

◆ ОБЗОРЫ

© F. M. ASHCROFT, F. REIMANN, 2001

УДК 615.252.349.03:616.349-008.64].015.4

F. M. Ashcroft, F. Reimann

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА K_{ATP} -КАНАЛЫ¹

University Laboratory of Physiology, Oxford, United Kingdom

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2, ингибируя (закрывая) АТФ-зависимые калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) бета-клеток островков поджелудочной железы. Эффект производных сульфонилмочевины обусловлен их связыванием с регуляторной субъединицей (SUR) K_{ATP} -канала. Эти каналы были обнаружены и в других тканях организма: все они имеют общую каналообразующую субъединицу, но нередко различаются по строению регуляторной субъединицы SUR (например, SUR1 в бета-клетках, SUR2A в миоцитах, SUR2B в гладкомышечных клетках). Чувствительность K_{ATP} -каналов трех типов к производным сульфонилмочевины различна: гликлазид и толбутамид подавляют активность K_{ATP} -каналов бета-клеток, но не миоцитов или гладкомышечных клеток. Вместе с тем глибенкламид одинаково эффективно блокирует все 3 типа K_{ATP} -каналов. В этой статье отражены современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на активность K_{ATP} -каналов в бета-клетках поджелудочной железы, а также клетках других тканей организма. Авторы подробно обсуждают, какое значение могут иметь полученные данные при лечении больных сахарным диабетом производными сульфонилмочевины.

 K_{ATP} -каналы и секреция инсулина

Сульфонилмочевина и ее производные, открытые Marcel Janbon в 1942 г., вот уже более 50 лет используются как средства, стимулирующие секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2. Вместе с тем только в 1985 г., исследователям уда-

лось выявить клеточные структуры, с которыми взаимодействуют эти соединения, и совсем недавно были раскрыты молекулярные механизмы действия производных сульфонилмочевины. В настоящее время синтезирован ряд различающихся по силе и времени действия производных сульфонилмочевины, которые являются активным началом некоторых гипогликемизирующих средств, широко применяемых в повседневной медицинской практике. Эти препараты стимулируют секрецию инсулина, действуя по одному механизму: сульфонилмочевина связывается с особым белком, который образует в плазматических мембранах бета-клеток поджелудочной железы так называемые АТФ-зависимые калиевые каналы (или K_{ATP} -каналы) [1, 2]. K_{ATP} -каналы обеспечивают перенос ионов калия через мембрану бета-клеток и играют важную роль в регуляции секреции инсулина не только под действием производных сульфонилмочевины, но и при изменении концентрации глюкозы плазмы [2, 3]. Рис. 1 отражает современные представления о механизмах стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [2, 3]. Известно, что секреция инсулина усиливается при повышении концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} обусловлено активацией потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, также расположенных на плазматической мембране бета-клеток. Состояние этих каналов (открыты, закрыты) определяется величиной трансмембранного потенциала, зависящего в свою очередь от активности K_{ATP} -каналов. Так, в нестимулированных бета-клетках K_{ATP} -каналы открыты, что приводит к образованию отрицательного трансмембранного потенциала (около -70 мВ), при котором потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы остаются неактивными (закрыты). При повышении концентрации глюкозы в плазме она усиленно поглощается бета-клетками поджелудочной железы, в клетках активируются некоторые метаболические реакции, продукты которых блокируют (закрывают) K_{ATP} -каналы. Закрытие K_{ATP} -каналов приводит к деполяризации мембраны (уменьшению отрицательного трансмембранного потенциала), открытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, входу ионов Ca^{2+} в клетки, повышению их концентрации в цитоплазме и как следствие усилению секреции инсулина.

В настоящее время механизмы регуляции активности K_{ATP} -каналов продуктами метаболизма глюкозы изучены недостаточно. Полагают, что важную роль в этом процессе могут играть внутриклеточные нуклеотиды АТФ и MgАДФ, соответственно ингибирующие и активирующие K_{ATP} -каналы [4, 5]. Согласно этой гипотезе, замедление метаболизма глюкозы сопровождается снижением концентрации внутриклеточного АТФ, накоплением MgАТФ и активацией K_{ATP} -каналов. С другой стороны, усиление метаболизма глюкозы приводит к накоплению внутриклеточного АТФ, снижению концентрации MgАТФ и закрытию ионных каналов. Существует ряд данных, подтверждающих

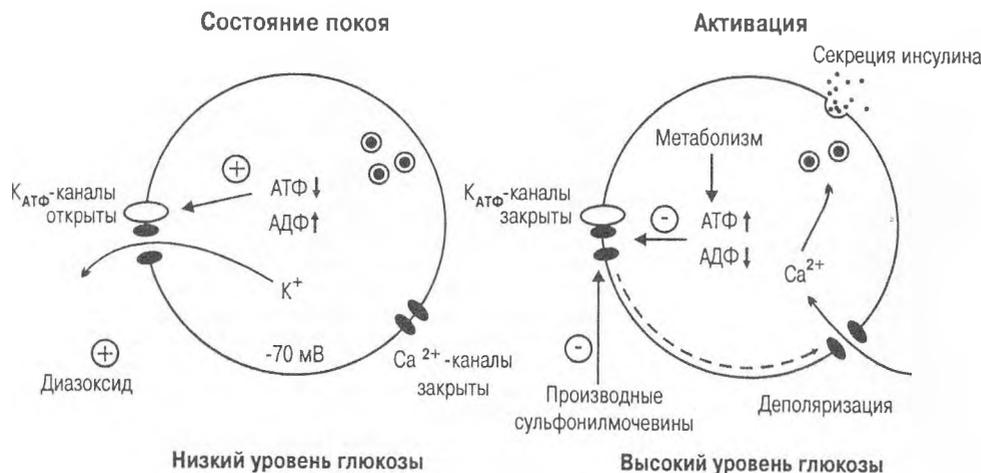


Рис. 1. Механизмы стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочных островков. Описание в тексте.

Перепечатано из [2]: Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia. 1999; 42:903-919. Copyright © 1999, Springer Verlag.

¹Работа выполнена при поддержке фонда the Wellcome Trust и Британской диабетической ассоциации. Исследования препарата гликлазид проводили при финансовой поддержке Фармацевтической Группы Сервье.

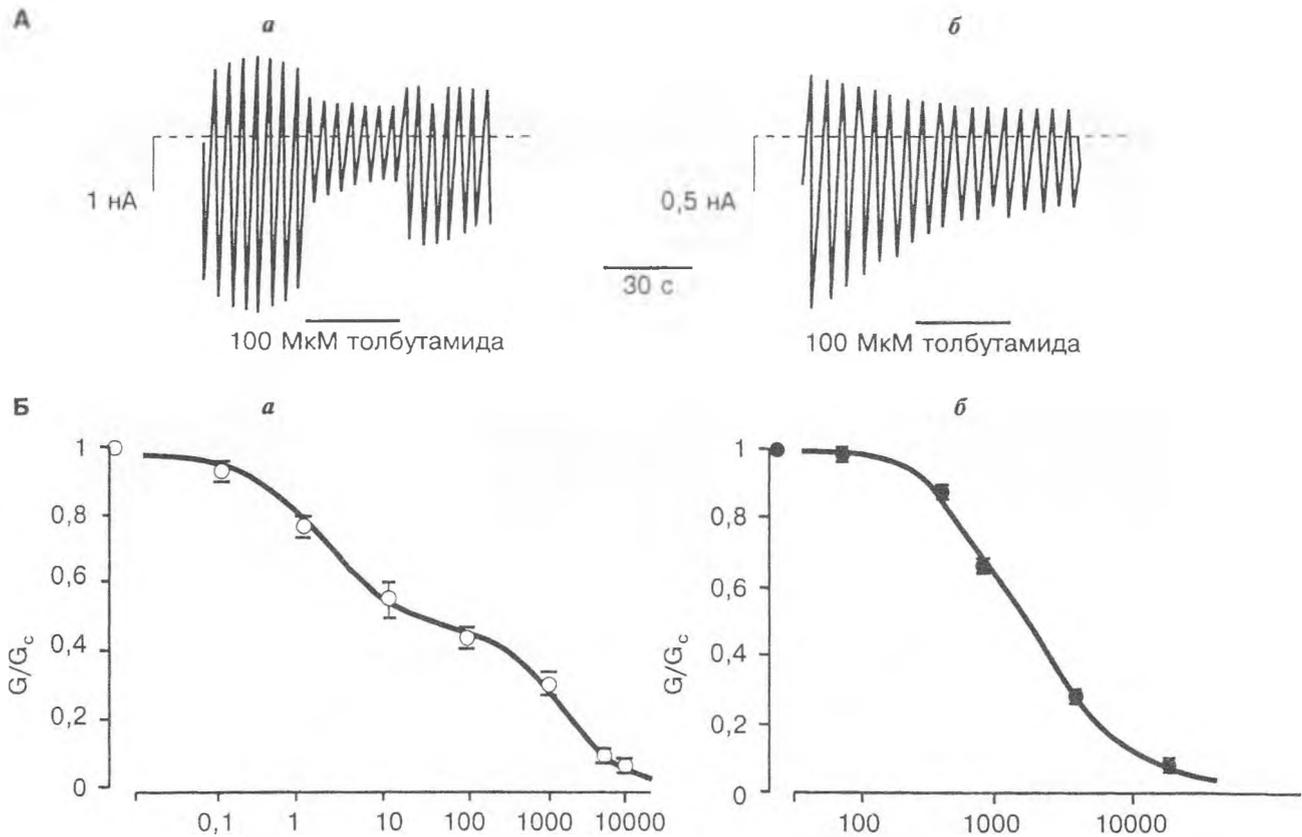


Рис. 2. K_{ATF} -каналы бета-клеток имеют 2 участка связывания толбутамида: высокоаффинный участок находится на субъединице SUR1, низкоаффинный — на субъединице Kir6.2. А — влияние толбутамида (0,1 мкМ) на активность K_{ATF} -каналов бета-клеток (Kir6.2/SUR1; а) и укороченной субъединицы Kir6.2ΔC36 (мутантная форма Kir6.2), которая формирует калиевый канал в отсутствие SUR1 (б); Б — изменение общего тока, проходящего через Kir6.2/SUR1 (а) и Kir6.2ΔC36 (б) каналы в зависимости от дозы толбутамида. На рис. 2,Б: по осям ординат — отношение проводимости каналов в присутствии (G) и в отсутствие (G_c) толбутамида; по осям абсцисс — доза толбутамида (в мкМ). В ооциты *Xenopus* вводили мРНК, кодирующие белки Kir6.2 и SUR1 или Kir6.2ΔC36; величину тока, проходящего через инвертированные участки мембраны при изменении потенциала в пределах от -110 до 100 мВ, оценивали методом пэтч-клампа.

Перепечатано из [16]. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The interaction of nucleotides with tolbutamide block of K_{ATP} currents: a reinterpretation. *J Physiol.* 1997; 504: 35–45. Copyright © 1997, Cambridge University Press.

центральную роль K_{ATF} -каналов в усилении секреции инсулина под действием глюкозы плазмы. Так, при генетических мутациях, приводящих к нарушению функциональных свойств K_{ATF} -канала, секреция инсулина становится нерегулируемой, и в крови резко снижается уровень глюкозы (такое состояние характерно для детской врожденной гипогликемии) [6, 7]. Напротив, при нарушениях метаболизма глюкозы K_{ATF} -каналы нередко остаются открытыми, что ведет к подавлению секреции инсулина (например, при юношеском сахарном диабете типа 2) [8]. Известно 2 класса лекарственных средств, взаимодействующих с K_{ATF} -каналами [9]. Наибольшее клиническое значение имеют производные сульфонилмочевины, которые, связываясь с определенными участками белковой молекулы, закрывают K_{ATF} -каналы, запуская тем самым каскад реакций, ведущих к усилению секреции инсулина [1, 10]. Для подавления секреции инсулина можно использовать препараты, активирующие K_{ATF} -каналы. Входящие в их состав соединения открывают K_{ATF} -каналы, что способствует сохранению отрицательного трансмембранного потенциала и снижению секреции инсулина даже в присутствии высоких концентраций глюкозы [11]. К наиболее эффективным препаратам, активирующим K_{ATF} -каналы бета-клеток, относят диазоксид, который иногда используют в лечении больных с гиперинсулинизмом и детской врожденной гипогликемией.

По данным молекулярных исследований, K_{ATF} -каналы бета-клеток образованы двумя белковыми субъединицами, организованными в октамерный комплекс (4:4) [12–14]. Одна из субъединиц (Kir6.2) формирует в клеточной мембране пору для селективного переноса ионов калия; с ней связывается АТФ при закрытии канала [15]. Другая белковая субъединица выполняет

регуляторные функции, иногда ее называют рецептором сульфонилмочевины (SUR1), так как на ней имеются участки связывания препаратов этой группы [10]. Субъединица SUR1 регулирует активность Kir6.2 (открытие, закрытие K_{ATF} -канала), взаимодействуя либо с производными сульфонилмочевины, либо с MgАТФ или препаратами, активирующими трансмембранный перенос ионов калия [2]. Неизменная субъединица Kir6.2 встраивается в плазматическую мембрану и образует канал для ионов калия только в присутствии регуляторной субъединицы SUR1. Однако существует мутантная форма Kir6.2ΔC (короче нативной субъединицы на 26–36 аминокислотных остатков), которая формирует нормально функционирующий K_{ATF} -канал независимо от SUR1 [15]. Мутантную форму Kir6.2ΔC используют для изучения особенностей действия разных лекарственных препаратов на активность каналобразующей субъединицы K_{ATF} -канала.

Производные сульфонилмочевины ингибируют K_{ATF} -каналы бета-клеток поджелудочной железы

Механизм действия производных сульфонилмочевины изучали в экспериментах на ооцитах *Xenopus*, экспрессирующих клонированные белки K_{ATF} -канала [6–18]. Размеры ооцитов *Xenopus* достаточны для того, чтобы методом микроинъекции ввести в них мРНК, кодирующие субъединицы Kir6.2 и SUR1. Через 1–2 дня в ооцитах синтезируются соответствующие белковые молекулы, которые встраиваются в плазматическую мембрану и формируют K_{ATF} -каналы. Большинство из них закрыты, так как в цитоплазме интактных ооцитов высока концентрация АТФ, однако эти каналы можно активировать, подавив некото-

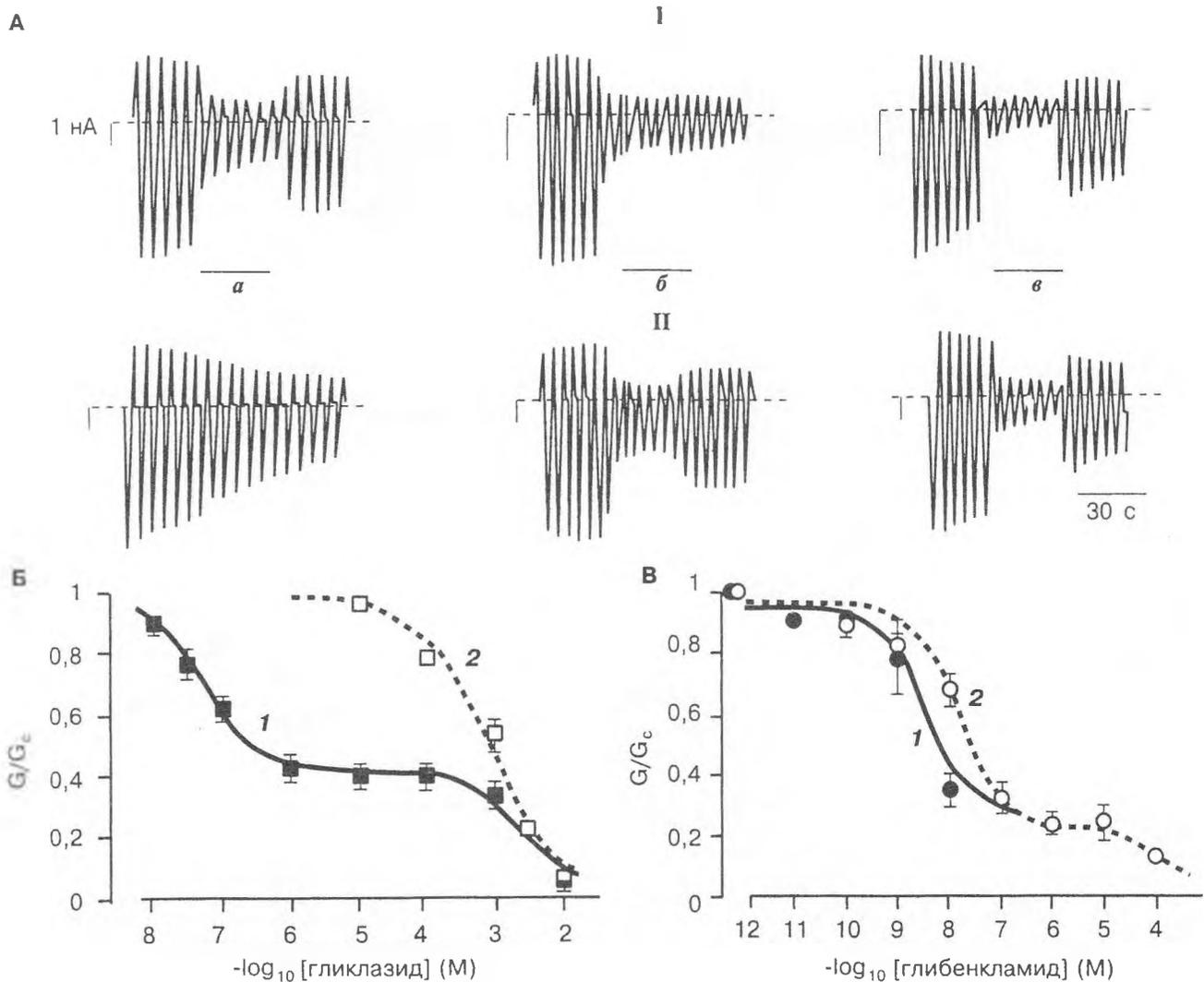


Рис. 3. Гликлазид в низких концентрациях блокирует активность K_{ATP} -каналов бета-клеток поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1), но не миоцитов (Kir6.2/SUR2A), тогда как глибенкламид ингибирует калиевые каналы обоих типов. А — влияние 10 мкМ гликлазида (а), 100 нМ глибенкламида (б) и 10 мкМ меглитинида (в) на активность клонированных K_{ATP} -каналов бета-клеток (Kir6.2/SUR1; I) и миоцитов (Kir6.2/SUR2A; II); Б, В — изменение общего тока, проходящего через каналы Kir6.2/SUR1 (1) и Kir6.2/SUR2A (2), в зависимости от дозы гликлазида (Б) и глибенкламида (В). На рис. 3 представлено отношение проводимости каналов в присутствии (G) и в отсутствие (G_c) производных сульфонилмочевины. В ооциты *Xenopus* вводили мРНК, кодирующие белки Kir6.2 и SUR1 или SUR2A; величину тока, проходящего через инвертированные участки мембраны при изменении потенциала в пределах от -110 до 100 мВ, оценивали методом пэтч-клампа.

Перепечатано из [17] (рис. 3 А, В): Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and β -cell K_{ATP} channels. *Diabetes*. 1998; 47:1412-1418. Copyright © 1998, American Diabetes Association, Inc; а также из [18] (рис. 3 А, В): Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of β -cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. Copyright © 1999, Springer Verlag.

рые метаболические реакции в клетках или поместив участок плазматической мембраны в цитозольный раствор, не содержащий нуклеотидов. Разработан специальный метод (известный как метод пэтч-клампа), позволяющий изучать суммарную активность нескольких сотен ионных каналов, расположенных на небольшом участке плазматической мембраны. Принцип этого метода заключается в следующем: с помощью особого устройства отделяют участок плазматической мембраны от клетки, при этом внешний слой мембраны крепится к регистрирующему электроду, а внутренний помещают в электролитный раствор. Все производные сульфонилмочевины жирорастворимы, хорошо проникают через клеточные мембраны и действуют одинаково эффективно, если их поместить в раствор, контактирующий с внешним или внутренним слоем плазматической мембраны. Так, добавление толбутамида в раствор, контактирующий с внутренним слоем мембраны, приводило к быстрому и обратимому уменьшению электрического тока, проходящего через Kir6.2/SUR1-каналы (рис. 2, А).

В дальнейшем выяснилось, что K_{ATP} -каналы имеют 2 участка связывания производных сульфонилмочевины: низкоаффинный участок находится на субъединице Kir6.2, высокоаффинный — на субъединице SUR1 [16]. Это предположение было основано на данных, согласно которым связь между концентрацией толбутамида и ингибированием тока через Kir6.2/SUR1-каналы наиболее точно описывается кинетическими уравнениями для двух независимых участков связывания. Анализ результатов кинетических исследований показал, что ИК₅₀ (концентрация препарата, ингибирующая прохождение тока на 50%) для высокоаффинного и низкоаффинного участков составляет 2 мкМ и 2 мМ соответственно (рис. 2, Б). Для того, чтобы выяснить локализацию высоко- и низкоаффинных участков, был изучен эффект толбутамида на активность мутантной субъединицы Kir6.2ΔC (которая способна формировать K_{ATP} -канал в отсутствие SUR1) [16]. На рис. 2, Б показано, что концентрация толбутамида, ингибирующая активность Kir6.2ΔC на 50%, близка к величине ИК₅₀ для низкоаффинного участка комплекса

Kir6.2/SUR1. Таким образом, очевидно, что низко- и высокоаффинные участки связывания сульфонилмочевины расположены на субъединицах Kir6.2 и SUR1 соответственно. При взаимодействии толбутамида с высокоаффинными местами связывания общий ток через изолированный участок мембраны снижается примерно на 60% (см. рис. 2). Вместе с тем в интактных ооцитах этот препарат полностью блокирует K_{ATP} -каналы, что обусловлено наличием в цитозоле клеток MgАДФ, который усиливает способность сульфонилмочевины ингибировать активность Kir6.2/SUR1-каналов [16, 19].

Аналогичные данные были получены при изучении эффектов других препаратов: глибенкламида и производного бензойной кислоты — меглитинида [17]. Как и толбутамид, эти лекарственные препараты взаимодействуют с высоко- и низкоаффинными участками связывания на субъединицах SUR1 и Kir6.2. Однако они являются более сильными ингибиторами, чем толбутамид: ИК₅₀ глибенкламида, меглитинида и толбутамида для высокоаффинных участков связывания составляет 4 нМ, 0,3 мкМ и 2 мкМ соответственно [17]. Кроме того, эти препараты связываются с низкоаффинными участками на субъединице Kir6.2, что, впрочем, не имеет какого-либо клинического значения, так как в крови больных сахарным диабетом никогда не наблюдаются столь высокой концентрации лекарственных препаратов [20, 21]. Терапевтический эффект производных сульфонилмочевины обусловлен исключительно их связыванием с высокоаффинными участками на субъединице SUR1.

Тканеспецифичные эффекты производных сульфонилмочевины

K_{ATP} -каналы были обнаружены не только в бета-клетках поджелудочной железы, но и в клетках многих других тканей, в том числе в сердце, гладких и скелетных мышцах, некоторых нейронах головного мозга [2, 22-26]. Хотя роль K_{ATP} -каналов в этих тканях изучена плохо, полагают, что они необходимы для согласования процессов внутриклеточного метаболизма и возбуждения плазматической мембраны, а также для проведения эффектов некоторых гормонов и биологически активных веществ. K_{ATP} -каналы миоцитов, как правило, закрыты и открываются только при явных нарушениях метаболизма (например, во время ишемии), что немедленно приводит к укорочению потенциала действия [22]. АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток участвуют в регуляции сосудистого тонуса и, следовательно, артериального давления [23]. В скелетных мышцах K_{ATP} -каналы обеспечивают вход в клетку большого количества ионов калия во время интенсивной физической нагрузки, что является физиологической основой мышечной усталости [24]. Какую роль выполняют K_{ATP} -каналы в нейронах головного мозга, пока неясно, возможно, они участвуют в компенсаторных реакциях, развивающихся при ишемии головного мозга и недостаточном поступлении глюкозы [25, 26].

K_{ATP} -каналы из клеток разных типов имеют общую субъединицу Kir6.2, но нередко различаются по строению регуляторной субъединицы SUR [2]. Например, K_{ATP} -каналы бета-клеток поджелудочной железы образованы субъединицами Kir6.2 и SUR1, миоцитов — Kir6.2 и SUR2A, гладкомышечных клеток — Kir6.2 и SUR2B. В клетках головного мозга выявлены комплексы двух типов Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2B.

Существуют данные о том, что K_{ATP} -каналы указанных типов имеют разную чувствительность к производным сульфонилмочевины. Например, гликлазид (рис. 3, А) и толбутамид в низких концентрациях блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы бета-клеток поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1), но не миоцитов (Kir6.2/SUR2A). По-видимому, регуляторная SUR2A не имеет высокоаффинных участков связывания производных сульфонилмочевины [17, 18, 27]. На рис. 3, Б показано ингибирование активности клонированных K_{ATP} -каналов бета-клеток и миоцитов разными дозами гликлазида. Как низкие, так и высокие концентрации гликлазида уменьшают величину тока через каналы Kir6.2/SUR1. В отличие от этого активность каналов Kir6.2/SUR2A ингибировали только высокие дозы препарата, что свидетельствует о наличии в этом комплексе одного низкоаффинного участка связывания сульфонилмочевины. Более того, ИК₅₀ для низкоаффинных участков связывания в этих типах каналов (Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A) не отличалась от величины ИК₅₀, полученной для мутантного белка Kir6.2ΔC 36, формирующего канал в отсутствие регуляторной субъединицы SUR (2,7 мМ) [18]. Суммируя эти данные, можно сделать заключение о том, что если низкоаффинные участки связывания сульфонилмочевины расположены на субъединице Kir6.2, то высокоаффинные — только на субъединице SUR1, но не SUR2A.

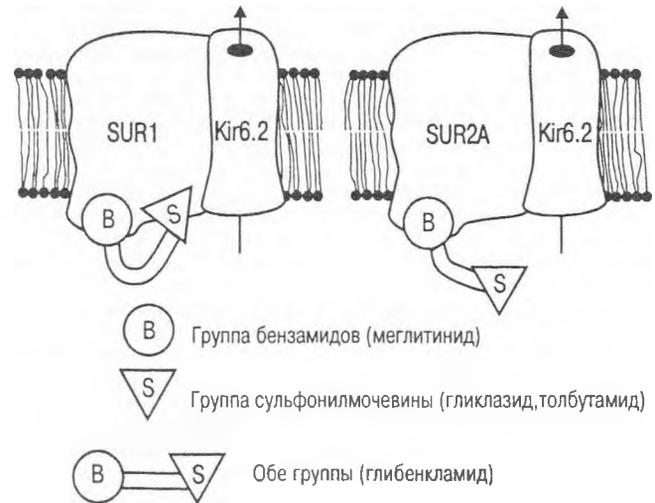


Рис. 4. Предполагаемый механизм связывания производных сульфонилмочевины с K_{ATP} -каналами бета-клеток и миоцитов. K_{ATP} -каналы бета-клеток содержат регуляторную субъединицу SUR1, на которой расположено 2 высокоаффинных участка связывания — для производных сульфонилмочевины (например, толбутамида, гликлазида) и бензамидов (меглитинид). Регуляторная субъединица K_{ATP} -каналов миоцитов (SUR2A) имеет только 1 высокоаффинный участок связывания бензамидов. Молекула глибенкламида содержит как бензамидную группу, так и остатки сульфонилмочевины, и поэтому способна взаимодействовать с двумя высокоаффинными участками связывания на субъединице SUR1, но только с одним участком на субъединице SUR2A. Как следствие, после блокирования K_{ATP} -каналов глибенкламидом общий ток через каналы Kir6.2/SUR1 восстанавливается медленней, чем через SUR2A.

Перепечатано из [2]: Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia. 1999; 42:903-919. Copyright © 1999, Springer Verlag.

Гликлазид обладает большим сродством к SUR1, чем толбутамид (ИК₅₀ — 50 нМ и 2 мкМ соответственно). Единственное структурное различие между этими препаратами заключается в том, что молекула гликлазида имеет азабициклооктильную группу, которая, по-видимому, и обеспечивает высокоаффинное связывание гликлазида с регуляторной субъединицей SUR1. Блокирование K_{ATP} -каналов, вызванное толбутамидом и гликлазидом, легко обратимо.

Меглитинид является производным не сульфонилмочевины, а бензойной кислоты, однако по химическому строению этот препарат во многом близок к глибенкламиду (за исключением остатков сульфонилмочевины). На фоне введения меглитинида наблюдаются обратимое "высокоаффинное" ингибирование активности K_{ATP} -каналов двух типов — Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A (см. рис. 3) [17]. Полученные в этих исследованиях характеристики ингибирования были практически одинаковы: ИК₅₀ для Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A составляют 0,3 и 0,5 мкМ соответственно. Следовательно, регуляторные субъединицы SUR1 и SUR2A могут иметь отдельные высокоаффинные участки связывания для бензамидов.

Показано, что низкие концентрации глибенкламида блокируют активность K_{ATP} -каналов в бета-клетках поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1) и миоцитах (Kir6.2/SUR2A) (ИК₅₀ составляет 4 и 27 нМ соответственно; рис. 3, В) [17]. Аналогичные результаты были получены при использовании другого гипогликемизирующего препарата — глимепирида (Song, Ashcroft, In press). Молекулы глибенкламида и глимепирида содержат как бензамидную группу, так и остатки сульфонилмочевины, поэтому данные препараты могут взаимодействовать с толбутамидными и бензамидными связывающими местами на субъединице SUR1 или только с бензамидными связывающими местами на субъединице SUR2A (рис. 4). Более того, предлагаемая нами гипотеза объясняет, почему ингибирование каналов Kir6.2/SUR1 глибенкламидом (и глимепиридом) малообратимо (нет явных изменений активности за время электрофизиологического экс-

перимента), тогда как общий электрический ток через каналы Kir6.2/SUR2A восстанавливается довольно быстро. Ясно, что ингибирующий эффект сохраняется до тех пор, пока полностью не диссоциирует комплекс препарат—SUR, однако, если глибенкламид взаимодействует с двумя высокоаффинными участками связывания на субъединице SUR1, такой комплекс будет диссоциировать крайне медленно. С другой стороны, комплекс препарата с субъединицей SUR2A (имеющей только 1 высокоаффинный участок связывания) диссоциирует гораздо быстрее, и, следовательно, быстрее восстанавливается активность K_{ATP} -каналов. Ранее уже отмечалось, что в интактных клетках, имеющих каналы Kir6.2/SUR1, ингибирующий эффект производных сульфонилмочевины усиливается в присутствии MgADP. Вместе с тем показано, что MgADP, напротив, препятствует блокированию Kir6.2/SUR2A глибенкламидом, действие которого на K_{ATP} -каналы миоцитов во много раз менее выражено, чем на K_{ATP} -каналы изолированных участков плазматической мембраны [27]. Эти данные имеют большое значение для практики, поскольку они указывают на то, что в физиологических условиях производные сульфонилмочевины, эффективно блокируя K_{ATP} -каналы бета-клеток островков поджелудочной железы, мало влияют на функциональное состояние Kir6.2/SUR2A-каналов миоцитов. Более того, производные сульфонилмочевины способны воздействовать на такие каналы только в том случае, если они уже открыты (действительно, нельзя заблокировать закрытые каналы), но в физиологических условиях K_{ATP} -каналы большинства клеток (отличных от бета-клеток) находятся в неактивном состоянии.

Клиническое применение

K_{ATP} -каналы обнаружены не только в бета-клетках поджелудочной железы, но и в других тканях организма, и очевидно, что препараты, взаимодействующие с каналами разных типов, могут вызывать большее количество побочных реакций. В связи с этим особую практическую значимость приобретает вопрос о терапевтической эффективности производных сульфонилмочевины с разной (толбутамид, гликлазид) или одинаковой (глибенкламид) специфичностью к K_{ATP} -каналам бета-клеток, миоцитов и гладкомышечных клеток.

По-видимому, наибольшее клиническое значение могут иметь побочные реакции, развивающиеся на фоне приема производных сульфонилмочевины со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в физиологических условиях большинство K_{ATP} -каналов в миоцитах закрыто, и их активацию наблюдают только при определенных нарушениях метаболизма миокарда, например во время эпизода ишемии миокарда [22]. Таким образом, маловероятно, что прием глибенкламида будет сопровождаться неблагоприятными эффектами у больных, не имеющих ИБС или других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хорошо известно, что внутриклеточный MgADP ослабляет ингибирующее действие препаратов сульфонилмочевины на калиевые каналы [17, 27], поэтому даже в терапевтических концентрациях препараты этого ряда не способны полностью блокировать K_{ATP} -каналы, которые активируются в миоцитах во время эпизода ишемии миокарда. Так, согласно результатам проспективного клинического исследования UKPDS (the UK Prospective Diabetes Study), смертность и частота осложнений сахарного диабета у больных, получавших инсулин, глибенкламид или хлорпропамид, были одинаковы [28]. Следует отметить, что в задачи исследования UKPDS не входила оценка побочного действия сульфониламидов на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, при окончательном анализе в группу глибенкламида включали больных, принимавших этот препарат только в начале исследования, а в дальнейшем получавших курс инсулинотерапии. В настоящее время неясно, как связаны терапия производными сульфонилмочевины и смертность у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ИБС [29]. Вместе с тем при планировании дополнительных клинических исследований следует учитывать тот факт, что только некоторые из производных сульфонилмочевины обладают высокоаффинным средством к K_{ATP} -каналам миоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashcroft FM, Ashcroft SJH. The sulphonylurea receptor. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1175:45—59.
2. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999; 42:903—919.
3. Ashcroft FM, Rosman P. Electrophysiology of the pancreatic b-cell. *Prog Biophys Molec Biol*. 1989; 54:87—143.
4. Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K^+ channels in pancreatic b-cells. *Nature*. 1984; 311:271—273.
5. Kakei M, Kelly RP, Ashcroft SJH, Ashcroft FM. The ATP-sensitivity of K^+ channels in rat pancreatic b-cells is modulated by ADP. *FEBS Lett*. 1986; 208:63—66.
6. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995; 268:426—429.
7. Babenko AP, Aguilar-Bryan L, Bryan J. A view of sur/KIR6.X, K_{ATP} channels. *Annu Rev Physiol*. 1998; 60:667—687.
8. Randle PJ. Glucokinase and candidate gene for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36:269—275.
9. Trube G, Rosman P, Ohno-Shosaku T. Opposite effects of tolbutamide and diazoxide on ATP-dependent K^+ channel in pancreatic b-cells. *Pflügers Arch*. 1986; 407:493—499.
10. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the b-cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995; 268:423—426.
11. Edwards G, Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993; 33:597—637.
12. Inagaki N, Gono T, Clement IV JP, et al. Reconstitution of $I_{K_{ATP}}$: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*. 1995; 270:1166—1170.
13. Sakura H, AmmKIK C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel expressed in pancreatic b-cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1995; 377:338—344.
14. Clement IV JP, Kunjilwar K, Gonzalez G, et al. Association and stoichiometry of K_{ATP} channel subunits. *Neuron*. 1997; 18:827—838.
15. Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K-channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature*. 1997; 387:179—181.
16. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The interaction of nucleotides with the tolbutamide block of K_{ATP} currents: a reinterpretation. *J Physiol*. 1997; 504:35—45.
17. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulphonylureas: studies on cloned cardiac and b-cell K_{ATP} channels. *Diabetes*. 1998; 47:1412—1418.
18. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of b-cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. *Diabetologia*. 1999; 42:845—848.
19. Zänker BJ, Lins S, Ohno-Shosaku T, Trube G, Panten U. Cytosolic ADP enhances the sensitivity of tolbutamide of ATP-dependent K^+ channels from pancreatic b-cells. *FEBS Lett*. 1988; 239:241—244.
20. Sator G, Melander A, ScherstOn B, WMhein-Boll E. Influence of food and age on the single-dose kinetics and effects of tolbutamide and chlorpropamide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980; 17:285—293.
21. Sator G, Melander A, ScherstOn B, WMhein-Boll E. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide. *Diabetologia*. 1980; 18:17—22.
22. Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardio-vascular system. *Am J Physiol*. 1991; 261:H1675—H1686.
23. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly-rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 1997; 77:1165—1232.
24. Davis NW, Standen NB, Stanfield PR. ATP-dependent potassium channels of muscle cells: their properties, regulation, and possible functions. *J Bioenerg Biomembr* 1991; 23:509—535.
25. Schmid-Antomarchi H, Amoroso S, Fosset M, Lazdunski M. K^+ channel openers activate brain sulfonylurea-sensitive K^+ channels and block neurosecretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:3489—3492.
26. Heurteaux C, Bertina V, Widmann C, Lazdunski M. K^+ channel openers prevent global ischemia-induced expression of c-fos, c-jun, heat shock protein and amyloid b-protein precursor genes and neuronal death in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:9431—9435.
27. Venkatesh N, Lamp ST, Weiss JN. Sulphonylureas, ATP-sensitive K^+ channels and cellular K^+ loss during hypoxia, ischemia

and metabolic inhibition in mammalian ventricle. *Circ Res.* 1991; 69:623—637.

28. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837—853.

29. Leibowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia.* 1996;39:503—514.

Поступила 16.05.01

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2001 г.

Дискуссия

Велданова М. В. Проблема дефицита йода с позиций врача 5, 10—13

Герасимов Г. А. Отзыв на дискуссионную статью Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" 6, 12—15

Дедов И. И., Свириденко Н. Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации 6, 3—12

Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии 5, 3—10

Касаткина Э. П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии 4, 3—6

Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу 4, 7—13

Клиническая эндокринология

Бабарина М. Б., Марова Е. И., Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Крайнова С. И. Соматотропная функция гипофиза и показатели аутоиммунитета при синдроме первичного "пустого" турецкого седла 5, 18—21

Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Цырлина Е. В., Манихас О. С., Адлеркрейтц Х. Влияние заместительной терапии эстрогенами на экскрецию фитоэстрогенов 5, 21—24

Бондарь И. А., Климонтов В. В., Пауль Г. А., Амбросова С. М., Короленько Т. А. Экскреция сульфатированных гликозаминогликанов с мочой у больных с диабетической нефропатией 4, 35—38

Вакс В. В., Кадашев Б. А., Касумова С. Ю., Марова Е. И. Отдаленные результаты послеоперационного лечения при "неактивных" аденомах гипофиза 1, 16—19

Вартанян Н. Л., Соминина А. А., Зарубаев В. В., Стройкова А. С., Острецова И. Н., Киселев О. И. Динамика содержания аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы у родственников больных сахарным диабетом типа 1 4, 27—29

Воронько О. Е., Чистяков Д. А., Савостьянов К. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В., Носиков В. В., Дедов И. И. Распределение аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы и локуса D6S392 рядом с геном Mп-зависимой супероксиддисмутазы у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической нефропатией 3, 15—18

Герасимов Г. А., Петунина Н. А., Павлова Т. Л., Трухина Л. В. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии 4, 38—40

Гончаров Н. П., Каця Г. В., Калинин С. Ю., Тодуа Т. Н., Мальшева Н. М. Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом типа 1 4, 23—26

Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Секретция альдостерона при болезни Иценко-Кушинга и его роль в развитии гипертензии 5, 24—28

Гребнева О. П., Анчикова Л. И. Влияние дисбиоза кишечника на степень йодной недостаточности детей с эндемическим зобом 1, 26—28

Дворяшина И. В., Рогозина И. А., Коробицын А. А. Особенности метаболического синдрома при впервые выявленном нарушении толерантности к глюкозе на фоне ишемической болезни сердца 1, 3—7

Дворяшина И. В., Иванова Т. Н., Рогозина И. А., Коробицын А. А. Компьютерная томография и антропометрические измерения в диагностике висцерального ожирения у мужчин 3, 18—22

Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Belfiore A. Низкая экспрессия Me t-гепатоцитарного рецептора фактора роста как показатель плохого прогноза при опухолях щитовидной железы 3, 6—10

Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В., Владимиров В. П., Петеркова В. А. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике 5, 13—17

Калиненко С. Г., Помелова В. Г. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Московской области 6, 15—19

Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М., Хатамова Х. А., Локтева Е. Н., Самарчева Т. И., Акинъшин В. И. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы 3, 10—15

Коваленко Т. В. Неонатальный транзиторный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей 6, 23—27

Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А., Кеда Ю. М., Кандрор В. И. Стимуляция роста "нормальных" тиреоцитов лимфоцитами, инфильтрирующими ткань диффузного токсического зоба 3, 3—5

Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И., Нечаева И. О., Болотская Л. Л., Иванов А. В., Баслерова Ю. А. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Центральном административном округе Москвы по данным Государственного регистра 4, 14—17

Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Романцова Т. И., Павлова М. Г., Самсонова Л. С., Белянчикова М. А., Пятницкий Н. Ю. Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина 1, 11—15

Морозова Т. П. Опыт применения сиофора (метформина) у больных с нарушением углеводного и жирового обмена 1, 9—11

Сергеева Т. В., Чистяков Д. А., Кобалова Ж. Д., Моисеев В. С. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы с макрососудистыми осложнениями сахарного диабета типа 2 4, 18—23

Синяченко О. В., Казаков В. К., Зяблицева М. В., Егудина Е. Д., Файнерман В. Б., Якубенко Е. Д. Динамическая межфазная тензиометрия мочи как метод ранней диагностики диабетической нефропатии 1, 7—8

Смирнов С. Д., Корнилова Т. В., Сурков Е. В., Двойнишикова О. М., Анциферов М. Б. Психологические особенности больных сахарным диабетом типа 2; проблемы терапевтического обучения 6, 27—34

Тольпаков А. Н., Калинин Н. Ю., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я., Платонова Н. М., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Петеркова В. А., Петер М., Зиппель В. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика больных с недостаточностью P450c17 (17 α -гидроксилаза/17, 20-лиаза) 1, 20—25

Хадипаш Л. А., Перова Н. В., Мамедов М. Н., Олферьева А. М., Метельская В. А., Мелькина О. Н., Оганов Р. Г. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом типа 2 4, 30—34

Шилин Д. Е. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитных регионах радиационного контроля (по данным ультразвукового скрининга в Центральном Федеральном округе России) 5, 28—34

Шилин Д. Е. Диффузный токсический зоб у детей: анализ заболеваемости на йоддефицитных территориях Российской Федерации 6, 19—22

В помощь практическому врачу

Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск 3, 22—26

Доборджигиндзе Л. М., Грацианский Н. А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов 5, 35—40