

36. Shoelson S., Haneda M., Blix P. et al. // Nature. — 1983. — Vol. 302. — P. 540—547.
37. Stefanini P., Carboni M., Pastrassi N. et al. // Surgery. — 1974. — Vol. 75. — P. 597—609.
38. Suorgaard O., Binder C. // Brit. med. J. — 1990. — Vol. 300. — P. 16—18.
39. Takayama S., Euguchi Y., Saito M. et al. // Jpn. J. Diabet. — 1983. — Vol. 26. — P. 428—434.
40. Takayama S., Hirata Y. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, Suppl. — P. 150-A.
41. Takei M. // J. Tokyo Wom. Med. Coll. — 1980. — Vol. 50. — P. 54—68.
42. Tran M. P., Larsen J. L., Duckworth W. C. // Diabet. Care. — 1994. — Vol. 17, N 9. — P. 988—993.
43. Trenn G., Eysselein V., Mellinshoff H. U. et al. // Klin. Wochenschr. — 1986. — Bd 64. — S. 929—934.

44. Uchigata Y., Tahayama-Hasumi S., Kawaniski K., Hirata Y. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 966—970.
45. Uchigata Y., Kuwata S., Tokunaga K. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 393—394.
46. Uchigata Y., Kuwata S., Tsuchima T. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 249—254.
47. Uchigata Y., Eguchi Y., Tahayama-Hasumi S., Omori Y. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1994. — Vol. 22, N 2—3. — P. 89—94.
48. Wasada T., Eguchi Y., Tahayama S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 66. — P. 153—157.
49. Wilkin T. J., Armitage M. // Hypoglycemia. — New York, 1987. — P. 119—131.
50. Ziegler R., Alpert C. A., Awdeh Z. L. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 709—714.

Поступила 16.09.96

© П. П. ГОЛИКОВ, 1997

УДК 612.018:577.175.53:577.175.852].084

П. П. Голиков

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА¹

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (дир. — проф. А. С. Ермолов), Москва

Центральным звеном механизма действия глюкокортикоидов являются специфические цитоплазматические глюкокортикоидные рецепторы (ГР). Их синтез программируется 1 геном хромосомы 5 [44]. Непосредственный биосинтез ГР происходит в эндоплазматическом ретикулуме цитоплазмы [12]. В цитоплазме ГР связываются с белками теплового шока (БТШ, шапероновые белки) мол. массой 50, 70, 90 кД [20, 59]. Мол. масса комплекса ГР—БТШ составляет 300 кД [14]. В отсутствие глюкокортикоидов ГР локализованы преимущественно в цитоплазме [30, 63]. В 1 клетке содержится от 5000 до 100 000 специфических ГР. ГР обнаружены во многих тканях млекопитающих [13], однако определенные ткани не содержат ГР: промежуточная доля гипофиза, купферовские и эндотелиальные клетки печени, почечные клубочки и проксимальные извитые каналы [12, 31].

В физиологических условиях взаимодействие глюкокортикоида с гетероолигомером ГР приводит к диссоциации БТШ из рецепторного комплекса, активации и димеризации ГР. Лигандактивированный гомодимер ГР транслоцируется в ядро клетки. При этом каждая субединица гомодимера ГР связывает по 1 молекуле глюкокортикоидного гормона. Процесс транслокации гомодимера ГР в ядро клетки контролируется специфическим механизмом, включающим сигнал для ядерной миграции внутри самого ГР и механизм в ядре, реагирующий на этот сигнал [32, 41].

Ключевым звеном в механизме действия ГР является их избирательность в регуляции активности гена, тесно связанная с первичным действием глюкокортикоид-рецепторного комплекса на хроматин, состоящий из ДНК, упакованной вместе с гистонами и другими белками в ядре клетки. Лигандактивированные ядерные гомодимеры связываются со специфическими последовательностями ДНК вблизи генов-мишеней. Эти специфические последовательности ДНК, опосредующие влияние ГР на экспрессию транскрипции, называемые элементами глюкокортикоидной реакции (ЭГР), хорошо визуализируются, так как связывание ГР с ЭГР сопровождается разрывом хроматиновой структуры, вызывающим "обнажение" ДНК [20, 64]. Взаимосвязь гомодимера ГР с ЭГР ДНК инициирует транскрипцию [18]. Этот процесс тесно сопряжен со связыванием РНК-полимеразы-II с промотором ДНК, последующей дерепрессией оператора и активацией функции оперона в целом [11].

Механизм действия ГР на индукцию экспрессии генов тесно связан с молекулярной структурой ГР. С помощью сайт-направленного мутагенеза на уровне сДНК в молекуле ГР было обнаружено 3 функциональных домена: домен трансактивации; домен, связывающий ДНК, и домен, связывающий лиганд [29].

Домен трансактивации (аминотерминальный, N-терминальный, иммуногенный, регуляторный) является наименее консервативным. Большинство моно- и поликлональных антител к ГР распознают этот домен. Домен трансактивации прямо не взаимодействует с ДНК, однако является дополнительным

ным вспомогательным фактором транскрипции, способствующим путем стабилизации сборки комплекса прединициации на промоторе увеличению частоты инициаций транскрипции. Эта стабилизация является результатом взаимодействия белок—белок между регуляторным фактором транскрипции (домен трансактивации) и одним фактором или более внутри комплекса прединициации [36]. На аминотерминальном конце домена ГР происходит фосфорилирование сериновых и треониновых остатков [19, 38, 52]. При этом фосфорилирование этого региона ГР увеличивается в 2—3 раза после связывания глюкокортикоида, но не антиглюкокортикоида [43]. Очевидно, что стероидзависимое фосфорилирование этого региона ГР играет важную роль в процессах транскрипции.

Домен ГР, связывающий ДНК, ответствен за специфические ДНК-связывающие активности рецептора и является наиболее консервативным. Домен проявляет функции димеризации, ядерной локализации и трансактивации. Располагается он в средней части молекулы ГР. Функция димеризации домена, связывающего ДНК, выявляется при обработке цитозольного рецептора растворами с высоким содержанием соли и в отсутствие глюкокортикоидов. При этом происходит диссоциация шапероновых белков и активация специфической ДНК-связывающей способности ГР [53]. Из этого следует, что шапероновые белки маскируют ДНК-связывающий участок ГР и таким образом блокируют взаимодействие ГР с геномом в отсутствие глюкокортикоидов. Образование димеров увеличивает сродство ГР к их соответствующим ЭГР, преимущественно благодаря увеличению размера контактирующей с ДНК поверхности. Внутри домена, связывающего ДНК, идентифицированы димеризационные взаимодействия [26, 28, 51].

Карбокситерминальный домен (С-терминальный; домен, связывающий лиганд) молекулы ГР реализует гормонсвязывающую функцию [38]. Эта часть молекулы ГР также содержит остатки аминокислот, которые взаимодействуют с БТШ, сигналом ядерной локализации, проявляют функции димеризации и транскрипционной трансактивации [39, 45, 57]. Лигандсвязывающий домен распознает специфическую трехмерную конфигурацию. Гидрофобные взаимодействия внутри лигандсвязывающего домена играют важную роль в связывании глюкокортикоидов. Вставки или точечные мутации в пределах этого домена разрывают связывание стероида [38].

В последнее время установлено, что ген ГР транскрибируется в 2 альтернативных сплайсинг-продукта: классический ГР_α и нелигандсвязывающий ГР_β. Установлено, что мРНК ГР_β и ее рецептор экспрессируются почти во всех тканях и локализованы в цитоплазме клеток в комплексе с белками 90 кД. В присутствии глюкокортикоида ГР_β гетеродимеризуется с лигандсвязывающим ГР_α и транслоцируется в ядро, чтобы действовать, как доминантный отрицательный ингибитор классического ГР_α. Чрезмерная экспрессия ГР_β в клетках вносит основной вклад в состояние глюкокортикоидной резистентности путем нарушения процесса димеризации рецептора и снижения транскрипционной активности гетеродимеров ГР_α—ГР_β по сравнению с гомодимерами ГР_α—ГР_α [15, 24, 37].

Между относительным насыщением ГР гормоном и относительной метаболической реакцией на глюкокортикоидный

¹ По материалам III Всероссийского съезда эндокринологов.

гормон существует корреляционная связь, свидетельствующая о том, что концентрация рецептора ограничивает величину метаболической реакции стероидного гормона. Глюкокортикоидное действие быстрообратимо. При снижении уровня стероида гормон диссоциирует из ДНК, что приводит к утрате влияния гормона на транскрипцию гена. Однако гормональная реакция, как правило, более продолжительная благодаря существованию мРНК и белков, уровни которых были повышены глюкокортикоидом. Ткани с высоким содержанием ГР обладают большей чувствительностью к действию глюкокортикоидов [17]. При этом глюкокортикоиды повышают биосинтез специфических белков-ферментов, таких как тирозинаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, триптофан-2,3-диоксигеназа, орнитиндекарбоксилаза [60]. Исключительный интерес вызывают исследования, свидетельствующие об индуцирующем действии глюкокортикоидов на активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [21]. АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который оказывает наиболее мощное по сравнению с другими известными эндогенными вазоактивными компонентами вазоконстрикторное действие. Значительная активность АПФ отмечена в клетках сосудистого эндотелия, альвеолярных макрофагах, в клетках почечных канальцев, клубочков, семенных придатков [35]. Но основная масса АПФ локализована в эндотелии сосудистой стенки, которая занимает в организме очень большую площадь [10]. Принципиально важное значение имеют данные о том, что клетки сосудистого эндотелия содержат специфический цитоплазматический ГР, который взаимодействует с глюкокортикоидом, транслоцируется в ядро этих клеток и стимулирует функцию генетического аппарата клетки, усиливая синтез специфического для этих клеток АПФ [47, 50].

Специфическая индукция АПФ под влиянием глюкокортикоидов обнаружена и в альвеолярных макрофагах. Так, дексаметазон и преднизон в пределах физиологических концентраций повышали активность АПФ в культуре альвеолярных макрофагов в 16 и 8 раз соответственно [33, 34]. Поскольку увеличение активности АПФ в культуре альвеолярных макрофагов ингибировалось актиномицином и циклогексимидом, то, следовательно, оно обусловлено транскрипцией и синтезом фермента *de novo* [33].

Таким образом, глюкокортикоидная индукция АПФ реализуется через глюкокортикоид-рецепторную стимуляцию функции генетического аппарата клеток, специализированных для биосинтеза АПФ, и, следовательно, активация или ингибирование ГР, особенно в клетках сосудистого эндотелия, может явиться важнейшим звеном регуляции активности АПФ, определяющего вазопрессорный эффект.

В настоящее время в качестве антигипертензивных препаратов широкое применение получили ингибиторы АПФ (ИАПФ), механизм лечебного действия которых обусловлен их ингибирующим влиянием на АПФ. Результатом ингибирования активности АПФ является снижение уровня ангиотензина II и снижение вазоконстрикторного эффекта [58].

Недавно были синтезированы пептидные антагонисты рецептора ангиотензина II, дающие выраженный антигипертензивный эффект [23]. Все это свидетельствует о важной роли ренин-ангиотензиновой системы в регуляции сосудистого тонуса.

Очевидно, что изыскание средств, блокирующих индуцирующее действие глюкокортикоидов на АПФ, является важным направлением в разработке принципов медикаментозной блокады биосинтеза ангиотензина II, снижение уровня которого сопровождается гипотензивным эффектом.

Наиболее перспективным механизмом ингибирования эффекта глюкокортикоидов на индукцию АПФ представляется фармакологическая блокада функции ГР.

Фармакологическая блокада функции ГР может быть обратной, когда лекарственные препараты имеют близкую к глюкокортикоидам структуру и константу ассоциации с ГР. В то же время эти лекарственные препараты не дают глюкокортикоидного эффекта. За счет высоких концентраций таких лекарственных средств по закону действующих масс доступ природных и синтетических глюкокортикоидов к рецептору практически утрачивается.

Фармакологическая блокада функции истинных ГР может быть необратимой, когда лекарственные препараты вызывают конформационные изменения в рецепторной молекуле, лишая ее основной функции — взаимодействия с глюкокортикоидами [4, 62]. Функция ГР может быть блокирована и препаратами, стабилизирующими гетероолигомерный комплекс ГР [16].

Наконец, блокада функции ГР может быть опосредованной, когда лекарственные препараты повышают уровень транскортинподобных цитоплазматических белков, обладающих высокой скоростью ассоциации с природными глюкокортикоидами, намного превышающей скорость их взаимодействия с истинными ГР, и, таким образом, "обкрадывающих" истин-

ные ГР [7]. Все эти типы фармакологической блокады функции ГР уже нашли экспериментальное подтверждение.

К числу ингибиторов, обратимо подавляющих функцию ГР, относят стероидные гормоны кортексолона, прогестерона и ряд других, получивших название антиглюкокортикоидов [3, 27]. Они способны не только ингибировать взаимодействие глюкокортикоидов с ГР, но и одновременно устранять влияние глюкокортикоидов на матричную активность ДНК [27]. Однако применение таких препаратов в клинической практике ограничено проявлением их собственного специфического гормонального эффекта. Выраженную антиглюкокортикоидную активность, опосредованную через конкуренцию с природными и синтетическими глюкокортикоидами за связывание с ГР, проявляют вновь синтезированные трансформированные стероидные соединения, содержащие 3-кето- или 3-оксигруппу в кольце А, кислородсодержащие заместители в кольце D и надстроенную 20-кетоную цепочку. Эти соединения, подобно природным антиглюкокортикоидам, обратимо ингибируют функцию ГР [40].

Необратимую блокаду функции ГР вызывают производные фенотиазинового ряда аминазин и тизерцин [2, 4]. Они широко используются в клинической практике в качестве нейротропных и гипотензивных средств. Блокада функции ГР вызывают ненасыщенные жирные кислоты, которые, взаимодействуя с локусом, расположенным вне специфического места связывания гормона ГР, вызывают конформационные изменения в рецепторной молекуле, лишая ее способности взаимодействия с глюкокортикоидами [62].

Аналогичный ингибирующий функцию ГР эффект обнаружен у нестероидных противовоспалительных препаратов пиразолонового и салицилового ряда. Так, аналгин и натрия салицилат дозозависимо ингибируют функцию ГР по неконкурентному типу [7].

Кроме того, препараты пиразолонового (анальгин, амидопирин) и салицилового ряда (натрия салицилат) вызывают опосредованную блокаду ГР благодаря многократному повышению взаимодействия транскортинподобных рецепторов с глюкокортикоидами, снижая таким образом взаимодействие природных глюкокортикоидов с ГР [5, 7]. Следовательно, нестероидные противовоспалительные препараты оказывают двойное ингибирующее влияние на функцию ГР, прямое и опосредованное.

Интерес к изучению антиглюкокортикоидов резко возрос после того, как было установлено, что RU 486 (19-норстероид) связывается с высоким сродством с ГР яйцевода цыпленка [42] и является антагонистом синтеза овальбумина и кональбумина, индуцированного глюкокортикоидами [61]. Механизм антиглюкокортикоидного действия RU 486 обусловлен стабилизирующим действием RU 486 на гетероолигомерную форму ГР. При этом не происходит активации, димеризации и транслокации ГР в ядро. Но главное, RU 486 предотвращает взаимодействие ГР с гормончувствительным механизмом ЭПР ДНК [22]. Таким образом, подавление диссоциации шапероновых белков из гетероолигомерного рецепторного комплекса лекарственными препаратами является одним из важных механизмов ингибирования функции ГР. В отличие от RU 486 ингибирование функции ГР ненасыщенными жирными кислотами не сопровождается угнетением процесса диссоциации шапероновых белков из гетероолигомерного комплекса ГР [62].

Хотя идея использования антиглюкокортикоидов, реализующих свой эффект путем прямого или опосредованного ингибирования функции ГР, в качестве гипотензивных средств теоретически оформилась недавно, это не помешало тому, что производные фенотиазина аминазин и тизерцин, ингибирующие функцию ГР, уже давно нашли широкое применение в лечении артериальной гипертензии [8]. Недавно получены весьма убедительные данные о том, что классический гипотензивный препарат резерпин снижает уровень ГР [49] подобно аминазину и тизерцину. Это явилось важным подтверждением разрабатываемой концепции о ГР как мишени для фармакологического воздействия на внутриклеточный глюкокортикоидный эффект.

Аргументированным доказательством того, что снижение активности АПФ, а следовательно, и АД под влиянием ингибиторов функции ГР реализуется путем угнетения глюкокортикоид-рецепторной индукции АПФ, являются совместные исследования с А. А. Кладиевым, Н. Ю. Николаевой и К. А. Бабаев, в которых с использованием метода определения активности АПФ по субстрату фурилакрилоилфенилаланилглицилглицину [16] установлено, что тизерцин (3 мг/100 г) через 24 ч после внутривенного введения крысам линии Вистар достоверно снижал активность АПФ в сыворотке крови (контроль 204 ± 5 Ед/л, опыт 161 ± 8 Ед/л) и в цитозоле легких (контроль $5,95 \pm 0,49$ Ед на 1 мг белка, опыт $3,36 \pm 0,53$ Ед на 1 мг белка). Уровень активности ренина, определяемый с помощью радиоиммунного набора фирмы "Sorin" (Франция), через 24 ч после введения тизерцина резко повышался в плазме крови

(контроль $4,28 \pm 0,45$ нг/мл/ч, опыт $17,68 \pm 0,94$ нг/мл/ч; $p < 0,05$). Интересно, что дексаметазон ($0,5$ мг/100 г) через 24 ч после внутрибрюшинного введения крысам достоверно повышал активность АПФ в сыворотке крови и цитозоле легких.

Обнаруженное ингибирующее действие производных фенотиазина на активность АПФ и функцию ГР подтверждает концепцию о том, что блокада глюкокортикоидного эффекта на уровне ГР сопровождается снижением активности АПФ в ткани и сыворотке крови. Это, по-видимому, является основной причиной снижения АД при введении препаратов фенотиазинового ряда. Поскольку резерпин, подобно аминазину и тизерцину, ингибирует функцию ГР и снижает АД, то естественно полагать, что его гипотензивный эффект также реализуется через глюкокортикоид-рецепторное ингибирование АПФ. Так, резерпин ($0,003$ мг/100 г) через 4 ч после перорального введения крысам достоверно снижал активность АПФ в цитозоле легких (контроль $5,61 \pm 0,20$ Ед на 1 мг белка, опыт $4,80 \pm 0,21$ Ед на 1 мг белка).

До последнего времени гипотензивный эффект производных фенотиазина и резерпина связывался исключительно с ингибированием функции адренорецепторов сосудистой стенки [8]. Новые данные о влиянии этих препаратов на функцию ГР существенно расширяют представления о механизме действия производных фенотиазина и резерпина. Можно полагать, что гипотензивный эффект производных фенотиазина и резерпина является результатом комплексного воздействия на адренорецепторы и ГР клеток сосудистого эндотелия. Об этом свидетельствует тот факт, что биосинтез АПФ клетками сосудистого эндотелия усиливается не только глюкокортикоидами, но и цАМФ [21], концентрация которого повышается под влиянием катехоламинов. Однако эффект катехоламинов усиливается при перmissiveм действии глюкокортикоидов [9], что указывает на доминирующую роль глюкокортикоидов в реализации эффекта не только катехоламинов, но и ряда пептидных гормонов, осуществляющих свое метаболическое действие через аденилатцикласный механизм [11].

Механизм перmissiveм эффекта глюкокортикоидов на метаболическое действие катехоламинов в клетках гладких мышц обусловлен тем, что глюкокортикоиды более чем в 2 раза повышают синтез адренергических рецепторов *de novo* [25, 46, 55].

Нельзя не отметить, что хронизация стресс-реакции, характеризующаяся повышенным содержанием глюкокортикоидов в организме, является важнейшей причиной продолжительной индукции АПФ, прежде всего в клетках сосудистого эндотелия. Хотя о роли нервно-психического стресса в развитии артериальной гипертензии было известно давно, однако конкретные пути реализации нервно-психического стресса, центральным звеном которого являются глюкокортикоиды, в патогенезе артериальной гипертензии нашли свое отражение в глюкокортикоид-рецепторной индукции АПФ. В свете этого по-новому представляются пути профилактики и лечения нервно-психического стресса и хронизации соматического стресса и артериальной гипертензии.

На первый взгляд, представляется, что ИАПФ и антиглюкокортикоиды, ингибирующие функцию ГР, существенно не отличаются между собой по действию на АПФ. И те и другие снижают ферментную активность АПФ. Однако если ИАПФ прямо ингибируют активность фермента, то антиглюкокортикоиды ингибируют процесс биосинтеза АПФ. Различия в механизме снижения активности АПФ имеют принципиальное значение, так как обосновывают целесообразность сочетанного применения ИАПФ и антиглюкокортикоидов, ингибирующих функцию ГР, для более полной блокады активности АПФ. В клинической практике с этой целью уже используется резерпин в сочетании с ИАПФ при лечении артериальной гипертензии [1].

С патофизиологической точки зрения очевидно, что ИАПФ не устраняет основную причину, вызывающую гиперпродукцию АПФ в клетках сосудистого эндотелия — повышенную функцию ГР, индуцирующих биосинтез АПФ. Антиглюкокортикоиды (производные фенотиазина и резерпин) наряду с ингибированием глюкокортикоид-рецепторной индукции АПФ в клетках сосудистого эндотелия одновременно ингибируют глюкокортикоид-рецепторную индукцию специфических белков клеток сосудистого эндотелия с мол. массой 43 и 28 кД, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса [54, 56]. Кроме того, антагонисты глюкокортикоидных рецепторов (кортизол-21-месилят) дерепрессируют ингибированный глюкокортикоидами биосинтез вазодилатора простагличина в клетках сосудистого эндотелия [48]. Таким образом, антиглюкокортикоиды оказывают более адекватное влияние на механизмы прессорной реакции, чем ИАПФ.

Следует подчеркнуть, что глюкокортикоид-рецепторный механизм регуляции сосудистого тонуса наконец-то можно рассматривать на уровне 2 важнейших регуляторных систем — гормональной и ренин-ангиотензиновой, что, естественно, рас-

ширяет возможности фармакологической регуляции сосудистого тонуса. Однако перспективы использования ГР как мишени для фармакологической регуляции внутриклеточного метаболизма при патологических состояниях не исчерпываются сердечно-сосудистой системой. Они неизмеримо шире, что и определяет настоятельную необходимость дальнейшего развития этого направления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Новикова Л. С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. — М., 1990.
2. Голиков П. П., Бобкова А. С. // Фармакол. и токсикол. — 1982. — № 2. — С. 89–93.
3. Голиков П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М., 1988.
4. Голиков П. П. // Бюл. exper. биол. — 1989. — № 1. — С. 56–58.
5. Голиков П. П., Кладиев А. А., Николаева Н. Ю. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 7. — С. 20–28.
6. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // Пат. физиол. — 1993. — № 1. — С. 28–31.
7. Голиков П. П. // Биохимия. — 1994. — Т. 59, № 5. — С. 703–711.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М., 1984. — Ч. 2. — С. 39–244.
9. Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М., 1980.
10. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. А. Метаболическая активность легких. — М., 1987.
11. Харст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. — М., 1982.
12. Akner G., Wikstrom A., Gustafsson J. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 52, N 1. — P. 1–16.
13. Antakly T., Eisen H. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 15. — P. 1984–1989.
14. Bailey A., LePage C., Milgrom E. // EMBO J. — 1986. — Vol. 5. — P. 3235–3241.
15. Bamberger C. M., Bamberger A. M., Schulte H. M. // ICE'96. — San Francisco, 1996. — P. 620.
16. Baulieu E. // J. Cell. Biochem. — 1987. — Vol. 35. — P. 161–174.
17. Beato M., Feigelson P. // J. biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 7890–7896.
18. Beato M. // Cell. — 1989. — Vol. 56. — P. 335–344.
19. Bodwell J. E., Orti E. // J. biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 7549–7553.
20. Carsied-Duke J., Gustafsson J. // Ibid. — 1988. — Vol. 263. — P. 6842–6849.
21. Cary D. B., Mendelsohn F. A. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1987. — Vol. 53. — P. 103–109.
22. Chasserot-Golaz S., Beck G. // J. Steroid. Biochem. — 1984. — Vol. 21. — P. 585–591.
23. Chiu A. T., Mc Call D. E., Price W. A. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1990. — Vol. 252. — P. 711–718.
24. Cidlowski J. A., Oakley R. H., Webster J. C. et al. // ICE'96. — San Francisco, 1996. — P. 616.
25. Collins S., Caron M. // J. biol. Chem. — 1988. — Vol. 263. — P. 9067–9070.
26. Dahlman-Wright K., Siltara-Reos H., Carlstedt-Duke J. // Ibid. — 1990. — Vol. 265. — P. 14030–14036.
27. Dausse J., Dural D. // Mol. Pharmacol. — 1977. — Vol. 13. — P. 948–955.
28. Evans R. M., Birnberg N. C., Rosenfeld M. G. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1982. — Vol. 79. — P. 7559–7663.
29. Evans R. M. // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 889–895.
30. Evans R. M., Hollenberg S. M. // Cell. — 1988. — Vol. 52. — P. 1–3.
31. Farman N., Oblin M. E. // Cell. Physiol. — 1991. — Vol. 29. — P. 260.
32. Feldherr C. M. // J. Cell. Biol. — 1984. — Vol. 99. — P. 2216–2222.
33. Fridland J., Selton C., Silverstein E. // Science. — 1977. — Vol. 197. — P. 64–67.
34. Fridland J., Silverstein E. // Cell. Mol. Biol. — 1983. — Vol. 29. — P. 85–91.
35. Fyhrquist F. // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1984. — Suppl. 79. — P. 39–45.
36. Gase J. M., Renoir J. M., Baulieu E. // J. Cell. Biol. — 1984. — Vol. 98. — P. 1173–1201.
37. Gastro M., Elliot S., Stratakis S. A. et al. // ICE'96. — San Francisco, 1996. — P. 616.
38. Giguere V., Hollenberg S. M. // Cell. — 1988. — Vol. 46. — P. 645–651.
39. Godowski P. J., Rusconi S., Yamamoto K. R. // Nature. — 1987. — Vol. 325. — P. 365–369.

40. Golikov P. P., Bobkova A. S., Kamernitzky A. V. // Endokrinolog. — 1982. — Bd 80. — S. 18—22.
41. Grody W., Schrader W. T. // Endocrinol. Rev. — 1982. — Vol. 3. — P. 141—153.
42. Groyer A., La Boue Y., Radanyi C. // Eur. J. Biochem. — 1985. — Vol. 149. — P. 445—451.
43. Hoeck W., Croner B. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 5403—5408.
44. Hollenberg S. M., Weinberger C. // Nature. — 1985. — Vol. 318. — p. 635—637.
45. Howard K. J., Holley S. J., Yamamoto K. R. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 11928—11933.
46. Jazayeri A., Meyer W. J. // Hypertension. — 1988. — Vol. 12. — P. 393—398.
47. Kifor I., Dzau V. J. // Circ. Res. — 1987. — Vol. 60. — P. 423—428.
48. Levis C. D., Campbell W. B., Johnson A. R. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119. — P. 62—69.
49. Lowy M. T. // Neuroendocrinology. — 1990. — Vol. 51. — P. 190—196.
50. Mendelsohn F. A., Lloyd C. J. // J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 684—692.
51. Miller J. // EMBO J. — 1985. — Vol. 4. — P. 1609—1614.
52. Moudgil V. K. // Biochim. biophys. Acta. — 1990. — Vol. 1055. — P. 243—249.
53. Nemato T., Mason G. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 2269—2276.
54. Nichols N. R., Lloyd C. J. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1983. — Vol. 32. — P. 245—254.
55. Norris J., Brown P. // Mol. Cell. Biochem. — 1987. — Vol. 74. — P. 21—27.
56. Partridge C. A., Gerritsen M. E. // Thromb. Res. — 1990. — Vol. 57. — P. 139—154.
57. Plachne M. // Nature. — 1980. — Vol. 335. — P. 683—685.
58. Rakhit A., Hurley M. // J. clin. Pharmacol. — 1986. — Vol. 26. — P. 156—164.
59. Rexin M., Busch W. // J. biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 9619—9622.
60. Roewekamp W. G., Hofer E., Seceris C. E. // Eur. J. Biochem. — 1976. — Vol. 70. — P. 259—268.
61. Schweizer G., Cadepond-Vincent F., Baulieu E. // Biochemistry. — 1985. — Vol. 24. — P. 1742—1749.
62. Vallette G., Vanet A., Nunez E. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 129. — P. 1363—1369.
63. Wikstrom A., Bakke O., Okret S. // Ibid. — 1987. — Vol. 120. — P. 1232—1237.
64. Zaret K. S., Yamamoto K. R. // Cell. — 1984. — Vol. 38. — P. 23—32.

Поступила 17.09.96

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Сравнение различных режимов инсулинотерапии у пожилых больных сахарным диабетом II типа

Wolffenbuttel B. H. R., Sels I. P., Rondas-Colbers G. et al. Comparison of Different Insulin Regimens in Elderly Patients With NIDDM // Diabet. Care. — 1996. — Vol. 19, N 12. — P. 1326.

Перепечатано с разрешения Copyright © 1996 American Diabetes Association.

Проведено сравнительное исследование 3 часто применяемых режимов инсулинотерапии (2 инъекции в день, глибенкламид в сочетании с 1 инъекцией НПХ-инсулина на ночь или утром) при сахарном диабете II типа. Изучены влияние этих схем терапии на состояние углеводного обмена, липидный спектр плазмы, а также сравнительная стоимость лечения. В исследовании приняли участие 95 больных, у которых при лечении диетой и максимальными дозами пероральных препаратов компенсации не достигнуто. Выбор режима инсулинотерапии проводили случайным образом (процедура рандомизации). Подбор инсулинотерапии проводили в основном амбулаторно. Через 6 мес лечения в целом у всех больных произошло достоверное снижение уровней гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}). 34 из 95 больных достигли уровня Hb A_{1c} менее 8%, а 25 из них — менее 7,5%. В 1-й группе (двукратно применяемый инсулин) произошло снижение уровня Hb A_{1c} (с 11,2 ± 1,3 до 8,2 ± 1,2%), сравнимое с таковым в 2 других группах (с 10,5 ± 1,2 до 8,1 ± 1,1% и с 11,1 ± 1,3 до 8,5 ± 1,1% соответственно). Во всех 3 группах зафиксированы сходные изменения других показателей метаболического контроля, умеренные позитивные сдвиги в содержании липидов и липопротеидов, а также умеренное увеличение массы тела (в среднем на 4 кг). 1/3 больных, получавших по 1 инъекции инсулина в день, требовался перевод на двукратное введение инсулина в связи с недостаточной компенсацией. Среди всех больных имел место 1 эпизод тяжелой гипогликемии. Стоимость лечения была почти на 20% выше в группах комбинированной терапии.

Авторы делают вывод о том, что инсулинотерапия у пожилых больных инсулиннезависимым сахарным диабетом является достаточно безопасным средством, хотя полной компенсации гликемии удается добиться не всегда. Хотя на основании степени контроля гликемии и изменения массы тела нельзя отдать предпочтение какому-либо из изученных режимов лечения, двукратная инсулинотерапия является более простой и имеет лучшее соотношение стоимости и эффективности по сравнению с комбинированной терапией.

Эффективность применения системной гипербарической оксигенации в комплексном лечении тяжелых распространенных ишемических язв стоп при сахарном диабете. Рандомизированное исследование

Faglia E., Favales F., Aldeghi A. et al. Adjunctive Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Severe Prevalently Ischemic Diabetic Foot Ulcer A randomized study // Diabet. Care. — 1996. — Vol. 19, N 12. — P. 1338.

Перепечатано с разрешения Copyright © 1996 American Diabetes Association.

Проведено рандомизированное исследование, целью которого было выяснить, действительно ли подключение гипербарической оксигенации (ГБО) к интенсивной комплексной терапии у больных диабетом с распространенными язвенными поражениями ног ишемического генеза может повысить эффективность лечения и предотвратить ампутацию. В исследовании, продолжавшемся 2 года, участвовали 70 больных, 35 из которых, выбранные случайным образом (т. е. путем рандомизации), помимо стандартной комплексной терапии, получали курс ГБО. За время исследования у больных, получавших ГБО, достоверно реже возникали осложнения, приводящие к ампутации, чем у пациентов из группы контроля (8,6% против 33,3%; $p = 0,016$). Установлено, что применение ГБО снижает относительный риск ампутации до 26% по сравнению с больными, которым такое лечение не проводилось. Чрескожно измеренное напряжение кислорода на тыльной поверхности стопы также достоверно повышалось под влиянием ГБО: $14 \pm 11,8$ мм рт. ст. против $5 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0002$). Таким образом, метод ГБО, применяемый в дополнение к интенсивной комплексной терапии, выдержал проверку в рандомизированном исследовании, хотя оно не было ни крупным, ни слепым.

Мета-анализ по применению никотинамида при впервые выявленном сахарном диабете I типа

Pozzilli P., Browne P. D., Kolb H. Meta-Analysis of Nicotinamide Treatment in Patients With Recent-Onset IDDM // Diabet. Care. — 1996. — Vol. 19, N 12. — P. 1357.

Перепечатано с разрешения Copyright © 1996 American Diabetes Association.

В исследованиях in vitro показано, что никотинамид способен тормозить патологический процесс, приводящий к повреждению β-клеток при сахарном диабете I типа. Начиная с 1987 г. был проведен ряд исследований, направленных на выявление клинического эффекта препарата, в том числе у больных с впервые выявленным сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии. В настоящее время в связи с накоплением достаточного количества качественных исследований (10 рандомизированных, 5 из которых имели плацебо-контроль), охвативших 211 больных указанной категории, стало возможным провести мета-анализ по результатам этих работ. Уста-

¹ Составитель О. В. Удовиченко