

RESISTANCE TO DIURETICS IN CHRONIC HEART FAILURE, WAYS OF OVERCOMING

O.V. Stopinchuk

Abstract. Edema syndrome is one of principal manifestations of chronic heart failure (CHF). The treatment of edema stipulated by CHF includes the use of a loop diuretic with a simultaneous restriction the consumption of fluid and salt. However the therapeutic efficacy of diuretics in part of patients is essentially reduced or lost, there occurs the absence or an inadequately slight increase of diuresis in response to diuretics, including their combinations and a prescription of increasing doses. Such a condition is called resistance to diuretics. The paper has analyzed the available information on this problem and has given practical recommendations as to overcoming resistance to diuretic therapy, whilst treating patients with CHF.

Key words: loop diuretics, resistance to diuretics, furosemide, torasemide, pharmacokinetics.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 191-196

Надійшла до редакції 15.06.2013 року

© О.В. Стопінчук, 2013

УДК 616.379-008.64: 616.894

І.Р. Тимофійчук, В.В. Гордієнко, В.І. Швець

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ЯК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ АЛЬЦГЕЙМЕРІВСЬКОГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Хвороба Альцгеймера (ХА) представляє собою тяжке нейродегенеративне захворювання, яке призводить до втрати пам'яті, вираженим когнітивним розладам і неминучої смерті. Кінцевим результатом розвитку патологічного процесу є масова загибель нейронів у специфічних структурах мозку, які пов'язані зі зберіганням і переробкою інформації. Показник розповсюдження ХА зростає з віком. Цукровий діабет (ЦД)

вважається процесом, який може бути аналогічним до прискореного старіння - при цьому захворюванні зростає схильність до дегенеративних станів. В останні роки отримано дані, що діабет може стати причиною прискореного старіння мозку.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, нейродегенерація.

Вступ. Характерною тенденцією розвитку сучасного суспільства в більшості країн світу є збільшення тривалості життя і пов'язане з цим підвищення в структурі населення долі людей літнього і старечого віку [6, 26].

За результатами наукових досліджень Інституту геронтології АМН України, однією з найважливіших характеристик здоров'я людей літнього віку є високий рівень захворюваності та зниження фізичних можливостей. Зменшення тривалості життя прямо пов'язано зі зростанням числа нейродегенеративних захворювань (сенильна деменція, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера). Вивчення когнітивних порушень набуває сьогодні все більшої актуальності у зв'язку з підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності у всіх сферах функціонування суспільства [6, 7].

Тенденція до постаріння населення економічно розвинених країн світу зберігатиметься і навіть буде посилюватися, тому до 2030 р. понад третину популяції держав становитимуть люди літнього віку. Ведучими "старечими" патологіями залишаються захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, опорно-рухової сис-

теми, органів дихання, злоякісні новоутворення. Поряд з ними зростає частка таких хронічних захворювань, як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, зазначають у МОЗ України [6, 7, 27]. Старіння є тим важливим чинником, який модифікує нейрохімічний статус головного мозку, а наявність супутньої патології стає фактором, який пришвидшує процес старіння. Проблема когнітивних розладів, які в більшості випадків розвиваються при нейродегенеративних захворюваннях пізнього віку, визнається на даний час однією з найбільш актуальних і значних із медико-соціальної точки зору [10, 18, 37].

Результатом дослідження останніх років стало усвідомлення ролі інсуліну в діяльності мозку. До недавнього часу цей гормон виділяли, як регулятор рівня цукру в крові, але були відкриті функції інсуліну по регуляції діяльності нейротрансмітерів, а саме ацетилхоліну; безперечною є функція інсуліну по забезпеченню нейронів глюкозою. Інсулін надає нейронам пластичність, завдяки чому нейрони утворюють нові зв'язки і укріплюють старі; інсулін важливий для росту і функціонування кровеносних судин, які

забезпечують мозок киснем і глюкозою. Як наслідок, зниження рівня інсуліну в мозку відбивається на когнітивних здібностях [26, 31, 34, 36].

Сучасні погляди на патогенез хвороби Альцгеймера

Що ж таке хвороба Альцгеймера (ХА)? Це процес дегенерації з характерними нейрогістологічними ознаками, це неухильно прогресуюча патологія, яка має несприятливий прогноз, клінічно проявляється порушенням когнітивних функцій. В основі ХА є характерні патогістологічні ознаки, які дають можливість виділити цю хворобу з ряду інших деменцій. До них відносять церебральний амілоїдоз (амілоїдні бляшки), внутрішньоклітинні нейрофібрилярні сплетення і загибель нейронів. Сформована амілоїдна бляшка включає ядро і дегенеруючі нейрони, які розташовані поряд. Основу ядра складає гіперагрегований β -амілоїд (39-42 амінокислоти) і ряд додаткових компонентів (аполіпопротеїн Е, залишки мікроглії та ін.) [4, 9, 10, 34]. Вважають, що відкладений β -амілоїд у вигляді агрегованих скупчень (сенильних бляшок) в екстрацелюлярному просторі кори головного мозку володіє нейротоксичністю і відповідає за розвиток дегенеративних змін у довколишніх нейронах [25, 27].

β -амілоїд (А β) являє собою продукт фізіологічного протеолітичного руйнування високомолекулярного білка APP (amyloid precursor protein). Цей трансмембранний білок відіграє важливу роль у рості нейронів, його виживанні і відновленні після пошкоджень [10, 13, 34]. Останніми роками в літературі з'явилися дані, що β -амілоїд – природний регулятор синаптичної передачі і пластичності. Викликана активність гіпокампальних нейронів підвищує продукцію А β , що запобігає ексайтотоксичності і загибелі нейронів від перебудження. Доведено, що пригнічення активності β - і γ -протеаз викликає загибель нейрона, що може бути пов'язано зі змінами експресії калієвих каналів [14, 22, 23]. Встановлено, що введення β -амілоїдного пептиду (1-42) у нейрональну структуру підсилює захоплення глюкози і метаболізм шляхом активації фактора гіпоксії [10, 14, 34, 36]. Проте лише викликана мутаціями в гені β -APP гіперпродукція А β або подовження його молекули за рахунок приєднання двох додаткових амінокислот призводить до патологічного процесу. У ранніх дослідженнях ролі А β у нейродегенерації встановлено, що найбільшою нейротоксичністю володіють розчинні його форми (димери і тримери). Передбачено, що нерозчинні форми А β можуть зберігатись у вигляді депо, з яких утворюються розчинні форми А β [37, 34, 36]. Значущими для розвитку амілоїдозу, а саме амілоїдної ангіопатії, може бути порушення елімінації А β з мозку, яка в нормі здійснюється вздовж периваскулярних просторів. Цей механізм блокується в старіючому мозку. Причиною цього, ймовірно, є ослаблення пульсації гіалінізованих або склерозованих судин, що знижує їх дренажні можливості [34, 36].

Є дані про індукцію β -амілоїдом гіперфосфорилування тау-протеїну. Внутрішньонейрональні сплетення представляють собою клубки гіперфосфорилуваного тау-протеїну. За норми цей білок пов'язаний із системою мікротрубочок і підтримує внутрішню структуру нейрона. При ХА підвищене фосфорилування тау-протеїну призводить до порушення інтранейронального транспорту і загибелі нейронів. Патологічний процес незворотний і його наслідок – прогресуюча атрофія головного мозку. Морфологічні зміни розвиваються в певній топографічній послідовності. Першими страждають медіобазальні відділи лобних часток, які є джерелом холінергічної проєкції в задні відділи мозку. Деякі дослідники вважають холінергічний дефіцит провідною ланкою в пошкоджувальних механізмах забезпечення пам'яті при ХА [19, 27, 30].

На наступній стадії патологічного процесу альцгеймерівські зміни виявляються в структурах гіпокампа, амігдалярного ядра і в медіальних відділах скроневої часток [27].

Епідеміологічні дослідження дозволили встановити спадкову (автосомно-домінантну) причину розвитку хвороби Альцгеймера. Гени ХА локалізовані в 1, 14, 19, 21-й хромосомах. Це полігенне захворювання. Ген розташований у 21-й хромосомі, кодує синтез протеїну – попередника амілоїду (APP). У «нормальних умовах» APP секретується переважно в розчиненому вигляді («APPa») під дією α -протеаз і відіграє трофічну функцію. З віком, або за наявності терапії і мутацій у гені APP відбувається зміна розщеплення цього білка, яка призводить до зниження рівня sAPPa і утворення під дією β - і γ -протеаз β -форми пептиду (APP). Подальша агрегація призводить до утворення, які пов'язані з формуванням сенильних бляшок [13, 14, 36, 37]. Залежно від того, що α -секретаза або β -секретаза ініціює протеоліз, розщеплення APP може проходити по неамілоїдогенному (нейропротекторному) або амілоїдогенному (нейротоксичному) механізму. α -секретаза «розрізає» APP всередині β -амілоїдного домену, що запобігає утворенню β -АП, а β -секретаза розщеплює APP на межі між β -АП та позаклітинним доменом, а далі γ -секретаза довершує процес з утворенням β -АП, який володіє схильністю до агрегації і випадіння в нерозчинному вигляді [13, 34, 36].

На даний час чітко встановлено участь глутаматергічної системи ЦНС у розвитку цілого ряду нейродегенеративних захворювань, а саме ХА. Встановлено, що в гіпокампі і стріатумі хворих на ХА відбувається значне зниження вмісту глутаматних рецепторів. З іншого боку виявлено, що глутаматні рецептори відіграють важливу роль у патогенезі ХА шляхом реалізації нейротоксичної дії бета-амілоїдного пептиду (AP β) [11, 13, 14].

На сьогоднішній день пояснення механізмів нейродегенерації ґрунтується на конкуруючих гіпотезах. Найстаріша «холінергічна» – пов'язана з процесами дегенерації холінергічних нейронів і

зниженням продукції ацетилхоліну, але замісна терапія інгібіторами ацетилхолінестерази не мала бажаних ефектів, що вказує на можливі недоліки цієї теорії [12, 20]. «Амілоїдна гіпотеза» розглядається як більш імовірна причина розвитку ХА, але і ця теорія має багато білих плям.

Окисний стрес, як одна з причин розвитку ХА

На думку сучасних дослідників, патогенез ХА, як нейродегенеративне захворювання, включає три основних процеси: окисний стрес, запальну відповідь і накопичення А β [15, 20].

Необхідно відзначити ряд факторів, які сприяють переходу розчинного APP у нерозчинний АП, а саме: зсув рН міжклітинного середовища в кислому сторону, недостатність процесів мітохондріального окиснення, підвищення вмісту вільних радикалів, а також зниження активності лізосомальних ферментів, що стає причиною порушення резорбції АП [15, 20, 22, 23].

Можливо, що при ХА поштовхом до прогресії APP до А β амілоїду є пошкодження мозку, а також атака H $_2$ O $_2$ і іншими активними формами кисню (АФК). Мутація гена супроводжується порушенням метаболізму APP, його протеолізом до А β , який складається з 39-42 амінокислотних залишків і частково розщеплюється до ще менших фрагментів. А β амілоїд відкладається у вигляді бляшок у паренхімі мозку: corpus striatum, pallidum, nucleus caudatum, accumbens і судинних депозитів, порушуючи архітектоніку мозкових структур. Однак А β не просто відкладається, як інертний матеріал, він веде себе як нейротоксин, безпосередньо продукуючи більшу кількість активних форм кисню (АФК) і викликає окисний стрес. Виділений з мозку хворих А β і його фрагменти безпосередньо продукують АФК у культурі нейронів, викликаючи пошкодження дендритного апарату, аж до деаферентації, і глибокі пошкодження периядерного і дендритного цитоскелета, нейрофібрилярну патологію, зумовлену утворенням гіперфосфорированого тау-білка, асоційованого з мікротрубочками [14, 15, 20, 34, 36].

Згущення нейрофібрил при ХА, які спостерігаються в нейронах, порушують аксонний транспорт, що супроводжується зменшенням експресії тубуліну. Особливо ефективно генерує вільні радикали фрагмент А β , який складається з 25-35 амінокислотних залишків. Вільнорадикальна атака мембран нейронів, індукована А β і його фрагментами, полегшує надходження вільного Ca $^{2+}$ всередину клітин із порушеною енергетикою і зумовлює їх загибель. Можлива участь і інших генів, а саме c-Jun і c-Fes, які сприяють продукції А β , а також мітохондріальні, при ХА виявлені порушення функції мітохондрій – зниження ефективності роботи піруватдегідрогеназного, α -кетоглутаратного комплексів і цитохромоксидази. У пошкодженні α -кетоглутаратного комплексу беруть участь генетичні фактори, а в інших –

зміни носять вторинний характер. Вони є наслідком вільнорадикальної атаки [14, 34, 67].

При ХА виявлені й інші метаболічні зміни, патогенетична роль яких нез'ясована. До них відносять значне збільшення ди- і моноацилгліцероліпазної активності у фракції мембран нейронів гіпокампа і базальних ядер, значне зменшення вмісту фосфоінозитидів у корі скроневої частки і збільшення співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, збільшення вмісту в корі ліпопротеїдів низької щільності і зменшення ліпопротеїдів високої щільності, холестерину, корелюючи із вмістом А β . Ці зсуви пов'язані з окисним стресом і можуть бути вторинними. У нейронах мозку хворих на ХА виявлено порушення інсулін-інсулінорецепторного шляху сигналізації трансдукції, яке може послужити патобіохімічним базисом глибокого зниження глікозоенергетичного метаболізму при ХА. На тлі окисного стресу цей процес може призвести до накопичення кінцевих продуктів, які сприяють утворенню А β і амілоїдних бляшок. Виявлені деякі зміни вмісту металів при ХА, патогенетична роль яких неясна і по всій імовірності невелика, і може полягати в підсиленні ліпопероксидації. Алюміній – прооксидант і може стимулювати продукцію А β . У крові хворих на ХА вміст ртуті у два рази перевищує норму, а в лікворі знижений рівень цинку [13, 15, 20, 34].

Гіперпродукція активних форм кисню (АФК) біоенергетичними і нейрохімічними системами головного мозку призводить до окиснювальної модифікації і деструкції білків, ліпідів, нуклеїнових кислот. Подібні порушення змінюють білкові, ліпідні фрагменти мембран нейроцитів, погіршують чутливість і специфічність рецепторів, генерацію, утворення і проведення нервового імпульсу, порушують синаптичну передачу [16, 20, 24].

Більшість дослідників відводять провідну роль в утворенні АФК глутамат-аспартатергічним системам. В утворенні АФК при нейродеструкції певна роль належить монотропним глутаматергічним рецепторам: кайнатним, AMPA, NMDA (N-метил-D-аспартат). Активація NMDA – рецепторів на постсинаптичній мембрані глутаматергічного синапсу призводить до зростання внутрішньоклітинного потоку іонів кальцію і натрію в середину клітини. Наслідком активації цих рецепторів є індукція АФК (су пероксидрадикала, гідроксил-радикала, NO-радикала). Так, у цих нейронах відбувається активація кальцій-залежної нейрональної NO-синтази, що призводить до гіперпродукції NO-радикала, і в умовах дефіциту субстрату NO, L-аргініну, призводить до утворення су пероксид-радикала і гідроксид-радикала [13, 16, 20].

При взаємодії NO-радикала і супероксид-радикала утворюється більш агресивна молекула – пероксинітрит (ONOO $^{\cdot}$), яка пошкоджує макромолекулу. Останніми роками з'явилися роботи,

які переконливо доводять участь АФК у патогенезі ХА [25].

Більш суттєва роль в гіперпродукції NO-радикала і ONOO⁻ при нейродеструкції належить індукцибельній NO-синтазі, яка менш залежна від кальцію і експресується в гліальних клітинах під дією різних цитокінів (1 α -1 β , TNF- α , HIF-1) і факторів транскрипції (NF- κ B, JNK, AP-1). Джерелом АФК у біоенергетичній системі нейронів є реакція окиснення гіпоксантину і ксантину в сечову кислоту, яка каталізується ксантиндегідрогеназою, що перетворюється в ксантиноксидазу і генерує АФК [16, 20, 24, 25].

Підсилене утворення АФК в умовах нейродеструкції спостерігається на тлі зниження активності супероксиддисмутази (СОД), що призводить до підсиленого утворення су пероксидрадикала і ONOO⁻. Подібні прояви спостерігаються при ХА. Підвищений внутрішньоклітинний рівень іонів Ca²⁺, який опосередкований активацією NMDA-рецепторів, може суттєво знизити активність каталази. При гальмуванні активності каталази надлишок H₂O₂ під дією мієлопероксидази перетворюється в гіпохлориданіон-радикал (OCL⁻). Певну роль в утворенні АФК при нейродеструкції відіграє надлишкова кількість іонів Fe²⁺, які беруть участь в утворенні всіх активних форм кисню в реакціях Фентона і Габер-Вейса [16, 20, 25, 30].

АФК в умовах антиоксидантної недостатності, яка розвивається в умовах нейродегенерації, «атакує» макромолекули мембран і інших органел нейрона, що призводить до їх окиснювальної модифікації і деструкції. Мембрани нейронів мають високий вміст арахідонової кислоти, дезоксигексанової і інших поліненасичених кислот, які легко окиснюються під дією АФК, особливо су пероксид-радикала і гідроксил-радикала [13, 20, 25].

Окиснювальне пошкодження молекул білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот відбувається також під дією АФК. У білкових молекулах окисненню піддаються аміно- і сульфгідрильні групи амінокислот, а також відбувається нітрування. В ОМБ особлива роль належить гідроксид-радикалу, NO-радикалу, пероксинітриту. У сечі і крові хворих на ХА знаходять підвищений вміст карбонільних продуктів окиснення білків: 6 – нітротриптофан, 3- нітротирозин, дитирозин [34, 36].

Багато хто вважає, що дитирозин є специфічним маркером ОМБ головного мозку. ОМБ призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити і відтворювати нервовий імпульс, порушенням рецепторних, медіаторних і енергетичних, секреторних і метаболічних систем нейрона. Так, гідроксид-радикал і пероксинітрит модифікує тирозинкіназу (ключова ланка нейротрофіки) і Na-K-АТФ-азу, ксантиндегідрогеназу, СОД, глутаматдекарбоксилазу й інші ферменти, які беруть участь в утилізації глутамату в астроглії. Крім того, АФК (пероксинітрит і гідроксил-радикал) модифікують антиапоптозні білки (bcl-2 і інші), знижуючи їх функції, а надлишок NO-

радикала підсилює синтез проапоптичних білків (FAS, APO-1), що виявляється при ХА. Надлишок NO-радикала підсилює експресію каспаз, які відносяться до сімейства 1 α -1 β – конвертуючих протеаз. Експресія каспази-3 була виявлена в нейронах і астроцитах у хворих на ХА [13, 14].

Гострий або тривалий окисний стрес стає причиною патохімічних проявів нейродегенеративної патології. Дисфункційні розлади, які стають причиною порушення структури мітохондрій, у кінцевому результаті призводять до прогресування окисного стресу і поглиблюють нейродегенерацію.

Цукровий діабет, як фактор нейродегенерації альцгеймерівському типу

У ході багатьох популяційних досліджень був встановлений зв'язок між діабетом другого типу і підвищеним ризиком розвитку деменції, яка включає і ХА і судинну патологію. І хоча спочатку зв'язок між діабетом другого типу і судинною деменцією здавався більш імовірним, ніж зв'язок між діабетом і ХА, недавні дослідження надали точні докази зв'язку діабету і «чистої» ХА. Ми з впевненістю можемо стверджувати, що в людей із діабетом підвищений ризик розвитку інсультів, але ми не настільки впевнені, що діабет викликає нейродегенерацію. У бляшках, які виникають при хворобі Альцгеймера, і нейрофібрилярних клубках міститься глікозильований білок. Наявність гіперглікемії у хворих на цукровий діабет, розвиток окисного стресу, наявність супутньої судинної патології і, як наслідок гіпоксія, нейронів та нейродегенерація дає можливість передбачити, що нейрони лобної кори і гіпокампа, які найбільш чутливі до гіпоксії, залучаються в патологічний процес [1, 2, 26].

Експериментальні моделі на тваринах з індукованим діабетом передбачають прямий нейродегенеративний вплив. Більшість дослідників вказує на зміни в гіпокампі. В одному з патологоанатомічних досліджень було виявлено, що в людей із діабетом, а особливо при наявності алелі ApoE 4, ризик утворення гіпокампальних бляшок зростає, також зростає формування нейрофібрилярних клубків у корі головного мозку і гіпокампі і підвищує ризик церебральної амлоїдної ангіопатії – за якої білок, який зумовлює ризик розвитку ХА, збирається на стінках судин головного мозку [3, 6, 28].

Хрестоматійно, що основним енергетичним субстратом для мозку є вуглеводи, а саме глюкоза. У здорових людей артеріовенозна різниця по кисню і вуглекислому газу складає відповідно 6,77+0,8мл на 100мл крові, при цьому мозок поглинає 1,87+0,17мг глюкози і виділяє 1,67+0,9 мг лактату. У середньому потреба мозку людини складає 5 мг глюкози на 100 г мозкової тканини за одну хвилину, що складає 70 мг глюкози на весь мозок за 1 хвилину або 100,8 г глюкози за добу. Незважаючи на таку потребу мозку в глюкозі, у мозку практично відсутня можливість депонування вуглеводів, а вся потреба нейронів у глюкозі забезпечується вилученням її з крові [24, 27, 28].

Розпад вуглеводів у мозку здійснюється як анаеробним, так і аеробним шляхом, при цьому аеробні механізми в мозку відіграють важливішу роль, оскільки 85% всієї глюкози, яка споживається мозком, повністю окиснюється до вуглекислого газу і води, а 13 % – перетворюється в молочну кислоту і 2% – у піровиноградну. У дорослої людини кровотік мозку становить 15% від загального кровотоку організму [5, 24, 27].

Адекватне забезпечення киснем мозку залежить від гемодинаміки. При цукровому діабеті внаслідок мікроангіопатій розвивається ішемія і гіпоксія. Тобто, першою умовою для розвитку енергодефіциту є недостатня оксигенація нейронів, яка і виникає при цукровому діабеті. Другою умовою адекватного енергетичного метаболізму є наявність достатньої кількості енергетичного субстрату (глюкози). При ЦД, незважаючи на гіперглікемію, порушується утилізація глюкози, тому створюється друга умова для розвитку енергодефіциту. Саме тому при діабеті порушується енергетичний метаболізм у клітинах нервової системи [4, 28].

Діабет зазвичай розглядається як тяжке метаболічне захворювання, яке пов'язано з порушенням усіх видів обміну. Провідна роль у цьому належить насамперед клітинам печінки, які відтворюють великий надлишок глюкози і β -клітинам підшлункової залози, які продукують інсулін і пошкодження яких, у кінцевому результаті, призводить до поступових змін у всіх метаболічних і транспортних процесах, що беруть участь в обміні глюкози в організмі. При діабеті розвивається окиснювальний стрес, який викликається вільними кисневими радикалами. У хворих на ЦД різко погіршуються антиокиснювальні властивості крові, при експериментальному діабеті знижується активність антиокиснювального захисту в мозку щурів і мишей, активується ПОЛ в мозку, печінці, нирках і крові [5, 17, 31].

ЦД II типу розглядається як найважливіша нозологічна причина зниження когнітивних функцій. У низці робіт було встановлено, що гіперглікемія та тривалість ЦД асоціюються з когнітивним порушенням і деменцією. Висока частота когнітивних порушень за наявності ЦД II типу визначила позицію багатьох авторів, які пропонують внести ці порушення до переліку ускладнень. Однією з провідних патогенетичних причин когнітивних порушень, за наявності ЦД, вважається гіперглікемія. Хронічна гіперглікемія є головним чинником розвитку діабетичних судинних ускладнень. Вона призводить до підвищеної продукції кінцевих продуктів глікування, активації протеїнкінази C, стимуляції поліолового шляху, збільшення кількості вільних радикалів, судинного запалення, експресії генів інсуліноподібних факторів росту й цитокінів, активації тромбоцитів і макрофагів, визначаючи виникнення і прогресування діабетичних судинних ускладнень [17, 21, 29].

Про значення гіперглікемії свідчать дані багатьох досліджень, які демонструють асоціацію ви-

сокого рівня глікемії та HbA1c і порушень вищих мозкових функцій за наявності ЦД I і II типу [8].

Найчастіше патогенетичною основою когнітивного порушення вважається судинна мозкова недостатність, хронічна ішемія мозку або нейродегенеративний процес, а нерідко – їх поєднання. ЦД II типу є важливим фактором ризику як судинної патології головного мозку, так і, за деякими даними, хвороби Альцгеймера. Хронічну цереброваскулярну патологію можна розглядати як один із характерних проявів ЦД II типу, що розвивається одночасно з порушеннями вуглеводного обміну.

Результати популяційних досліджень свідчать про достовірний зв'язок між наявністю ЦД II типу і ризиком виникнення судинної деменції. Так, відзначено дворазове збільшення ризику розвитку судинної деменції або хвороби Альцгеймера у хворих на ЦД. Дані про високу частоту та різний ступінь вираженості зниження чутливості до інсуліну серед пацієнтів із хворобою Альцгеймера підтверджують уявлення про значення інсулінорезистентності (ІР) у формуванні деменції [5, 17, 25, 26].

Інсулін спричинює чимало ефектів у тканині головного мозку, зокрема у скроневих частках, де і локалізовані інсуліночутливі рецептори. Ці відділи головного мозку значною мірою пов'язані з процесами консолідації пам'яті. Наявні дані, що інсулін може брати безпосередню участь у реалізації низки когнітивних функцій, а порушення його метаболізму можуть супроводжуватися виникненням багатьох неврологічних синдромів і когнітивних розладів. Крім виконання в головному мозку медіаторних функцій, інсулін бере участь у регуляції синтезу білка-попередника амілоїду та продукту його метаболізму А β – основного компонента амілоїдних ускладнень, а також регулює фосфорилування тау-протеїну, що становить основу нейрофібрилярних утворень. Таким чином, підтверджено зв'язок ЦД II типу не лише із судинним ураженням головного мозку, а й із нейродегенеративним процесом, зокрема із хворобою Альцгеймера. Ці дані підтверджуються багатьма дослідженнями, які встановили асоціацію між ЦД і нейродегенерацією [14, 15, 17, 26].

Патологія гіпокампа при ЦД представляє собою один із видів діабетичної енцефалопатії, яка трапляється у 69 % пацієнтів з діабетичним анамнезом. На 9-й день розвитку діабету в гіпокампі відбувається ретракція і ампліфікація апікальних дендритів. У ранні строки стрептозотоцинового цукрового діабету (СТЦД) зменшується кількість нейронів у пірамідному шарі гіпокампа. Як можливу причину, автори вказують на токсичну дію гіперглікемії, гіпоінсулінемії, глюкокортикоїдів. Однак молекулярні механізми пошкодження нейронів гіпокампа ймовірніше всього визначаються регуляторними механізмами, які запускають апоптоз і некроз нервових клітин. Вирішальною ланкою в запуску апоптозу є гіперпродукція оксиду азоту, під дією ішемії, імунно-

го запалення. У досліджах на щурах із СТЦД виявлено активацію експресії індукованої синтази оксиду азоту (особливо в зонах CA₂ і CA₃ гіпокампа) на 3-тню добу експериментального діабету, що корелює з процесами дегенерації нейронів у пірамідному шарі цих зон [3, 5, 26, 32].

Підвищений рівень цукру в крові викликає неферментативне гліколізування білків. Модифіковані таким чином молекули білка – одна із найнебезпечніших ознак цукрового діабету. Крім того, підвищений рівень цукру викликає запальну відповідь. І те і інше здійснює ушкоджувальний вплив на тканини. Амілоїдні відкладення при діабеті починаються з астроцитів, службових клітин, які забезпечують нейрон поживними речовинами. Запалення, гліковані білки й інші наслідки підвищеного цукру наносять шкоду астроцитам і викликають у них відкладення A β і тау – білків. Астроцити, забиті білковими відкладеннями, перестають виконувати свої функції і, як наслідок, нейрони починають голодувати й відмирають [5, 17, 35].

Пошкодження нейронів головного мозку, за умов гіперглікемії, зумовлено розвитком окиснювального стресу з гліколізуванням білків базальної мембрани чи переваженням нейронів глюкозою і неможливістю утилізації її [9, 18]. Таким чином, цукровий діабет стає причиною послаблення пам'яті й інших вищих когнітивних функцій, він стає причиною швидкого старіння мозку і здійснює це через механізм, що дуже схожий із хворобою Альцгеймера [34, 35].

Огляд джерел літератури встановив неоднороззначність поглядів ролі цукрового діабету в патогенезі розвитку хвороби Альцгеймера, що вказує на перспективи подальших досліджень.

Література

1. Боровкова С.О. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / С.О. Боровкова, А.Г. Іфтодій // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 132-136.
2. Бродяк І.В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І.В. Бродяк, Н.О. Сибірна // Фізіол. ж. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 63-68.
3. Зак К.П. Цитокини і сахарний діабет 1-го типу у человека (обзор с включением собственных данных) / К.П. Зак, В.В. Попова // Укр. мед. часопис. – 2006. – Т. I/II, № 1 (51). – С. 78-89.
4. Магура І.С. Мозкова ішемія-гіпоксія та біофізичні механізми нейродегенеративних і нейропротекторних впливів / І.С. Магура // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 7-11.
5. Орловський М.А. Активация экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота в гиппокампе при развитии экспериментального сахарного диабета / М.А. Орловский // Укр. неврол. ж. – 2007. – № 4. – С. 88-92.
6. Пінчук І.Я. Фактор задоволеності родичів пацієнта взаємодією, як підхід до забезпечення якості психіатричної допомоги / І.Я. Пінчук // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2009. – Т. 1 (15) – С. 32-34.
7. Чайковська В.В. Стан організації гериатричної допомоги населенню літнього віку в Україні / В.В. Чайковська, Н.В. Вержиковська, Н.А. Хаджинова // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – № 6. – С. 358-366.
8. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете / С.А. Шестакова, Р.П. Степанов, Г.А. Григоренко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 37-47.
9. Арушанян Э.Б. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Ж. неврол. и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 72-77.
10. Баранов В.С. Генетические аспекты старения / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Успехи геронтолог. – 2007. – Т. 20. – С. 26-34.
11. Вастьянов Р.С. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста / Р.С. Вастьянов, А.А. Олейник // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 1. – С. 39-54.
12. Генная и клеточная терапия нейродегенеративных заболеваний / Р.Р. Исламов, А.А. Ризванов, Д.С. Гусева, А.П. Киясов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 29-37.
13. Мухамедьяров М.А. Влияние бета-амилоидного пептида на функции возбудимых тканей: физиологические и патологические аспекты / М.А. Мухамедьяров, А.Л. Зефирова // Успехи физиол. наук. – 2013. – Т. 44, № 1. – С. 55-71.
14. Мухамедьяров М.А. Механизмы кратковременной формы синаптической пластичности / М.А. Мухамедьяров, А.Л. Зефирова // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – С. 1041-1059.
15. Науменко В.Г. Патогенетическая терапия осложненного сахарного диабета / В.Г. Науменко // Междунар. эндокринолог. ж. – 2006. – № 1 (3). – С. 71-76.
16. Попова М.С. Индукция клеточного цикла, амилоид-бета и свободные радикалы в механизме развития свободно-радикальных процессов в мозге / М.С. Попова, М.Ю. Степанов // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 3. – С. 1-9.
17. Повиценко А.Ф. Цитокины и факторы нейроэндокринной регуляции / А.Ф. Повиценко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 3. – С. 40-46.
18. Роль глутаматных рецепторов в развитии и лечении болезни Альцгеймера / С.О. Бачурин, В.В. Григорьев, Т.А. Иванова [и др.]: материалы симпозиума «Современное состояние исследований, диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.)» 17-18 ноября 2005г, Москва. – М., 2005. – С. 99-104.
19. Эффект нооглотила на поведение и память мышей линии SAM (Senescence-accelerated mouse) с генетически детерминированным ускоренным старением / Т.Л. Гарибова, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова [и др.] // Эксперим. клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 3-6.
20. Crouch P.J. Mechanism of A beta mediated neurodegeneration in Alzheimers disease / P.J.Crouch, S.M. Harding, A.R. White // Internat. J. Biochemistry @ Cell Biol. – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 181-98.
21. Conde J.R. Microglia in the aging brain / J.R. Conde, W.J. Streit // Neuropathol Exp Neurol. – 2006. – Vol. 65 (3). – P. 199-203.
22. Devi L. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction / L. Devi, B.M. Prabhu, D.F. Galati // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26 (35). – P. 905.
23. Intraneuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease / G.K. Gouras, D. Tampellini, R.H. Takahashi, E. Capetillo-Zarate // Acta Neuropathol. – 2010. – № 119. – P. 523-541.
24. Fjell A.M. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences / A.M. Fjell, K.B. Walhovd // Rev Neurosci. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 187-221.
25. Foster E. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain / E. Foster // Aging Cell. – 2007. – Vol. 7. – P. 319-25.

26. Moreira R.O. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from physiopathology to treatment implications / R.O. Moreira, S.C. Campos, A.L. Soldera // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1002.
27. Mora F. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain / F. Mora, G. Segovia, A. del Arco // *Brain Res Rev.* – 2007. – Vol. 55 (1) – P. 78-88.
28. Nocolls M.R. The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease / M.R. Nocolls // *Curr. Alzheimer Res.* – 2004. – Vol. 1. – P. 47-54.
29. Pari L. Influence of tetrahydrocurcumin on tail tendon collagen contents and its properties in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes / L. Pari, P. Murugan // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21 (6) – P. 665-671.
30. Priller C. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein / C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26 (27) – P. 7212-7221.
31. Predrag Š. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats / Š. Predrag, N.I. Douglas // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 601-610.
32. Robinson L.E. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome / L.E. Robinson, A.C. Buchholz, V.C. Mazurak // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32 (6). – P. 1008-1024.
33. Rodríguez-Mañas L. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation / L. Rodríguez-Mañas, M. El-Assar, S. Vallejo // *Aging Cell.* – 2009. – Vol. 8 (3) – P. 226-38.
34. Reddy P.H. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline / P.H. Reddy, M. Manczak, P. Mao // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 20 (2). – P. 499-512.
35. Shi J. Mutation Screening and Association Study of the Nprilysin Gene in Sporadic Alzheimer's Disease in Chinese Persons / J. Shi, S. Zhang, M. Tang // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2005. – Vol. 60. – P. 301-306.
36. Smith D.G. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide / D.G. Smith, R. Cappai, K.J. Barnham // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1768 (8). – P. 1976-1990.
37. The aging brain: less neurons could be better / B.P. Ruten, H. Korr, H.W. Steinbusch, C.H. Schmitz // *Mechanisms of Ageing and Development.* – 2003. – Vol. 124 (3). – P. 349-355.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, КАК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Р. Тимофійчук, В.В. Гордиенко, В.І. Швець

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание, которое приводит к потере памяти, выраженным когнитивным расстройствам и неминуемой гибели. Конечным результатом патологического процесса является массовая гибель нейронов в специфических участках мозга, которые связаны с сохранением и переработкой информации. Показатель распространения БА возрастает с возрастом. Сахарный диабет (СД) считается процессом, который может быть аналогичным ускоренному старению – при этом заболевании возрастает склонность к дегенеративным состояниям. В последние годы получены данные, что диабет может стать причиной ускоренного старения мозга.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, нейродегенерация.

DIABETES MELLITUS AS THE FACTOR OF THE NEURODEGENERATIVE PROCESS OF THE ALZHEIMER'S TYPE (A REVIEW OF THE LITERATURE)

I.R. Tymofiychuk, V.V. Gordienko, V.I. Shvets

Abstract. Alzheimer's disease (AD) represents a severe neurodegenerative disease which leads to a loss of memory, morbid cognitive disorders and inevitable death. The end result of the pathological process is a mass destruction of neurons in specific structures of the brain which are connected with the preservation and processing of information. The parameter of the spread of AD grows with age. Diabetes mellitus (DM), is considered to be a process which can be similar to accelerated ageing – in case of this disease a propensity to degenerative conditions grows. In recent years data have been received to the effect that diabetes may become a cause of accelerated brain aging.

Key words: Alzheimer's disease, diabetes mellitus, neurodegeneration.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 196-202

Надійшла до редакції 10.09.2013 року