

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

Частина I. Інсулінорезистентність,  
порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія,  
активація вільнорадикального окиснення

*Буковинська державна медична академія*

Метаболічний синдром — комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія [1; 3; 15; 20]. Виділення метаболічного синдрому як окремої нозології має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є оборотним, а з другого — попередником виникнення таких захворювань, як цукровий діабет II типу й атеросклероз, які вважаються головними причинами підвищеної смертності. Не існує єдиної думки про першопричину метаболічних порушень у патогенезі метаболічного синдрому. Тому ми поставили за мету розглянути можливий взаємозв'язок між функціональним станом підшлункової залози (ПЗ) і розвитком та прогресуванням метаболічного синдрому.

Частота проявів метаболічного синдрому при захворюваннях органів травлення (інсулінорезистентність, дисліпідемія атерогенного профілю, ожиріння, помірна артеріальна гіпертензія, метаболічні зміни на електрокардіограмі, порушення центральної гемодинаміки, тенденція до гіпокаліємії) становить 29,1–89,3 % (В. П. Ласий, Ю. П. Успенский, Л. Ю. Давидова, Н. Н. Щербина, 2003). Найбільший відсоток ожиріння (89 %), інсуліно-

резистентності (75 %), дисліпідемії атерогенного профілю (55 %), метаболічних змін на електрокардіограмі (45 %) зафіксовано при хронічному панкреатиті (ХП), поєднаному з ерозивним гастритом. При виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, що поєднується з ерозивним гастритом, та при гастроезофагальній рефлексній хворобі в поєднанні з ерозивним гастритом частка виявлених компонентів метаболічного синдрому коливається від 50 до 35 %.

Підшлункова залоза — це практично єдиний орган, який завдяки поєднанню екзокринної та ендокринної функції бере участь у всіх фізіологічних процесах, починаючи з травлення та закінчуючи процесами адаптації [4], секретує велику кількість гормонів, що нерідко мають діаметрально протилежні властивості й одночасно взаємодіють між собою та іншими гормонами, утримуючи ендокринну рівновагу. Тому є сенс розглядати ХП як захворювання, за якого відбувається ушкодження секреторного та інкреторного відділів органа, що має велике значення в підтримці гомеостазу (рис. 1) [4; 5; 8]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється в маніфестації метаболічних порушень. Складність їх виявлення полягає в тому, що практично не-

можливо визначити недостатність вироблення або функціонування одного гормону, оскільки завжди при захворюваннях розвивається дисгормоноз. Ураження ацинарних клітин і проток ПЗ корелює з порушенням її ендокринної функції при ХП.

За даними літератури [4; 5], зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (особливо легкого та середнього ступеня тяжкості) не є станом, що досить рідко виявляється, як вважалося раніше. Він трапляється при різних захворюваннях ПЗ, цукровому діабеті (у кожного другого хворого), остеопорозі, уремії, після операцій на шлунку, ПЗ, при травмах черевної порожнини, холециститах, ожирінні та інших патологіях. Доведено взаємозв'язок метаболічного синдрому з розвитком хронічного обструктивного панкреатиту та цукрового діабету (ЦД).

Розглянемо основні складові метаболічного синдрому та можливу роль ПЗ в їх розвитку.

### Інсулінорезистентність

Інсулінорезистентність — це недостатня біологічна відповідь клітин на інсулін за його достатньої концентрації в крові. В основі цього стану лежить порушення чутливості до інсуліну та інсулінової секреції [1; 6; 12].

Виділяють три рівні розвитку інсулінорезистентності: пре-

рецепторний, рецепторний і пострецепторний.

Пререцепторний рівень включає:

— генетично детерміновану продукцію зміненої малоактивної молекули інсуліну (24-В, або Чиказький інсулін);

— неповну конверсію проінсуліну в інсулін, що призводить до надлишку малоактивного проінсуліну.

Рецепторний рівень характеризується:

— мутаціями гена інсулінового рецептора, що призводить до зменшення швидкості біосинтезу інсулінового рецептора, погіршує внутрішньоклітинний транспорт і посттрансляційний процесинг; до дефектів зв'язування інсуліну, зниження активності рецепторної тирозинкінази, прискорення деградації інсулінового рецептора;

— зниженням афінності рецепторів до інсуліну;

— недостатньою кількістю інсулінових рецепторів, що може бути як генетично обумовленим, так і набути (як компенсаторна реакція на гіперінсулінемію).

Інсулінорезистентність на пострецепторному рівні розвивається внаслідок зниження активності:

— тирозинкінази;

— СІР-білків (зменшення кількості глюкозних транспортерів — GLUT);

— двох ключових ферментів утилізації глюкози: піруватдегідрогенази — використання глюкози в циклі Кребса та глікогенсинтетази — використання глюкози для синтезу глікогену.

Проаналізувавши дані І. Н. Муравйової та ін. (2003), пропонуємо такі механізми розвитку секреторної дисфункції острівцевого апарату ПЗ як першопричину інсулінорезистентності:

1. *Гіперінсулінемія та відсутність пульсуючої секреції*

У нормі секреція інсуліну відбувається періодично, ко-

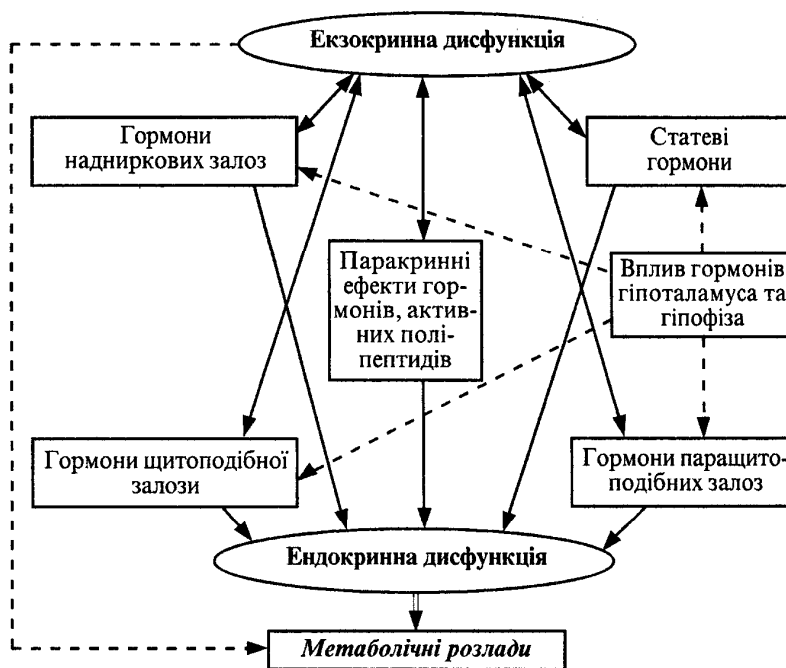


Рис. 1. Роль екзокринної та ендокринної дисфункції підшлункової залози в розвитку метаболічних розладів

роткими хвилями, зі значними коливаннями його рівня, що призводить до періодичного зниження рівня глюкози в крові, за рахунок чого відновлюється чутливість інсулінових рецепторів. При порушенні функції ПЗ рівень інсуліну може бути не тільки багаторазово підвищеним, але при цьому відсутній його коливання.

2. *Монофазна секреція інсуліну*

При прогресуючому порушенні інкреторної функції ПЗ значно уповільнюється «ранній» секреторний викид інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові. При цьому перша фаза секреції (швидка), яка полягає у вивільненні везикул з нагромадженим інсуліном, фактично відсутня; друга фаза секреції (повільна) виникає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, у тонічному режимі і, незважаючи на надлишкову секрецію інсуліну, рівень глікемії на фоні інсулінорезистентності не нормалізується.

3. *Відсутність адекватної інсулінової відповіді на стимуляцію глюкозою*

4. *Передчасний екзоцитоз*

Передчасне вивільнення переважно «незрілих» везикул  $\beta$ -клітин ПЗ, проінсулін яких недостатньо сформований для ензиматичного розщеплення з утворенням С-пептиду та активного інсуліну (проінсулін не впливає на рівень глікемії, однак має атерогенний вплив), можливе за рахунок підвищеної апоптотичної активності ацинарних клітин при ХП.

5. *Підвищення ролі інших агоністів секреції інсуліну* (аргінін, секретин, інгібітор шлункового пептиду, нейрогуморальний антагоніст холецистокініну та ін.)

6. *Антициклічна секреція глюкагону*

При порушенні функціонального стану ПЗ секреція глюкагону може відбуватися антициклічно (його рівень підвищується при збільшенні глікемії та навпаки). Крім того, секрецію глюкагону, як це відбувається в нормі, інсулін не пригнічує.

7. *Порушення секреції аміліну*

Амілін — пептидний гормон, що складається з 37 амі-

нокислотних поліпептидів, синтезується, нагромаджується та секретується разом з інсуліном  $\beta$ -клітинами панкреатичних ostrivciv [33]. Звідси його інша назва — ostrivcivий панкреатичний поліпептид. Існує теорія, що внаслідок первинного ураження  $\beta$ -клітин і порушення перетворення проінсуліну в інсулін відбувається відкладення амліюду в ostrivcivях ПЗ, що призводить до деструкції  $\beta$ -клітин і зниження синтезу та секреції інсуліну [24]. Інтра- та екстрацелюлярне відкладення фібрил амліюду призводить до порушення функції  $\beta$ -клітин із подальшою активацією запрограмованої загибелі клітин. Крім того, амліюд стимулює ліполіз *in vivo*, відіграє роль у підвищенні рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і, можливо, є медіатором індукції інсулінорезистентності [34].

#### 8. Дефіцитний фенотип

Недостатнє харчування в період внутрішньоутробного розвитку або в ранньому постнатальному періоді призводить до уповільненого розвитку ендокринної функції ПЗ і схильності до розвитку метаболічних порушень у дорослому віці.

Виділяють такі причини розвитку набуті інсулінорезистентності: зниження кількості  $\beta$ -клітин, глюкозотоксичність, ліпотоксичність.

Зниження кількості  $\beta$ -клітин (на 40–60 %) за відсутності інших полемок не призводить до розвитку гіперглікемії, але при інсулінорезистентності в умовах підвищених вимог до функції  $\beta$ -клітин відбувається швидке виснаження інсулінової секреції. Тому у відповідь на навантаження глюкозою ПЗ виробляє менше інсуліну, ніж у нормі, розвивається стан інсулінопенії, звідки і менший паракринний вплив цього гормону на стан екзокринної функції ПЗ. З часом до ушкодження інсулярного апарату приєд-

нується порушення діяльності ацинарного апарату. Кількість осіб із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ серед хворих на метаболічний синдром постійно збільшується.

*Глюкозотоксичність* — стан тривалої гіперглікемії (рівень глюкози в крові 13 ммоль/л і вище), що спричинює структурні порушення  $\beta$ -клітин ostrivcivів ПЗ і зниження чутливості периферичних тканин до глюкози. Глюкоза є одним із природних джерел утворення вільних радикалів, вона посилює процеси дестабілізації клітинних мембран і субклітинних структур [19]. Доведено кілька шляхів реалізації феномена глюкозотоксичності [19]:

а) неферментативне глюкозилювання білків та інших сполук, які містять аміногрупи, що спричинює їх необоротну структурно-функціональну модифікацію, в тому числі ферментів, які синтезуються ПЗ — найбільшим білоксинтезувальним органом в організмі людини;

б) поєднане з неферментативним глюкозилюванням автоокиснення глюкози, а також ліпідів і білків, більш відоме як пероксидне окиснення, яке супроводжується підвищенням активності вільних радикалів, що особливо згубно для судинного ендотелію.

Ще одним механізмом реалізації глюкозотоксичності є посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози. Нагромадження сорбітолу в клітинах призводить до зміни осмотичного тиску в них і порушення гліко- та фосфоліпідного складу клітинних мембран, що спричинює структурно-функціональні зміни в ендотеліальних клітинах і проявляється розвитком склеротичного ураження судин [19]. Феномен глюкозотоксичності включає:

— зниження чутливості та блокада інсулінових рецепторів;

— пригнічення пострецепторних механізмів (експресія глюкозного транспортера ГЛЮТ у скелетних м'язах, міокарді, жировій тканині). Надходження глюкози у клітини регулюється за допомогою спеціальних мембранних білків ГЛЮТ, які мають низьку спорідненість з глюкозою, але саме вони здійснюють безпосередній процес перенесення глюкози через клітинну мембрану, де під впливом глюкокінази починається процес метаболізму глюкози [3]. Зниження концентрації ГЛЮТ на поверхні  $\beta$ -клітин призводить до зменшення надходження глюкози та зниження глюкозоопосередкованої стимуляції викиду інсуліну;

— пригнічення розпаду жирів, що призводить до прогресування ожиріння. Глюкоза та жири депонуються жировою тканиною, що ще більш підвищує інсулінорезистентність [6].

*Ліпотоксичність* — інгібуючий вплив підвищеної концентрації ліпідів на функцію  $\beta$ -клітин. Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою: підвищенням рівня ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та зниженням ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Ця тріада асоціюється як з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, так і з оксидативним стресом [30].

Ліпотоксичність також асоціюється з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу. R. Unger et al. [26; 31] з'ясували, що ліпотоксичність є продуктом надмірного по- $\beta$ - (поп-мітохондріального) оксидативного метаболізму вільних жирних кислот у скелетних і серцевих м'язах, печінці та панкреатичних ostrivcivях. Надмірна продукція токсичних метаболітів призводить до розвитку інсулінорезис-

тентності, кардіоваскулярних захворювань і ЦД II типу за рахунок клітинної дисфункції, що з часом переходить у запрограмовану клітинну загибель (ліпоапоптоз) [26; 31].

Феномен ліпотоксичності проявляється в таких ситуаціях:

— неестерифіковані жирні кислоти виявляють інгібуючий вплив на окиснення глюкози. Підвищення концентрації ВЖК у плазмі крові перешкоджає зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, пригнічуючи його гальмівний вплив на глюконеогенез і призводячи до розвитку феномена ліпотоксичності. Останній реалізується за рахунок розвитку апоптозу  $\beta$ -клітин ПЗ внаслідок різкого підвищення концентрації ВЖК у паренхімі органа, що порушує регуляцію активності NO-синтази, призводячи до підвищеного утворення NO (оксиду азоту), який стимулює апоптотичну активність  $\beta$ -клітин [2]. Крім того, ВЖК порушують секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами як інгібітори активності піруватдегідрогенази, знижують утворення АТФ, який є одним з найважливіших стимуляторів секреції інсуліну;

— NO-індукований апоптоз відіграє важливу роль в ушкодженні  $\beta$ -клітин ПЗ. Екзогенні та ендогенні NO-радикали та пероксинітрид індують апоптоз  $\beta$ -клітин, що виявилися надзвичайно чутливими до дії даних сполук [22]. Мішенню впливу NO-радикалів у клітинах є гуанілатциклаза, активація якої призводить до синтезу цГМФ [27]. Апоптозіндукуючий вплив пероксинітриду [21] реалізується через інгібуючий вплив на мітохондріальне дихання [22], марганець- і цинковмісну супероксиддисмутазу [11]. Усі вищеперераховані зміни спостерігалися у хворих на ХП, що підтверджує роль ПЗ у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому;

— апоптоз індукується також окисним стресом, що виникає в процесі ішемічного ураження ПЗ, і що, можливо, є однією з причин розвитку ішемічного ХП [8; 9; 18; 27]. Здебільшого ушкоджувальним агентом є радикал  $\text{OH}^\cdot$ , що утворюється за участі  $\text{Fe}^{2+}$  у реакції Фентона.

#### Порушення метаболізму глюкози

Встановлено, що адаптивна гіперінсулінемія, яка є наслідком інсулінорезистентності, деякий час може утримувати нормоглікемію. В умовах інсулінорезистентності відбувається зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності  $\beta$ -клітин реагувати на підвищення глюкози в крові компенсаторною гіперінсулінемією зберігається стан нормоглікемії. Однак постійна стимуляція  $\beta$ -клітин у поєднанні з вірогідними генетичними порушеннями (що впливають на їх функціональні можливості) та вплив високої концентрації ВЖК на  $\beta$ -клітини (феномен ліпотоксичності), сприяють розвитку секреторної дисфункції  $\beta$ -клітин, прогресуючому порушенню секреції інсуліну. З часом розвивається порушення толерантності до глюкози та ЦД II типу.

При розвитку ЦД II типу гіперглікемія сприяє подальшому прогресуванню порушення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами (феномен глюкозотоксичності) та поглиблює периферичну інсулінорезистентність.

Глюкозотоксичність і ліпотоксичність роблять свій вагомий внесок у погіршення глюкозного гомеостазу та порушення функції  $\beta$ -клітин ПЗ [29].

#### Дисліпопротеїнемія

Дослідження останніх років, що ґрунтуються на сучасних досягненнях теоретичної та клінічної медицини, характе-

ризуються принципово новим підходом до діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями ліпідного метаболізму. Ці захворювання (облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (64,2 %), холестероз жовчного міхура (24,2 %), хронічна ішемічна хвороба органів травлення (4,5 %), ліпогенний панкреатит (4,4 %), жировий гепатоз (2,7 %)) розглядаються з позиції ліпідного дистрес-синдрому (ЛДС) [14]. Основою всіх перерахованих патологічних станів є дисліпопротеїнемія.

Доведено, що найбільш раннім клінічним проявом ЛДС є холестероз жовчного міхура з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується порушенням синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження в кишечник [13; 17].

Деякі автори описують позаміхурову локалізацію холестерозу в міхуровій і вірсунговій протоках, холедосі [25; 28; 32], що, на думку деяких авторів [10], у подальшому призводить до розвитку екзокринної недостатності ПЗ, ХП.

Розвиток холестерозу за окремими ланками етіопатогенезу аналогічний іншому широко розповсюдженому захворюванню — атеросклерозу, в основі якого також лежить порушення ліпідного метаболізму. Часте поєднання холестерозу жовчного міхура з різноманітними проявами атеросклерозу, а також виявлені у 63,7 % хворих на холестероз порушення ліпідного обміну додатково підтверджують їх етіопатогенетичну єдність [13; 25].

Формування холестерозу пов'язано з особливостями здатності жовчного міхура (ЖМ) до всмоктування. В ньому, крім солей та води, абсорбується неабияка кількість вільного холестерину (ХС) жовчі та ВЖК [28; 32]. Цей процес

здійснюється не тільки шляхом пасивної дифузії та енергозалежного ендцитозу. Як правило, абсорбція холестерину слизовою оболонкою ЖМ залежить від концентрації холестерину в жовчі та від тривалості його контакту зі слизовою оболонкою [28; 32]. Оскільки транспорт води здійснюється через поверхню слизової, то концентрація різноманітних складових жовчі буде вищою в шарі, що прилягає до слизової оболонки, ніж у просвіті ЖМ. Внаслідок цього градієнт концентрації ліпідів жовчі сприяє подальшому нашаруванню та преципітації, що пояснює відкладення більшості холестерину на поверхні слизової оболонки [25; 28].

Відомо, що холестерин поглинається клітинами епітелію ЖМ й естерифікується в ендоплазматичному ретикулумі. В подальшому ефіри зв'язуються з аполіпропротеїнами, що синтезуються у стінці ЖМ і транспортують холестерин по лімфатичних судинах у загальний кровотік та печінку [28]. При порушенні транспорту ліпідів із ендотелію в кров (внаслідок інгібування або недостатнього синтезу аполіпропротеїнів) епітеліальні клітини нагромаджують холестерин у вигляді ліпідних крапель, що розташовані переважно в під'ядерній частині цитоплазми [25; 28]. У подальшому ці ліпідні конгломерати входять у міжклітинний простір, фагоцитуються макрофагами, які трансформують їх у «пінисті» клітини, подібно процесам, що відбуваються в артеріях при атеросклерозі [10; 32]. Макрофаги збільшуються в розмірах, не можуть подолати ендотелій лімфатичних судин, блокують лімфатичні капіляри, що закінчується їх деструкцією. Цей механізм значною мірою пояснює нагромадження «пінистих» клітин й ефірів холестерину в підслизовому шарі за ходом лімфатичних судин [28; 32].

Дисліпопротеїнемія, яка є причиною розвитку холестерозу ЖМ при ЛДС, досить часто супроводжується ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу та ліпогенного панкреатиту [14].

Загалом дисліпопротеїнемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні характеризується:

- підвищенням рівня ВЖК;
- гіпертригліцеридемією;
- зниженням ХС ЛПВГ;
- підвищенням ХС ЛПНГ;
- збільшенням вмісту ЛПНГ;
- підвищенням рівня аполіпропротеїну В;
- збільшенням співвідношення ХС ЛПНГ / ХС ЛПВГ.

Добре відомий ефект інсуліну на синтез ліпідів у печінці та безпосередньо в судинній стінці. Показано, що надлишок інсуліну не тільки посилює синтез ХС, ЛПНГ, ЛПДНГ, але істотно гальмує процеси ліполізу.

Не менш важливим є ще один фактор — збільшення вмісту ВЖК у крові. Надлишкове надходження ВЖК у печінку призводить до посилення синтезу в ній ТГ і ЛПДНГ, збільшуючи їх вміст у крові.

Дисліпопротеїнемія будь-якого генезу можуть призводити до розвитку ХП. Найчастіше ХП розвивається у пацієнтів з гіперхіломікронемією та гіпертригліцеридемією (I, IV та V типи гіперліпопротеїнемії за Фредриксеном). У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів має значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних ВЖК, що утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом надлишкового виділення ліпази.

У розвитку атеросклерозу ключову роль відіграють модифіковані ліпопротеїни низької густини (МЛПНГ), захоплення яких моноцитами та макрофагами через сквенджер-рецептори призводить до

утворення пінистих клітин і лежить в основі формування атеросклеротичної бляшки [7; 16], що дає підстави стверджувати єдність патогенетичних метаболічних ланок розвитку ХП й атеросклерозу [8]. За допомогою електронної мікроскопії та визначення фрагментації ДНК (TUNEL-метод) на краях атеросклеротичної бляшки виявляються макрофаги та гладком'язові клітини, що гинуть внаслідок апоптозу [2]. Можливо, що цитотоксичний ефект МЛПНГ опосередкований NO-синтазою [7] або протеїназами, що активуються вивільненням іонів кальцію та підвищеною продукцією деяких прозапальних цитокінів [2].

Тривала та стійка нормалізація рівня плазмових ліпідів (консервативним або хірургічним методом) при ЛДС за рахунок складних метаболічних механізмів призводить до нормалізації функцій ретикулоендотеліальної системи печінки, регресу явищ холестерозу в ЖМ і жовчовивідних шляхах, відновлення внутрішньо- та позапечінкової білїдинаміки, експресії рецепторів і модуляції апоптозу в ПЗ, покращання її екскреторної функції на фоні значного поліпшення метаболізму в організмі людини [14]. Тривале лікування дисліпопротеїнемії позитивно впливає на всмоктування в тонкому кишечнику, значно покращує основний показник вісцерального кровообігу — аліментарний кровотік по ворітній вені. Таким чином, корекція порушень ліпідного обміну допоможе уникнути рецидивів ХП, прогресування метаболічного синдрому та значно покращити якість життя пацієнтів.

#### **Підвищення активності вільнорадикального окиснення**

Як відомо, оксидантна система — шкідлива й токсична для клітин і тканин. Внаслідок ушкодження ліпідів, нуклеїно-

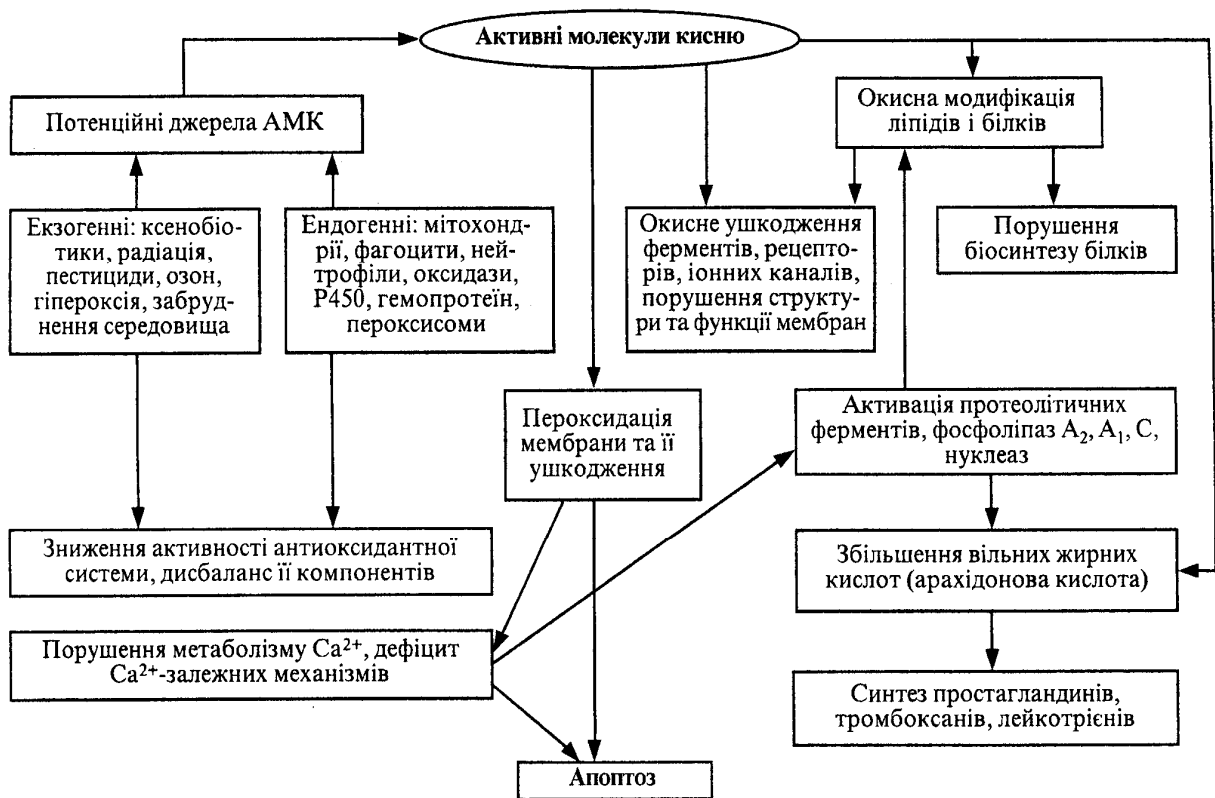


Рис. 2. Механізми АМК-залежного цитотоксичного впливу окисного стресу на процеси апоптозу

вих кислот і білків відбуваються:

а) ліпідна пероксидація мембран (зниження функції мембран і підвищення проникності) й активація реакції вільнорадикального окиснення;

б) ушкодження ДНК з виникненням мутацій та подальшою загибеллю, що реалізується через феномен апоптозу;

в) порушення структури та функції протеїнів, багатих на сульфгідрильні групи (у т. ч. порушення синтезу екстрацелюлярного матриксу клітини) [23].

На думку деяких авторів, редокс-стрес й оксидантна система керують спорідненими механізмами та можливо є патогенетичними ланками багатьох хронічних захворювань, наприклад атеросклерозу, хронічних запальних захворювань (панкреатит [4; 8], ревматоїдний артрит, виразковий коліт, хвороба Крона) та ін. Окисно-відновна клітинна сигнальна си-

стема відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ушкоджуючого ефекту на β-клітини ПЗ. Крім того, окисний стрес, можливо, відіграє важливу роль у розвитку осередкового амілоїдного переродження клітин острівців, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функції ПЗ. Як вже відзначалося, при гіперглікемії вільні радикали кисню утворюються безпосередньо з глюкози. При зміні конформаційного стану молекули глюкози можливе виділення вільного радикала кисню. В процесі конденсації глікозильованих протеїнів й утворення так званих кінцевих продуктів глікозування відбувається виділення великої кількості вільних радикалів кисню, що запускає каскад реакцій вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів і білків. З усіх негативних ефектів цього процесу слід відмітити його вплив на оксид азоту, що має вазодилатуючі властивості. Пероксидація сприятиме перетво-

ренню оксиду азоту в нітропероксид азоту, при цьому він втрачає свої біологічно активні властивості, що зумовлює зменшення перфузії крові у внутрішніх органах, у тому числі в ПЗ.

Інтенсифікація вільнорадикального окиснення при ХП рідко пов'язана з автолізом паренхіми ПЗ. Частіше вона зумовлена гіпоксією органа, стресовими станами [4; 8]. При цьому виникає таке «хибне коло»: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів перекисного окиснення білків і ліпідів, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїнів, інгібування ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в подальшому зумовлює наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, спричинює порушення процесів апоптозу, розвиток системних метаболічних змін (рис. 2). Гідроксильні радикали активують прозапальний

фермент фосфоліпазу A<sub>2</sub> з подальшим вивільненням арахідонової кислоти, метаболізм якої під дією циклооксигенази та ліпооксигенази супроводжується утворенням біологічно активних речовин — медіаторів запалення (лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксанів A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>) [7; 21; 23].

Отже, обумовлені порушенням мікроциркуляції метаболічний ацидоз і тканнна гіпоксія призводять до зниження рівня макроергів, нагромадження Ca<sup>2+</sup> в клітині, активації мембранних фосфоліпаз, гідролізу частини фосфоліпідів з утворенням лізоформ, збільшення проникності мембран мітохондрій та втрати їхньої здатності до окислювального фосфорилування, що підвищує апоптотичну активність клітин. Зниження парціального тиску кисню в тканинах й ацидоз змінюють нормальну проникність клітин для іонів Na, K і води, що значно порушує клітинний метаболізм [21; 23].

Експериментально встановлено [5], що у деякої частини хворих на ХП порушено гранулоутворення в апараті Гольджі, внаслідок чого виникає злиття лізосомальних і секреторних гранул, а при дії пускових факторів активується гідроліз усередині гранул.

В цій частині огляду нами розкрито важливу роль дисфункції ПЗ у розвитку та прогресуванні таких ланок метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, підвищення вільнорадикального окиснення.

Аналізуючи вищевказане, можемо зробити висновок, що патогенетичний підхід до терапії метаболічного синдрому має базуватися на розумінні патогенетичного вкладу функціонального стану ПЗ у виявлених метаболічних змінах. До лікування ХП практичному лікарю слід підходити з точки

зору системної терапії, не ігноруючи можливі метаболічні зміни.

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

#### ЛІТЕРАТУРА

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. *Брэюне Б., Сандай К., Киетен А.* Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // *Биохимия.* — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 966-975.
3. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Рус. мед. журнал.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56-61.
4. *Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н.* Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
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.* — 2003. — С. 6-11.
6. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 437-441.
7. *Зенков Н. К., Менщикова Е. Б.* Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности // *Успехи совр. биологии.* — 1996. — Т. 116, вып. 6. — С. 748-799.
8. *Кендзерська Т. Б.* Возможности диагностики, прогнозирования течения, контролю за эффективностью медикаментозной коррекции хронического панкреатита у осіб похилого віку за станом систем протеолізу, фібринолізу, перекисного окиснення білків та ліпідів // *Гастроентерологія: Міжвідом. збірник.* — Дніпропетровськ, 2001. — Вип. 32. — С. 312-317.
9. *Кендзерська Т. Б., Христинич Т. М.* Апоптоз у патогенезі хронічного панкреатиту у пацієнтів похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця // *Сучас. гастроентерологія.* — 2002. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.
10. *Клер Х. У.* Хронический панкреатит. Современные аспекты патофизиологии и лечения // *Заболевания поджелудочной железы: Материалы V Нац. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, 14 марта 2003 г., Киев.* — 2003. — С. 64-66.
11. *Лью Б. И.* Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // *Успехи совр. биологии.* — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488-501.
12. *Муравьева И. Н., Теплая Е. В., Самойлов А. А.* Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // *Укр. мед. часопис.* — 2003. — № 1 (33). — С. 33-37.
13. *Розанов Б. С., Пенин В. А.* Холестероз желчного пузыря. — М.: Медицина, 1973. — 120 с.
14. *Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А.* Липидный дистресс-синдром в хирургии // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 604-611.
15. *Стайм Р.* Инсулин и атеросклероз // *Гормоны и атеросклероз.* — 1985. — С. 85-95.
16. *Титов В. Н.* Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Рос. кардиол. журнал.* — 1999. — № 5. — С. 48-56.
17. *Хнох Л. И., Ильина Т. П.* Холестероз желчного пузыря // *Хирургия.* — 1986. — № 7. — С. 26-28.
18. *Хроническая ишемическая болезнь органов брюшной полости в пожилом и старческом возрасте / Л. А. Звенигородская, Н. Г. Самсонова, Е. Н. Гайдей и др. //* *Клин. геронтология (Европейский конгресс по клинической геронтологии, июнь 18-21, 2002, Москва, Россия).* — 2002. — Т. 8, № 5. — С. 184.
19. *Швед А. М.* Біохімічні механізми розвитку діабетичних ретинопатій та їх корекція вобензімом і моексиприлом // *Мед. хімія.* — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 83-89.
20. *Метаболический синдром: возможности применения метморфина / А. Т. Шубина, И. Ю. Демидова, Н. А. Чернова, Ю. А. Карпов //* *Рус. мед. журнал.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 77-81.
21. *Carmody R. J., Cotter T. G.* Signalling apoptosis a radical approach // *Redox Rep.* — 2001. — N 6. — P. 77-90.
22. *Dimatteo M. A., Loweth A. C., Thomas S.* Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms // *Apoptosis.* — 1997. — N 2. — P. 164-169.

23. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 47-95.
24. Hayden M. R., Tyagi S. C. "A" is for amylin and amyloid in type 2 diabetes mellitus // *JOP. J. Pancreas.* — 2001. — N 2. — P. 124-139.
25. Jacyna M. R., Bouchier I. A. Cholesterosis: a physical cause of function disorder // *Brit. J. Surg.* — 1987. — Vol. 295. — P. 619-620.
26. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte beta-cell relationships / Y. Lee, H. Hirose, M. Ohneda et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 10878-10882.
27. Loweth A. C., Williams G. T., Scarpello J. H. Evidence for the involvement of GMP and protein kinase G in nitric oxide-induced apoptosis in the pancreatic B-cell line, HIT-T15 // *Febs Letts.* — 1997. — N 400. — P. 285-288.
28. Pattinson N. R. Apolipoprotein localisation in the human bile duct and gallbladder // *Pathology.* — 1990. — Vol. 22. — P. 55-60.
29. Poitout V., Robertson R. P. Mini-review. Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 339-342.
30. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type II diabetic patients / H. Sakuraba, H. Mizukami, N. Yagihashi et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 85-96.
31. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes / M. Shimabukuro, Y. T. Zhou, M. Levi, R. H. Unger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 2498-2502.
32. A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score / S. Sostre, A. N. Kalloo, E. J. Spiegler et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — N 33 (6). — P. 1216-1222.
33. Islet amyloid develops diffusely throughout the pancreas before becoming severe and replacing endocrine cells / F. Wang, R. L. Hull, J. Vidal et al. // *Diabetes.* — 2001. — N 50. — P. 2514-2520.
34. Evidence that amylin stimulates lipolysis in vivo: a possible mediator of induced insulin resistance / J. M. Ye, M. Lim-Fraser, G. J. Cooney et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280. — P. 562-569.

УДК 616-008:616.37]-092

Т. М. Христич, Т. В. Кендзерська

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація вільнорадикального окиснення

Поняття метаболічного синдрому включає 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, і, навпаки, наявні метаболічні зміни сприяють порушенню ендокринної та екзокринної функції залози як локальний прояв системних метаболічних змін.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, підшлункова залоза, інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, ліпо-токсичність.

UDC 616-008:616.37]-092

T. M. Khristich, T. B. Kendzerska

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

Part I. Insulin resistance, infringement of tolerance to glucose, dyslipidemia, activation of free radicals oxidation

Metabolic syndrome concept includes 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, insulin resistance, glucosotoxicity, lipotoxicity.