

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 3 (33), 2013 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко
д.м.н. Л.М.Шафран

The editor-in-chief
The scientific editor

A.I. Gozhenko
L.M. Shafran

Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва, д.м.н. Є.П.Белобров, д.м.н. В.С. Белокриницький, Д.В.Большой (відповідальний секретар), д.м.н. Г.К.Васильєв, д.б.н. М.Я.Головенко, д.м.н. О.В.Горша, В.М.Євстаф'єв, Т.Л.Лебедєва, д.м.н. В.О.Лісобей, д.б.н. І.А.Кравченко, д.м.н. Б.А.Насібуллін, Б.В.Панов, д.б.н. Н.Ф.Петренко, О.Г.Пихтєєва, д.б.н. Е.М.Псядло, Д.П.Тімошина

Editorial board

L.V.Basaleva, E.P.Belobrov, V.S.Belokrinitkiy, D.V.Bolshoy (the responsible secretary), G.K.Vasiljev, M.J.Golovenko, O.V.Gorsha, V.M.Evstafjev, T.L.Lebedeva, V.A.Lisobey, I.A.Kravchenko, B.A.Nasibullin, B.V.Panov, N.F.Petrenko, E.G.Pykhlyeyeva, E.M.Psiadlo, D.P.Timoshina

Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна), Ю.Л.Волянський (Україна), М.Р.Гжеготський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я. Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), М.О.Колесник (Україна), Ю.І.Кундієв (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), В.Г.Руденко (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальній (Росія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.Твардовська (Польща), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), К.О.Шаріпов (Казахстан), К.Шрамм (Німеччина), Б.М.Штабський (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), Yu.L.Voliansky (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.J.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), M.O.Kolesnik (Ukraine), Yu.I.Kundiev (Ukraine), R.Olszanski (Poland), A.E.Poljakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), V.G.Rudenko (Ukraine), H.Saarni (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny V.V. (Russia), D.G.Stavrev (Bulgaria), I.Twardowska (Poland), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Sh.U.Khan (USA), A.Z.Tsfasman (Russia), K.Sh.Shajsultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.Shramm (Germany), B.M.Shtabsky (Ukraine), O.P.Yavorovskiy (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія КВ № 9901
ISSN 1818-9385

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Бюл. ВАК України, № 11, 2009)

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Російський Індекс Научного Цитування» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу.

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адреса електронної версії:

<http://www.medtrans.com.ua>
http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актualityні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Подписано в печать 30.09.2013 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17.2.
Отпечатано с готового макета в типографии "ART-V". г. Одесса, ул. Комитетская, 24А.

УДК 612.111.11/.13

ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ БІЛКІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ: ФЕНОМЕН УТВОРЕННЯ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бойчук Т.М., Толстанов О.К. *, Грицюк М.І., Гоженко А.І. **

Буковинський державний медичний університет

*Міністерство охорони здоров'я України

**Український НДІ медицини транспорту МОЗ України

На основі аналізу джерел літератури розглянуто проблему формування глікозилюваних білків та, зокрема, особлива увага приділена утворенню глікозилюваного гемоглобіну.

Ключові слова: цукровий діабет, глікозилювання білків, глікозилюваний гемоглобін.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш розповсюджених захворювань, які характеризуються розвитком гострих та хронічних ускладнень, що призводять до ранньої втрати працездатності, інвалідизації та смертності. У розвинутих країнах поширеність ЦД сягає 5–7 % від загальної популяції. З віком частота ЦД зростає і серед осіб у віці 65 років зустрічається у понад 15 % [3]. Водночас відомо, що реальна захворюваність на цю недугу є суттєво вищою, ніж стверджує офіційна статистика.

Така велика увага приділена ЦД не випадково. Це лише відповідь на загрозу глобальної пандемії. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 180 мільйонів людей

у всьому світі хворі на ЦД, а до 2030 року ця цифра зросте більш ніж на 50 % [1, 3]. ЦД є причиною розвитку різноманітних гострих і хронічних ускладнень. Встановлено, що після 15 років захворювання на ЦД 2 % людей сліпнуть, у 10 % розвиваються гострі порушення зору. Діабетична невропатія зустрічається у 50 % хворих на діабет і у поєднанні з порушенням кровообігу у нижніх кінцівках підвищує ризик розвитку виразок, гангрени, як наслідок, ампутацій кінцівок [2]. ЦД викликає ушкодження в організмі людини на різних рівнях (рис. 1):

Від ниркової недостатності, викликаной ЦД, помирає 10-20 % хворих на діабет. Він також підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту. Серед пацієнтів з цукровим діабетом ризик летального наслідку удвічі вищий, ніж у тих, хто цієї недуги не має [1, 2].

Зважаючи на усе вищезазначене, у роботі узагальнено та проаналізувано дані сучасних літера-

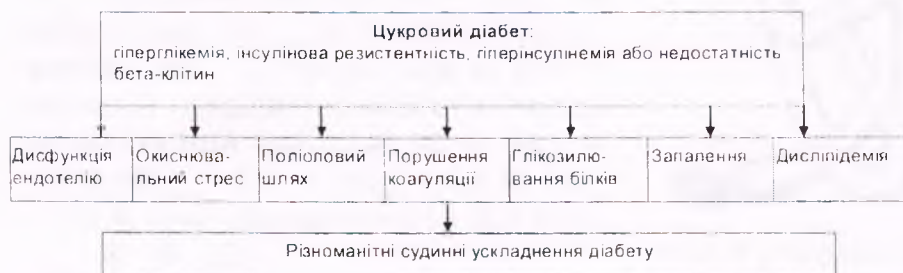


Рис. 1. Розвиток судинних ускладнень цукрового діабету

турних джерел щодо утворення глікозильованих білків в організмі людини.

Перед вченими усього світу постає завдання по розробці заходів, спрямованих на профілактику, попередження розвитку ЦД та його ускладнень. Одним з найуживаніших методів діагностики ЦД та його контролю є визначення рівня глюкози у крові. Проте, це вимірювання оцінює поточний рівень глюкози, який може залежати від різноманітних чинників, таких як: 1) від прийому (чи відсутності) їжі; 2) від її складу; 3) від фізичних навантажень та їх інтенсивності; 4) від емоційного стану пацієнта на момент дослідження; 5) від часу доби та, навіть, погодних умов [1, 5].

Очевидна ймовірність того, що визначення поточного рівня глюкози в крові не буде віддзеркалювати дійсний ступінь компенсації цукрового діабету, що може призвести до передозування лікувальних препаратів, або ж до невиправданого зменшення їх кількості. Для контролю рівня глікемії знадобився показник усередненого рівня цукру в крові за певний проміжок часу. Таким показником став рівень глікозильованого гемоглобіну [2, 10] (рис. 2).

Глікозильований гемоглобін (вживають також термін «глікельований гемоглобін») утворюється у результаті неферментативного приєднання глюкози до N-кінцевих ділянок b-ланцюгів глобіну гемоглобіну A1 і позначається як Hb_{A1c}. Встановлено, що в крові людини поряд з основною фракцією гемоглобіну (HbA) міститься незначна кількість інших фракцій, які називають «мінорними»: Hb_{A1a} (з фруктозою), Hb_{A1b} (з глюкозо-6-фосфатом), Hb_{A1c} (утворюється за участі глюкози). У здорових дорослих людей на частку HbA припадає 90 %, Hb_{A1a} – 1,6 %, Hb_{A1b} – 0,8 %, Hb_{A1c} – 3,6 %, Hb_{A2} – 2,5 % і HbF (фетального) – 0,5 % [8, 12, 13, 16, 23].

Концентрація Hb_{A1c} прямо пропорційна середній концентрації глюкози в крові. У здорових людей концентрація Hb_{A1c} в крові становить від 4 до 6 %, у хворих на цукровий діабет його рівень у 2–3 рази вище (залежно від ступеня гіперглікемії) [4, 7]. Утворений Hb_{A1c} акумулюється усередині еритроцитів і зберігається упродовж усього терміну функціонування еритроцита. Напівперіод циркуляції еритроцита у кров'яному руслі складає 60 діб, таким чином, концентрація Hb_{A1c} відображає рівень глікемії пацієнта за 60–90 днів до дослідження [1, 7]. Велика кількість досліджень з використанням традиційних методів вимірювання вмісту глюкози підтвердила взаємозв'язок Hb_{A1c} і рівня глікемії пацієнта. Результати досліджень, проведених DCCT (Diabetes control and complications trial) у 90-х роках минулого століття, стали підставою для підтвердження гіпотези про те, що рівень Hb_{A1c} віддзеркалює рівень глюкози в крові і є ефективним критерієм при моніторингу хворих на цукровий діабет [8, 10, 20].

Глікельювання, або глікозильюван-

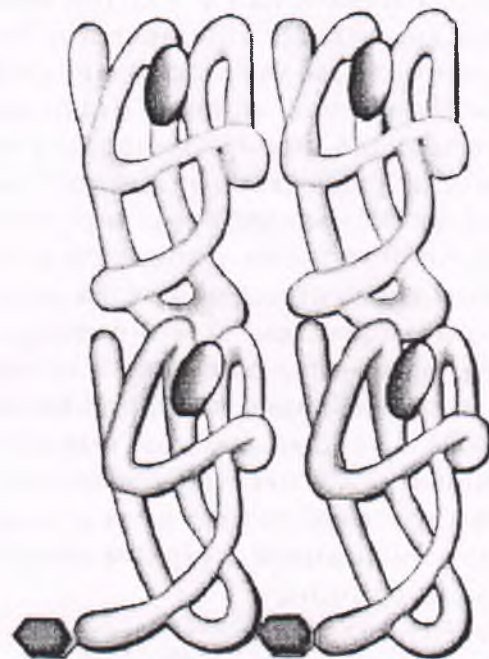


Рис. 2. Глікозильований гемоглобін

ня, обумовлене властивістю глюкози утворювати з аміногрупами різноманітних білків, можливо і з ДНК, різноманітні сполуки (інтермедіати), які беруть участь у обміні і є вихідним матеріалом для утворення незворотних у хімічних реакціях речовин, які отримали назву кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ). Період напіврозпаду цих продуктів триваліший, ніж білків (від кількох місяців до кількох років). Швидкість утворення КПГ залежить від рівня і тривалості експозиції глюкози [6, 12, 21].

Останнім часом показано значення КПГ у механізмах розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД. Утворення імунохімічних КПГ передують раннім клінічним ознакам ретинопатії і нефропатії у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет. Так, у шкірі хворих на ЦД типу 1 задовго до появи перших ранніх клінічних ознак ретинопатії та нефропатії спостерігається збільшення кількості КПГ [1, 2, 3, 19]. Більш того, встановлено, що при діабеті імунохімічні (імунореактивні) КПГ накопичуються у вузлових та дифузних ушкодженнях клубочкового апарату нирок, а також у відкладеннях гіаліну, локалізованого в артеріолах. Дослідження за допомогою сканувальної електронної мікроскопії показали, що у клубочковому апараті нирок при наявності імунохімічних КПГ спостерігається збільшення розміру пор матричного сита базальної мембрани, що пояснює підвищення клубочкової проникності, яка спостерігається у хворих на ЦД [9, 15]. Таке ж накопичення імунореактивних КПГ визначається в аорті та особливо в атеросклеротичних бляшках [16].

Глікозилювання білків та утворення КПГ — складний багатоступе-

невий ланцюг метаболічних процесів. Першим етапом глікозилювання (рис. 3) є утворення альмідину (N-глікозиламіну) або утворення сполуки глюкоза-білок. Альмідин являє собою лабільну та оборотну сполуку, для утворення якої необхідно лише кілька годин. За умови тривалого підвищеного рівня глюкози утворюється речовина Амадорі (1-аміно, 1-деоксикетоза), стабільна форма, котра окиснюється у, так звані, «реактивні дикарбонілові інтермедіати» (3-деоксиглюкозон та метилглюксаль) [4, 14].

Окиснюючись, дикарбонілові інтермедіати перетворюються на КПГ. Окрім того, специфічні редуктази шляхом «детоксикації» можуть трансформувати дикарбонілові інтермедіати у неактивні метаболіти.

Кінцеві продукти глікозилювання (КПГ) впливають також на експресію деяких генів, зв'язуючись зі специфічними КПГ-рецепторами, локалізованими на фібробластах, Т-лімфоцитах, в нирках (мезангіальні клітини), у стінці судин (ендотелій і гладком'язові клітини), у головному мозку, а також у печінці та селезінці, де вони виявляються у найбільшій кількості, тобто в тканинах, багатих на макрофаги, які опосередковують трансдукцію цього сигналу шляхом збільшення утворення вільних радикалів кисню. Останні, у свою чергу, активують транскрипцію ядерного NF-κB фактору регулятора експресії багатьох генів, які відповідають на різноманітні ушкодження. У макрофагах відбувається найбільш інтенсивне руйнування продуктів реакції між глюкозою і білками (відомої, як реакції Мейяра), при цьому відбуваються активація ендоцитозу та синтез багатьох регуляторних молекул, зокрема інсуліноподібного фактору

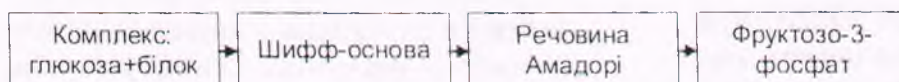


Рис. 3. Етапи глікозилювання

росту (IGF-1) і тромбоцитарного фактору росту (PDGF), які є сти-

муляторами поділу фібробластів, гладком'язових та мезангіальних клітин (Vlassara et al., 1994) [2, 15, 19].

КПГ, у свою чергу, беруть участь у механізмах розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету кількома шляхами. Швидке утворення внутрішньоклітинних КПГ сприяє порушенню функцій внутрішньоклітинних білків, і їх кількість у гемоглобіні еритроцитів може бути об'єктивним маркером кінцевого глікозилювання у тканинах. У майже здорових осіб вміст КПГ у еритроцитах складає 0,42 %, тоді як у хворих з ЦД – 0,75 %. КПГ порівняно швидко накопичуються в ендотеліальних клітинах, де вони виявляються у комплексі з фактором росту фібробластів, одним з ростових факторів, які беруть участь у клітинному циклі та функціях клітин. Окрім цього, внутрішньоклітинне зростання КПГ знижує каталітичну активність альдегідредуктази (2-оксоальдегідредуктази), що прискорює наступне додаткове утворення КПГ з реактивних дикарбонілових метаболітів [17, 22].

Глікозилюваний гемоглобін є не лише індикатором рівня гіперглікемії. У результаті глікозилювання гемоглобін перетворюється на причину доволі небезпечних патологій. Володіючи підвищеною спорідненістю до кисню, Hb_{A1c} викликає сповільнення поступлення кисню до тканин, наслідком чого є гіпоксія периферійних тканин та порушення метаболізму у них. Проте, глікозилюється не лише гемоглобін.

Глікозилюваний альбумін володіє порушеною властивістю транспортувати білірубін, жирні кислоти, деякі лікарські засоби, у тому числі і гіпоглікемічні пероральні препарати. Також відбувається накопичення глікозилюваного альбуміну в базальних мембранах капілярів – причому ступінь накопичення глікозилюваного альбуміну в базальних мембранах

пропорційний ступеню його глікозилювання і, відповідно, важкості гіперглікемії. Особливу спорідненість має глікозилюваний альбумін до капілярів ниркових клубочків [1, 18, 25].

Глікозилювання колагену призводить до глікозилювання базальних мембран, що погіршує трансмембранний транспорт. Набільш небезпечним є глікозилювання мембран клубочків нирок. Глікозилюваний колаген набуває здатності зв'язуватися з глікозилюваним та неглікозилюваним альбуміном та з імуноглобуліном G, що викликає надлишкове утворення імунних комплексів. Приєднання альбуміну збільшує товщину базальних мембран, а імуноглобулін утворює мембранопшкоджувальний комплекс. Окрім того, підвищення рівня глікозилюваного колагену призводить до зменшення його розчинності та еластичності, а також до зниження його чутливості до протеолітичних ферментів [4, 24].

Загалом, при цукровому діабеті глікозилюванню підлягають майже усі білки і в результаті:

- 1) глікозилюваний гемоглобін набуває підвищеної спорідненості до кисню, що призводить до гіпоксії периферійних тканин;
- 2) глікозилювані білки кристаліка спричинюють порушення світлопропускання;
- 3) глікозилювання мієліну викликає порушення проведення імпульсів по нервових волокнах і до розвитку нейропатії;
- 4) глікозилювані білки базальних мембран спричинюють порушення ниркової фільтрації і, як наслідок, нефропатію з ушкодженням ниркових клубочків;
- 5) глікозилюваний колаген пошкоджує строму органів і тканин, порушує транскарілярний обмін, призводить до порушення гідратації сполучної тканини («зморшкувата

- шкіра»);
- 6) глікозильовані білки коронарних судин порушують кровопостачання міокарда;
 - 7) глікозильований альбумін призводить до порушення транспортної функції, до патології ниркових клубочків;
 - 8) глікозильовання аполіпропротеїну В призводить до атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфарктів та інсультів [1, 3, 11, 18].

У практично здорових людей нормальними вважають значення Hb_{A1c} від 4 % до 5,9 %. (показники дещо варіюють при використанні різних методів визначення $HbA1c$).

При цукровому діабеті рівень Hb_{A1c} підвищується, що свідчить про великий ризик розвитку ретинопатії, нефропатії та інших ускладнень. Міжнародна федерація діабету рекомендує утримувати рівень Hb_{A1c} нижче 6,5 %. Значення Hb_{A1c} , які перевищують 8 %, означають, що діабет контролюється незадовільно і слід змінити терапію [4, 22].

Критерії якості лікування діабету наведені у наступній табл. 1.

Інтерпретація отриманих результатів часом буває ускладнена різницею у лабораторних технологіях, методах визначення та індивідуальними відмінностями пацієнтів – різниця значень Hb_{A1c} у двох людей з однаковим середнім цукром крові може сягати 1 %.

Аналіз літературних джерел показав, що найчастіше для визначення $HbA1c$ використовують наступні методи:

- 1) рідинна хроматографія;
- 2) афінна хроматографія;

- 3) електрофорез;
- 4) колонкові методики;
- 5) нефелометричний і турбідиметричний аналіз;
- 6) імунологічні методики.

Метод афінної хроматографії має переваги у точності, але через дорожнечу використовується мало. Найбільш вживаними на теперішній час є **імунологічні** методи, які базуються на імунохімічних реакціях [2, 4, 21, 22].

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) аналіз на глікозильований гемоглобін – найефективніший та найнеобхідніший метод у **діагностиці цукрового діабету**. Хворим на цукровий діабет рекомендують здавати **біохімічний аналіз крові** на глікозильований гемоглобін не рідше 1 разу на квартал [5].

У 2010 році Американська Асоціація Діабету (ADA) та Міжнародний комітет експертів запропонували використовувати значення Hb_{A1c} на рівні

48 ммоль/моль (6,5 %) у якості достатнього критерію діабету. Таким чином, критерії цукрового діабету включають: глюкозу плазми крові натще (ГПН), глюкозу плазми крові при проведенні орального тесту на толерантність до глюкози (ОГТТ) і визначення Hb_{A1c} .

Проте, бувають також і хибні зниження значень Hb_{A1c} : при уремії, гострих та хронічних геморагіях, а також при станах, пов'язаних зі зменшенням тривалості життя еритроцитів

Таблиця 1.

Критерії ефективності лікування ЦД залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну

Критерії якості лікування діабету	$HbA1c$, %
Нормальний обмін речовин	4-5,9
Забезпечення хорошої компенсації обміну	6,0-6,9
Забезпечення задовільної компенсації обміну	7,0-7,9
Незадовільна компенсація обміну	8,0-9,9
Декомпенсований обмін речовин	10,0-15,0

(наприклад, при гемолітичній анемії). Хибно трактоване підвищення значень Hb_{A1c} буває при зростанні рівня фетального гемоглобіну HbF (гемоглобіну новонароджених) [1, 12].

Результати десятирічного дослідження DCCT (Diabetes control and complications trial, 1983–1993), у якому порівнювали ефективність традиційної інсулінотерапії та більш інтенсивної схеми лікування, вперше підтвердили, що чим кращий контроль глікемії, визначений за рівнем глікозильованого гемоглобіну, тим нижчий ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень [2, 8, 9, 19].

Дослідники дійшли висновку, що інтенсифікована інсулінотерапія та близька до нормальної глікемія дозволяють загальмувати розвиток:

— непроліферативної ретинопатії – 54–76 % випадків;

— препроліферативної та проліферативної ретинопатії, яка потребує лазерної коагуляції, – 47–56 %;

— мікроальбумінурії – 34–43 %;

— протеїнурії – 44–56 %; макросудинних ускладнень – 41 % випадків [8, 13, 23].

Висновки

Важливість визначення Hb_{A1c} для скринінгу цукрового діабету обговорюється навіть після його включення в діагностичні критерії. Перевагою використання Hb_{A1c} є те, що він не потребує попереднього голодування, віддзеркалює тривалу гіперглікемію, має меншу мінливість та вищу аналітичну стабільність, аніж визначення глюкози крові. Окрім того, на теперішній час вимірювання рівня гліко-

зильованого гемоглобіну є уже міжнародним стандартом [10, 14].

Проте, не усі завдання по дослідженню Hb_{A1c} уже виконані. Актуальним і надалі є вивчення питання наскільки достовірно Hb_{A1c} показує ризик ураження органів-мішеней, як впливають на його значення вік та стать пацієнтів тощо. Нез'ясованим залишається питання метаболізму глікозильованих білків у фізіологічних умовах та при цукровому діабеті наприклад наскільки швидко вони у базальних мембран спричинюють розвиток діабетичної нефропатії, на якій стадії розвитку цукрового діабету глікозильований альбумін пошкоджує ниркові клубочки тощо.

Таблиця 2

Ризик розвитку судинних ускладнень ЦД

Вид дослідження		Низький ризик ангіопатій	Ризик макроангіопатій	Ризик мікроангіопатій
Самоконтроль рівня глюкози плазми крові, ммоль/л	Натще	< 5,5	> 5,5	> 6,1
	Через 2 год після прийому їжі	< 7,5	> 7,5	> 9,0
Hb_{A1c} , %		< 6,5	> 6,5	> 7,5

Література

1. Вельков В. В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и в оценке риска его осложнений / В. В. Вельков // Лабораторная диагностика. – 2008. – №2 (44). – С. 1-32.
2. Лихоносова А.П. Гликозилированный гемоглобин в диагностике осложненного сахарного диабета / А.П.Лихоносова, Н.П.Лихоносов, О.Г.Кузнецова // Международный Неврологический Журнал. – 2010. – №2(32). – С. 45-51.
3. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. Пособие / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова, В.М.Кремьская / Москва: ОАО «Издательство «Медицина». – 2005. — 512 с.

4. Лихоносова А.П. Анализ методов определения уровня гликозилированного гемоглобина в лечебно-профилактических учреждениях города Санкт-Петербурга / А.П. Лихоносова, Н.П.Лихоносов, О.Г.Кузнецова // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №6(30). – С. 23-27.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. / *Diabetes Care*. – 2010. – №34(1). – S11-S61.
6. Borzym-Kluczyk M. Glycosylation of proteins in healthy and pathological human renal tissues / M. Borzym-Kluczyk, I. Radziejewska, B. Darewicz // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2012. – №50(4). – P. 599-604.
7. Calisti L. Measure of glycosylated hemoglobin / L.Calisti, S.Tognetti / *Acta Biomed Ateneo Parmense.* – 2005. – №76. – P.59-62.
8. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. Consensus Committee // *Diabetes Care*. – 2007. – 30(9). – 2399-2400.
9. Courtemanche T. Population health approach for diabetic patients with poor A1C control // T.Courtemanche, G.Mansueto, R.Hodach, K.Handmaker // *Am J Manag. Care.* – 2013. – №19(6). – P.465-472.
10. Elizabeth Selvin Glycated Hemoglobin and the Risk of Kidney Disease and Retinopathy in Adults With and Without Diabetes / Selvin Elizabeth, Ning Yang, Michael W. Steffes et al. // *Diabetes.* – 2011. – №60(1). – P. 298–305.
11. Hsieh K.M. Glycated hemoglobin (HbA1c) affinity biosensors with ring-shaped interdigital electrodes on impedance measurement // K.M. Hsieh, K.C.Lan, WL Hu et al. / *Biosens Bioelectron.* – 2013. – №49. – P.450-456.
12. Katreddy M.V. Hemoglobin A1c in early postpartum screening of women with gestational diabetes / M.V. Katreddy, J.M. Pappachan, S.E. Taylor et al. // *World J. Diabetes.* – 2013. – №4(3). – P.76-81.
13. Kim D.M. Disposable amperometric glycated hemoglobin sensor for the finger prick blood test / D.M. Kim, Y.B. Shim // *Anal Chem.* – 2013. – №85(13). – P.6536-6543.
14. Khaw K.T. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study / K.T.Khaw, N.Wareham, S.Bingham et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – №13(6). – P. 915–919.
15. Lee C.L. Dynamic and Dual Effects of Glycated Hemoglobin on Estimated Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Outpatients // C.L. Lee, T.C. Li, S.Y.Lin // *Am J Nephrol.* – 2013. – №38(1). – P.19-26.
16. Le P.T. Glycemic Control and Diabetic Dyslipidemia in Adolescents with Type 2 Diabetes / P.T. Le, C.E. Huising, A.P. Ashraf // *Endocr Pract.* – 2013. – №27. – P.1-16.
17. Marinova M. Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis / M. Marinova, S. Altinier, A. Caldini et al. // *Clin Chim Acta.* – 2013. – №424. – P. 207-211.
18. Menon V. Glycosylated Hemoglobin and Mortality in Patients with Nondiabetic Chronic Kidney

- Disease / V. Menon, T. Greene, A.A. Pereira et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – №16. P. 3411–3417.
19. Myint P.K. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study: a threshold relationship? / P.K. Myint, S. Sinha, N.J. Wareham et al. // Stroke. – 2007. – №38(2). – P. 271-275.
20. Polonsky W.H. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. / W.H. Polonsky // Diabetes Care. – 2011. – №34(2). – P. 262-267.
21. Porrini E. Glycated haemoglobin levels are related to chronic subclinical inflammation in renal transplant recipients without pre-existing or new onset diabetes. / E. Porrini, M.D. Gomez, A. Alvarez et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – №22(7). – P. 1994-1999.
22. Qaseem A. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians / A. Qaseem, S. Vijan, V. Snow // Ann Intern Med. – 2007. – №147(6). – P. 417-422.
23. Reynolds T.M. Glycated haemoglobin (HbA1c) monitoring / T.M. Reynolds, W.S. Smellie, P.J. Twomey // BMJ. – 2006. – №333(7568). – P.586-588.
24. Shadman Z. Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics / Z. Shadman, M. Khoshniat, N.

Poorsoltan // J Diabetes Metab Disord. – 2013. – №12(1). – P.27.

25. Sun Y.M. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy / Y.M. Sun, Y. Su, J. Li et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2013. – №433(4). – P. 359-361.

Резюме

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ФЕНОМЕН ОБРАЗОВАНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бойчук Т.М., Толстанов О.К., Грицюк М.И., Гоженко А.И.

На основе анализа источников литературы рассмотрена проблема формирования гликозилированных белков и, в частности, особое внимание уделено образованию гликозилированного гемоглобина.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликозилирование белков, гликозилированный гемоглобин.

Summary

GLYCATED PROTEINS IN DIABETES: THE PHENOMENON OF FORMATION AND PATHOGENETIC EFFECTS (REVIEW)

Boychuk T.M., Tolstanov D.C., Grytsiuk M.I., Gozhenko A.I.

The article deals with the problem of formation of glycated proteins, a special attention is paid to glycated hemoglobin formation.

Keywords: diabetes, glycated proteins, glycated hemoglobin.

*Впервые поступила в редакцию 25.09.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*