною формою NO-синтази NO є ендотелінозслаблюючим фактором, який регулює активність екзо- та ендокринної частин ПЗ. Wallace та Miller [48] показали, що синтезований

конститутивною формою NO-синтази NO сприяє розвитку захисної дії на гастроінтестинальний тракт через протизапальну дію та прискорення епітелізації слизового шару органів травного тракту.

Отже, на підставі експериментальних досліджень було доведено, що NO є одним із найважливіших ключових медіаторів та/або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов гострого запального ураження паренхіми ПЗ. Так, блокування ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів індуктивної форми NO-синтази з профілактичною метою для попередження загрозливих для життя ускладнень і тяжких форм перебігу гострого панкреатиту.

Дослідження регуляторних впливів, вивчення механізмів утворення й інактивації NO є досить перспективним напрямом клініко-експериментальних досліджень не лише для гастроентерології/панкреатології, але й для кардіології, неврології, діабетології, трансплантології, сексології та ін. Щодо експериментального панкреатиту, то перспективним у цьому аспекті буде тестування ефективності речовини, здатної обмежувати гіперпродукцію NO, не впливаючи при цьому на функціональну активність NO-опосередкованих регуляторних та захисних функцій.

При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків та порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окиснення, продукти якого пригнічують судинорозширювальну функцію ендотелію. При артеріальній гіпертонії підвищений механічний тиск на стінки судин при-

зводить до порушення архітекtonіки ендотеліальних клітин, підвищення їхньої проникності для альбуміну, посилення секреції судинозвужувального ендотеліну-1, ремоделювання стінок судин. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атеросклерозу. Таким чином, усі перераховані стани, підвищуючи проникність ендотелію, експресію адгезивних молекул, знижуючи ендотеліозалежну релаксацію судин, сприяють прогресуванню атерогенезу та розвитку ішемічного панкреатиту. В патогенезі ішемічного панкреатиту мають значення ішемія ПЗ, ацидоз, активація лізосомальних ферментів, надлишкове нагромадження в клітинах іонів кальцію, збільшення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, нагромадження перекисних сполук та вільних радикалів, активація ферментів протеолізу. Крім того, встановлено, що пероксидне окиснення ліпідів ініціює спонтанний гідроліз панкреатичних білків, у тому числі й ліпостатину, з утворенням нерозчинних протеїново-кальцієвих асоціатів.

#### **Розвиток метаболічного синдрому внаслідок тривалого впливу артеріальної гіпертензії**

В основі патогенезу артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі лежить інсулінорезистентність та спричинена нею компенсаторна гіперінсулінемія (рис. 3). Основними механізмами, що призводять до підвищення АТ при метаболічному синдромі, є [10; 28]:

— блокування трансмембранних іонообмінних механізмів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної АТФ-ази), підвищуючи тим самим вміст внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ , зменшуючи вміст  $\text{K}^+$ , що призводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів;

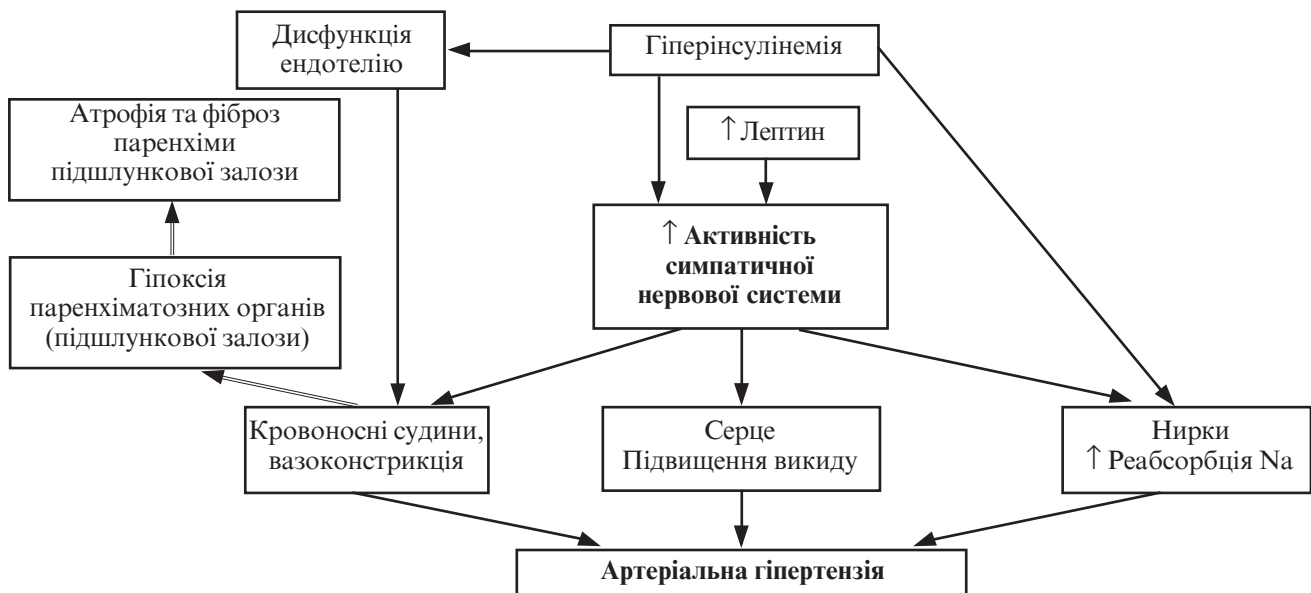


Рис. 3. Патогенез артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі (І. Є. Чазова, В. Б. Мичка, 2002)

— підвищення реабсорбції  $\text{Na}^+$  у проксимальних та дистальних каналцях нефрону, що сприяє затримці рідини та розвитку гіперволемії, а також підвищенню вмісту  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  у стінках судин;

— стимуляція проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, що призводить до звуження артеріол та збільшення судинного опору;

— стимуляція активності симпатичної нервової системи, що призводить до збільшення судинного тонусу;

— стимуляція активності ренін-ангіотензинової системи.

Збільшення вмісту вільного  $\text{Ca}^{2+}$  в ацинарних клітинах стимулює секрецію ферментів; високий рівень кальцію в панкреатичному секреті сприяє активації трипсिनогену та панкреатичної ліпази, й, отже автолізу ПЗ [4]. При цьому кальцій осаджується в лужному середовищі у вигляді кальцію фосфату, утворюючи камені проток та призводячи до розвитку кальцифікації залози.

В основі гіпертензії також лежить **підвищення активності окисного стресу** [21]. До клітин, які беруть участь у генерації супероксидних радикалів, належать: ендотеліальні клітини, судинні гладком'язові

клітини й адвентиційні фібробласти. Головні джерела ферментів — NAD(P)H-оксидаза, ксантин оксидаза та фермент eNOS (при окисному стресі або дефіциті L-аргініну, тетрагідробіоптерину) [32]. Зауважимо, що токсична дія вільних радикалів близько пов'язана з активацією ренін-ангіотензинової системи (RAAS) на місцевому, проміжному та тканинному рівнях.

За останніми даними, у хворих, які мають у сімейному анамнезі гіпертонічну хворобу, підвищений рівень **аміліну**, що асоціюється з початком гіпертонічної хвороби, коли рівень інсуліну знаходиться у межах норми. Таким чином, визначення рівня аміліну може бути використано як скринінговий метод діагностики у хворих з есенціальною гіпертензією [38]. Гіпертонія пов'язана з багатьма складовими метаболічного синдрому, тому необхідно пам'ятати про важливість окисно-відновної рівноваги при прогнозі захворюваності, смертності та розробці адекватної терапії у хворих на ЦД II типу [42; 46].

У деяких хворих на ЦД I та II типів спостерігається підвищення рівня **гомоцистеїну** в крові [37; 51]. Гомоцистеїн зви-

чайно не підіймається в результаті прямої дії цукрового діабету, якщо немає ускладнень з боку нирок. При розвитку нефропатії як ускладнення ЦД підвищення рівня гомоцистеїну пов'язане зі зниженням клубочкової фільтрації [19]. Це дуже важливо для пацієнтів, які використовують діаліз як один із методів лікування.

Гомоцистеїнемія, на думку деяких авторів, спричинює окисну інактивацію ендотеліального NO частково за рахунок інгібування або підвищеного вживання клітинної глутатіон-пероксидази [49]. На фоні підвищення активності вільнорадикального окислення гомоцистеїн сприяє перетворенню NO, за допомогою активних форм кисню, в токсичний пероксинітрит (ONOO-), що в подальшому призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [43]. Гомоцистеїнемія може зустрічатися при багатьох станах, та при ЦД II типу вона з'являється пізніше, ніж інші токсини, але слід пам'ятати про найбільш токсичний її вплив на ендотеліальні клітини. Саме впливом гомоцистеїну ми можемо пояснити появу мікроальбумінурії (дисфункція та ушкодження ендотеліальних клітин) при почат-

ковій стадії зниження клубочкової фільтрації.

Клінічні дані Maejima та ін. [41] доводять суттєве підвищення рівня ONOO-пероксинітриту у хворих на ЦД порівняно з недіабетичним контролем. ONOO-рівні були пов'язані з рівнем гіпертонії та швидкістю прогресування судинних ускладнень. Крім того, були знайдені позитивні корелятивні зв'язки з рівнем ONOO-пероксинітриту, віком пацієнтів та рівнем активності пероксидного окислення ліпідів.

**Ангіотензин II** пов'язаний з гіпертонією та ЦД II типу як на системному, так і на місцевому, тканинному рівнях. Сьогодні є докази, що місцева «ренін-ангіотензин-альдостеронова система» (RAAS) є діючою також у межах панкреатичного островця, оскільки рецептори до ангіотензину I (AT-1) були ідентифіковані як на ендотеліальних клітинах, так і  $\beta$ -клітинах ПЗ [23; 47]. Доведено вплив інсуліну на AT-1 рецептор [45]: таким чином відбувається зв'язок між рівнем інсуліну та станом RAAS [30]. В 1995 р. Соорет та ін. продемонстрували, що амелін активізує RAAS, призводячи до підвищення рівня реніну та альдостерону в організмі [25], та в 2001 р. Ikeda продемонстрував, що інсулін, проінсулін й амелін впливають на продукцію реніну, збільшуючи її кількість [36]. Ці дані підтверджують наявність місцевої RAAS, що функціонує в межах островців ПЗ для місцевого продукування АПІ. Островці ПЗ мають досить рясне кровопостачання, особливо за рахунок інтракапілярів, тому судинна NAD(P)H-оксидаза бере участь у багатьох біохімічних реакціях, а саме генерації утворення супероксидів за допомогою АПІ (один з найбільш сильних ендогенних стимуляторів) [32; 44]. Переривання цих механізмів блокує ангиотензинперетворювального фактора може призведе-

сти до значного зниження ризику розвитку ЦД II типу [34].

В стані інсулінорезистентності та метаболічного синдрому гіперінсулінемія, гіперпроінсулінемія, гіперамілінемія активізують ушкодження клітин ПЗ за рахунок активізації патологічного каскаду: підвищення рівнів АПІ, NAD(P)H-оксидази, супероксидів та пероксинітриту. Усі перераховані процеси в подальшому призводять до дистрофічних змін тканини ПЗ, а в подальшому до розвитку ендокринної недостатності органа.

#### **Зміни з боку гемореологічних показників**

У пацієнтів із метаболічним синдромом встановлено наявність схильності до претромботичного стану, обумовлену посиленням факторів коагуляції, пригніченням фібринолітичної системи, зменшенням антитромботичного потенціалу судинної стінки та посиленням коагулюючої активності згортальної системи крові. Серед біохімічних змін каскаду коагуляції з найбільшою стійкістю як у хворих із метаболічним синдромом, так і з ХП є:

— збільшення вмісту фібриногену [9];

— підвищення активності інгібітора активатора тканинного плазміногену;

— порушення синтезу тканинного активатора плазміногену [9];

— зниження фібринолітичної активності плазми крові [8; 9];

— підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів.

Ще один важливий клінічний аспект — розвиток мікротамакроангіопатій як специфічних ознак ЦД. Мікроангіопатія супроводжується порушенням мікроциркуляції в тканинах, а макроангіопатія зумовлює прогресування атеросклерозу, який стає одним з етіологічних факторів розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [3; 12].

Кінцевим результатом розвитку метаболічного синдрому є прискорений розвиток атеросклерозу та його клінічних проявів. Напевно, не існує таких механізмів розвитку атеросклерозу, які б не були виявлені у хворих з абдомінальним ожирінням та гіперінсулінемією [33; 40]. Можливо, що саме з гіперінсулінемії починаються практично всі ланки розвитку атеросклерозу. Спричинюючи суттєві кількісні та якісні зміни ліпопротеїнових молекул, гіперінсулінемія індукує атерогенні зміни ліпідного спектра крові [40]. Вона сприяє підвищенню чутливості та, можливо, й кількості рецепторів для ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) на клітинних мембранах стінки артерії, призводячи тим самим до прискореного транспорту надлишку холестерину (ХС) в судинну стінку. Встановлена можливість стимулюючого впливу надлишку інсуліну на процеси синтезу ХС безпосередньо в судинній стінці. В існуючих дослідженнях доведено [14; 40], що вміст ліпідних включень у моноцитах крові та адгезивна здатність цих клітин тісно корелюють не тільки з рівнем атерогенних фракцій ліпопротеїнів, але й у більшій мірі з вмістом інсуліну в крові. Переповнені ліпідами моноцити можуть адгезуватися також до неушкодженої судинної стінки та за рахунок лізосомальних ензимів спричинюють порушення цілісності ендотеліальної стінки. Цьому ж сприяють гіперглікемія, АГ, посилене утворення вільних радикалів, підвищення в крові рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , активація коагуляційного каскаду. Показано, що змінений ендотелій експресує молекули адгезії, зокрема ICAM-1, що полегшує проникнення моноцитів, переповнених ліпідами, в субендотелій. Усі вищевказані механізми створюють можливість доступу до більш глибоких шарів судинної стін-

## ЛІТЕРАТУРА

ки інсуліну, ліпідів, моноцитів, тромбоцитів, тромбоцитарних, моноцитарних та інших факторів росту та проліферації. Каскад вищеперерахованих факторів сприяє акумулюванню ліпідів у судинній стінці, проліферації та міграції в інтиму артерій, гладком'язових клітин та посиленню продукції ними колагену й еластину, розвитку мікроагрегатів тромбоцитів. Останні створюють умови для мікроемболії *vasa vasorum* великих артеріальних судин з локальними змінами судинної стінки, що й призводить до розвитку атеросклерозу та тромбозу [26].

**Гіперурикемія** досить часто асоційована з порушеннями толерантності до глюкози, дисліпідемією та гіпертензією у хворих з абдомінальним ожирінням та в останні роки розглядається як складова синдрому інсулінорезистентності, як контр-інсулярний фактор [1; 31].

В даній частині огляду ми намагалися розкрити взаємозв'язок між дисфункцією ПЗ та такими ланками метаболічного синдрому, як абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія.

Вищевказане підтверджує необхідність патогенетичної корекції метаболічних змін при захворюваннях ПЗ та контролю за функціональним станом цього органа для адекватної корекції метаболічного синдрому.

Перспективність подальшого розкриття цієї проблеми полягає в можливості розробки клініко-інструментальних, морфологічних та лабораторних критеріїв діагностики метаболічного синдрому при захворюваннях ПЗ, що дозволило б проводити контроль за ефективністю лікування, яке повинно складатися з двох етапів — корекції метаболічного синдрому та лікування ураженого органа-мішені, а саме ПЗ.

1. *Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 67-71.

2. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Там же. — С. 56-61.

3. *Губергриц Н. Б., Христич Т. Н.* Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.

4. *Губергриц Н. Б., Челоманова О. О.* Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дицетелом // Журн. прак. лікаря. — 2002. — № 3. — С. 33-40.

5. *Дегтярева И. И., Оседло Г. В.* Патогенез хронического панкреатита и патофизиологическая оценка нарушения и компенсации экзокринной функции поджелудочной железы // Заболевания поджелудочной железы: Материалы V Нац. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, 14 марта 2003 г., Киев. — К., 2003. — С. 6-11.

6. *Демидова Т. Ю.* Ожирение — основа метаболического синдрома // Лечащий врач. — 2002. — № 5. — С. 15-19.

7. *Ивашкин В. Т., Дранкина О. М.* Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16-21.

8. *Кендзерська Т. Б., Мельничук З. А., Христич Т. М.* Деякі показники гемостазу при хронічному панкреатиті із супровідною ішемічною хворобою серця у хворих похилого віку // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів», 16-17 вересня, Чернівці. — Чернівці, 2002. — С. 58-60.

9. *Кендзерська Т. Б., Христич Т. М.* Особливості атеросклеротичного ураження судин та порушень системи гемостазу при хронічному панкреатиті у хворих похилого та старечого віку // Буков. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, № 2-3. — С. 59-61.

10. *Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.* Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями // Клин. фармакология и терапия. — 1995. — Т. 4, № 3. — С. 50-51.

11. *Лобенко А. О., Демидов В. М., Демидов С. М.* NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту // Журнал Академії мед. наук України. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385-393.

12. *Моисеев В. С., Ивлева А. Я., Кобалава Ж. Д.* Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1995. — № 5. — С. 15-18.

13. *Реутов В. П., Сорокина Е. Г.* NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 1029-1040.

14. *Стайт Р.* Инсулин и атеросклероз // Гормоны и атеросклероз. — 1985. — С. 85-95.

15. *Чазова И. Е., Мычка В. Б.* Метаболический синдром // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 11. — С. 34-38.

16. *Шестакова М. В.* Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 88-92.

17. *Метаболический синдром: возможности применения метморфина / А. Т. Шубина, И. Ю. Демидова, Н. А. Чернова, Ю. А. Карпов // Там же. — С. 77-81.*

18. *Allerheiligen D. A., Schoeber J., Houston R. E.* Hyperparathyroidism // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 8. — P. 1795-1802.

19. *Audelin M. C., Genest J. Jr.* Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 159. — P. 497-511.

20. *Beckman J. S., Koppenol W. H.* Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. 1424-1437.

21. *Oxidative stress and vascular damage in hypertension / C. Berry, M. J. Brosnan, J. Fennell et al. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2001. — Vol. 10. — P. 247-255.*

22. *Cace M. R.* Pancreatic exocrine secretion: mechanism and control // The pancreas: Ed. H. G. Beger et al. — Berlin: Blackwell sci., 1998. — Vol. 1. — P. 63-100.

23. *Carlsson P. O.* The renin-angiotensin system in the endocrine pancreas // J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P. 26-32.

24. *Cho C. H.* Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders // J. Physiol. (Paris). — 2001. — Vol. 95. — P. 253-256.

25. *Amylin stimulates plasma renin concentrations in humans / M. E. Cooper, P. G. McNally, P. A. Phillips, C. I. Johnston // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 460-464.*

26. *Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in*

- vivo / G. Davi, P. Gresele, F. Violi et al. // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 69-75.
27. Dudek R. R., Canfarfo A., Bing R. J. Lysophosphatidylcholine-induced vascular relaxation of cGMF are mediated by endothelium-derived factor // *Biol. Med.* — 1993. — Vol. 203, N 4. — P. 474-479.
28. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase / H. Duplain, R. Burcelin, C. Sartori et al. // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 342-345.
29. Fernandez-Real J., Richard W., Casamitjana R. Lower Cortisol level after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 583-588.
30. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems / F. Folli, M. J. Saad, L. Velloso et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — Vol. 107. — P. 133-139.
31. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration / F. Fracchini, Y.-D. Chen, C. B. Hollenbeck et al. // *JAMA*. — 1991. — Vol. 266. — P. 3008-3011.
32. Griendling K. K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 494-501.
33. Grundy S. M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 18-20.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 253-259.
35. Hoist J. J., Rasmussen T. N., Schmidt P. Role of nitric oxide in neurally induced pancreatic exocrine secretion in pigs // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 206-213.
36. Ikeda T., Iwata K., Ochi H. Effect of insulin, proinsulin, and amylin on renin release from perfused rat kidney // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50. — P. 763-766.
37. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations / P. F. Jacques, A. G. Bostom, R. R. Williams et al. // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 7-9.
38. Circulating amylin in human essential hypertension: heritability and early increase in individuals at genetic risk / M. T. Kailasam, R. J. Parmer, E. A. Tyrell et al. // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1611-1620.
39. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight / S. P. Kalra, M. G. Dube, S. Pu et al. // *Endocrine Rew.* — 1999. — Vol. 20, N 1. — P. 68-100.
40. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease / B. Lamarche, A. Tchernof, P. Mauriege et al. // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279. — P. 1955-1961.
41. Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications / K. Maejima, S. Nakano, M. Himeno et al. // *J. Diabetes Complications*. — 2001. — Vol. 15. — P. 135-143.
42. McFarlane S. I., Banerji M., Sowers J. R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 713-718.
43. Mujumdar V. S., Aru G. M., Tyagi S. C. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function // *J. Cell Biochem.* — 2001. — Vol. 82. — P. 491-500.
44. Munzel T., Keaney J. F. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1571-1574.
45. Insulin induces upregulation of vascular AT-1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms / G. Nickenig, J. Røling, K. Strehlow et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2453-2460.
46. Sowers J. R. Update on the cardiometabolic syndrome // *Clin. Cornerstone*. — 2001. — Vol. 4. — P. 17-23.
47. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas / M. Tahmasebi, J. R. Puddefoot, E. R. Inwang, G. P. Vinson // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 317-322.
48. Wallace J. L., Miller M. J. S. Nitric oxide in mucosal defence: a little goes a long way // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 119. — P. 512-520.
49. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase-deficient mice / N. Weiss, S. Heydrick, Y. Y. Zhang et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 34-41.
50. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S. M. Wildhirt, R. R. Dudek, H. Suzuki et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1995. — Vol. 29, N 4. — P. 526-531.
51. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia / K. S. Woo, P. Chook, Y. I. Lolin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 2002-2006.

УДК 616-008:616.37]-092

Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина II. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія

Поняття метаболічного синдрому включає в себе гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, дисліпопротеїнемію з підвищенням холестерину ліпопротеїнів низької густини та низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини, артеріальну гіпертензію. Функціональний стан підшлункової залози має значну питому вагу у розвитку зазначених метаболічних змін, та, навпаки, наявні метаболічні зміни сприяють порушенню ендокринної та екзокринної функції залози як локальний прояв системних метаболічних змін.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, підшлункова залоза, абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, порушення системи гемостазу.

UDC 616-008:616.37]-092

T. B. Kendzerska, T. M. Khristich

## THE PATHOGENETIC ROLE OF A PANCREAS IN DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF THE METABOLIC SYNDROME

Part II. Abdominal-visceral obesity, dishormonosis, arterial hypertension, endothelial dysfunction, hemostasis system disturbance, hyperuricemia

Metabolic syndrome concept includes a hyperinsulinemia, infringement of tolerance to glucose, insulin resistance, increase of cholesterol of low density lipoproteins, a low level of cholesterol of high density lipoproteins, an arterial hypertension. We have assumed a possible role of a pancreas in these metabolic changes, and on the contrary a possible role of a cardiovascular metabolic syndrome in development of diseases of a pancreas.

**Key words:** a metabolic syndrome, a pancreas, abdominal-visceral obesity, arterial hypertension, endothelial dysfunction, hemostasis system disturbance.