

УДК 616.12-008.331.1-092: 616.379 – 008.64

© Коваль С.М., Старченко Т.Г., Першина К.С., Шкапо В.Л., 2011

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ****Коваль С.М., Старченко Т.Г., Першина К.С., Шкапо В.Л.***ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України", м. Харків*

Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) залишаються одними із найбільш поширених захворювань у цілому світі. Особливо небезпечним є поєднання АГ та ЦД, оскільки при цьому суттєво підвищується кардіоваскулярний ризик, спостерігається зростання розвитку серцево-судинних захворювань, які значно підвищують смертність серед цієї категорії пацієнтів [5]. Відомо, що АГ втричі частіше зустрічається у пацієнтів на ЦД у порівнянні з хворими на АГ без порушення вуглеводного обміну. При однаковому підвищенні АГ ризик розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів на ЦД був значно вищим, ніж у хворих на АГ без ЦД 2 типу, що було доведено в дослідженні MRFIT, яке включало до 5 тис. хворих на ЦД. Результати цього дослідження знайшли своє відображення в рекомендаціях Американської діабетичної асоціації, згідно якої пацієнтів з ЦД слід розглядати як і пацієнтів з встановленим діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС).

Роль АГ як фактора ризику мікро- та макросудинних ускладнень ЦД підтверджена також результатами проспективного дослідження з включенням пацієнтів на ЦД 2 типу – UKPDS [30]. Зменшення рівнів систолічного АТ на 10 мм рт. ст. супроводжується зниженням ризику розвитку всіх ускладнень ЦД на 12%, смертності, зумовленої ЦД, – на 15%, мікросудинних ускладнень – на 13%. У хворих на АГ ЦД призводить до більш вираженого ураження периферичних судин і, перш за все, нижніх кінцівок.

АГ досить часто може бути першою клінічною ознакою ЦД. Однак, при поєднанні ГХ і ЦД 2 типу відмічається комплекс не лише гемодинамічних змін, характерних для ГХ, а й спостерігаються специфічні для ЦД порушення вуглеводного та ліпідного обміну. При ЦД 2 типу АГ є частиною метаболічного синдрому (МС), який проявляється наявністю резистентності до інсуліну, гіперінсулінемією, дисліпідемією, аномаліями системи згортання крові і ожирінням, яке часто передують розвитку ЦД і, крім того, сприяє більш ранньому розвитку ІХС [2,6,20].

Одним із найбільш характерних метаболічних порушень є інсулінорезистентність (ІР), яка проявляється в зменшенні утилізації глюкози у периферичних скелетних м'язях. Встановлено, що у хворих на АГ, рівень інсуліну натще та його постпрандіальний рівень вище, ніж у практично здорових осіб. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією інсуліну у плазмі та рівнем АТ свідчить про його роль в механізмах розвитку АГ [29]. Більшість дослідників вважають, що в розвитку ІР суттєве значення має як генетична схильність, так і ряд зовнішніх чинників, до яких належить ожиріння, похилий вік, малорухливий спосіб життя, гіперліпідемія. Однак до тепе-

рішнього часу не існує єдиної думки щодо первинності цих чинників і, можливо, вони лише сприяють проявам генетичних дефектів чутливості тканин до дії інсуліну [29].

Вважають також, що ІР/гіперінсулінемія сприяють розвитку АГ через аномалії сигнального шляху інсуліну та асоціюються з серцево-судинними та метаболічними розладами [29]. Це включає підвищення активності симпатичної та ренін-ангіотензинової систем (РАС), знижує синтез передсердного натрій-уретичного пептиду, викликає затримку натрію з наступним збільшенням об'єму, сприяє прогресуванню ушкоджень нирок, гіперактивності серця, гіпертрофії лівого шлуночку (ЛШ), дисліпідемії, хронічній гіперглікемії та збільшенню оксидативного стресу [12,13]. Механізм впливу інсуліну на симпатичну нервову систему (СНС) до кінця не з'ясовано, однак, можливо, він викликає пригнічення активності парасимпатичної нервової системи (ПНС), що веде до активації СНС [15]. При гіперінсулінемії стимуляція СНС супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням загального периферичного судинного опору, що призводить до підвищення АТ. Доведено, що інсулін підвищує реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і рідини у ниркових каналцях, сприяє внутрішньоклітинному накопиченню  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ , а також, як мітогенний фактор, активує проліферацію гладком'язевих клітин судин з подальшим їх потовщенням.

Незважаючи на проведені дослідження роль гіперінсулінемії у патогенезі АГ на сьогоднішній день до кінця не з'ясована. Так, у пацієнтів з гіперінсуліномою не спостерігається підвищення АТ, а ІР часто характерна для пацієнтів з порушеним рівнем глюкози натще та є фактором серцево-судинних захворювань навіть при відсутності значної гіперглікемії. ІР та пов'язана з нею компенсаторна гіперінсулінемія у хворих на ЦД 2 типу може бути обумовлена зниженням активності кінзи 3 або глікогенсинтази [15].

Клінічними дослідженнями доведено, що ризик розвитку кінцевих кардіальних точок у осіб з ІР чи ЦД 2 типу на протязі 5 років спостереження збільшується на 25%, а при їх поєднанні з ЦД чи ІХС зростає ще в 2-3 рази [15].

Доведено, що більш ніж у 70% пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ спостерігається дисліпідемія, яка характеризується підвищеним вмістом тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), зменшенням в крові ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Важливим є те, що відбуваються якісні зміни ліпопротеїдів при цій поєднаній патології, а саме: підвищення вмісту дрібних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з високою атерогенністю та не ферментативне глікозування ліпопротеїдів, які входять до складу білків [3]. Ці процеси активуються гіперглікемією та пришвидшують розвиток атеросклерозу.

Наявність дисліпідемії у хворих на ЦД в 2–4 рази підвищує ризик серцево-судинної захворюваності та летальності [7]. Відомо, що атеросклероз коронарних артерій при ЦД має ряд особливостей, які полягають у переважно дифузному та множинному ураженні зі значними атеросклеротичними змінами як у проксимальному, так і в дистальному відділі коронарного русла, характеризуються підвищеною схильністю до розриву атеросклеротичних бляшок у порівнянні з загальною популяцією. Дисліпідемія може спостерігатися на стадії метаболічного синдрому (МС), а може з'явитися як наслідок ЦД 2 типу [19]. ІР підсилює ліполіз і сприяє вивільненню значної кількості вільних жирних кислот з жирової тканини, що у поєднанні з гіперглікемією створює додаткову кількість субстрату для утворення ТГ у печінці. Відповідно до цього значно підвищується вміст в крові ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), збагачених ТГ [19]. Однак їх утилізація порушена внаслідок зниження активності внутрішньопечінкової ліпопротеїнілази. У хворих на ЦД 2 типу спостерігається зменшене відношення ліпопротеїнової ліпази до печінкової ліпази за рахунок зниженої активності ліпопротеїнової ліпази, що підвищує катаболізм ЛПВЩ [19]. Такі зміни метаболізму ЛПВЩ при ЦД 2 типу поєднуються з підвищенням транспорту ТГ з ЛДНЩ, що опосередковано призводить до зниження вмісту антиатерогенних ЛПВЩ. Показано, що ЛПНЩ при ЦД володіють аномальними функціональними якостями та чіткою проатерогенною дією навіть у відсутності змін їх кількості [20]. Порушення метаболізму при АГ та ЦД 2 типу підсилюється перекісним окисленням ліпідів (ПОЛ), коли в організмі порушується природний баланс між прооксидантними і антиоксидантними факторами у бік ПОЛ, яке сприяє виникненню гемодинамічних зсувів, прогресуванню макро- і мікроангіопатій, реалізує стресорні та гіпоксичні ушкодження міокарда [26]. Окислені ЛПНЩ володіють вираженим проатерогенним ефектом. Своєчасне виявлення та корекція діабетичної дисліпідемії може сприяти зниженню важких ускладнень та збільшенню тривалості життя хворих на ЦД 2 типу. Встановлено, що проатерогенна значимість діабетичної дисліпідемії, яка з'являється при в умовах ІР, значно перевищує значимість гіперглікемії.

Слід зазначити, що порушення ліпідного обміну є більш важливим фактором ризику ІХС в порівнянні з рівнем глікованого гемоглобіну, збільшення рівню якого на 1% призводить до зростання серцево-судинних захворювань на 11% [16].

У хворих з ЦД 2 типу та АГ досить часто спостерігаються різноманітні аномалії системи згортання, а саме: гіперкоагуляція, пошкодження системи фібрinolізу, гіперактивація тромбоцитів [5]. Збільшення пов'язування фібриногену і агрегація тромбоцитів у хворих на ЦД опосередковується підвищенням синтезу простагландину H<sub>2</sub>, тромбоксана А<sub>2</sub>. Підвищеному синтезу тромбоксана сприяють збільшення рівнів в крові глюкози і ліпідів. Доведено, що підвищений рівень фібриногену при ЦД пов'язаний з макро- і мікросудинними ускладненнями. Гіперв'язкість крові при ЦД, можливо, зумовлена підвищенням рівнів глобулінів, С-реактивного білка та деяких компонентів комплекменту.

Розвитку ІР, гіперліпідемії і АГ сприяє абдомі-

нальне ожиріння, яке є частим супутником хворих на АГ з ЦД 2 типу. В жировій тканині здійснюється синтез чисельних біологічно активних речовин, до яких, зокрема, відноситься, лептин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-6, ІЛ-8. Останнім часом, до речовин, що синтезуються адипоцитами, відносять ангіотензин-ІІ (А-ІІ), інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1), трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), адіпонектин та ін. Вважають, що періартеріальна і періартеріолярна жирова тканина може володіти тими ж властивостями, що й вісцеральний жир, а значить відігравати роль в розвитку судинних ускладнень і ІР. Більшість проведених популяційних досліджень свідчать про пряму кореляційну залежність між ІР та ожирінням, однак ІР може і не супроводжуватися надлишковою масою тіла (НМТ). Так, не виявлено зв'язку між ожирінням та ІР при ліподістрофії, коли відсутня абдомінальна та вісцеральна жирова тканина.

На підставі вищезазначеного можна стверджувати, що основними метаболічними змінами у хворих на АГ з ЦД 2 типу, що призводять до розвитку серцево-судинних ускладнень, є ІР, гіперінсулінемія, дисліпідемія, перекісне окислення ліпідів та коагулологічні відхилення.

Відомо, що у хворих на ЦД порушення регуляції рівня глюкози, ліпідного обміну та АГ є факторами ризику ураження нирок [11,21]. При цьому в разі наявності АГ спостерігається ішемія ниркових канальців, зменшення маси ниркової тканини і підвищення клубочкового капілярного тиску [11]. Останнім часом з'явилися чисельні дослідження, присвячені вивченню клінічної значимості мікроальбурії (МАУ), яку розглядають як один із найбільш ранніх несприятливих маркерів розвитку ураження органів-мішеней при АГ та особливо в разі її поєднання з ЦД 2 типу. Маються вказівки, що МАУ є маркером ушкодження апарату клубочкової фільтрації і предиктором ураження нирок при ЦД, одним із критеріїв діабетичної і гіпертонічної нефроангіопатії. ТФР- $\beta$ 1 розглядається у теперішній час як один із ключових медіаторів в розвитку діабетичної нефропатії. Рівень МАУ вірогідно вищий у хворих на АГ на тлі МС у порівнянні з пацієнтами на АГ, що не мали метаболічних порушень при всіх ступенях підвищення АТ. У цієї категорії хворих виявлені достовірні кореляційні взаємозв'язки між МАУ та показниками ліпідного, вуглеводного обмінів та добового моніторингування АТ. Доведена залежність розвитку МАУ з ураженням не лише нирок, а й встановлена асоціація МАУ з розвитком патологічного ремоделювання серця. Навіть помірне підвищення екскреції альбуміну з сечею пов'язане з ризиком ймовірності виявлення гіпертрофії ЛШ більш ніж в 1,5 рази. Зв'язок між МАУ та збільшенням індексу маси міокарда ЛШ доведений результатами дослідження LIFE. Не менш небезпечним є поєднання МАУ з патологічними типами добового моніторингування артеріального тиску (ДМАТ). Відомо, що у хворих на АГ у поєднанні з ЦД відбувається порушення добового ритму АТ, яке в значній мірі може бути обумовлено ураженням автономної нервової системи на тлі активації РАС. Наявність патологічних типів добового МАТ значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. За даними японського дослідження

Ohasama, у нон-диперів відносний ризик смертності від серцево-судинних причин і інсульту збільшується у 2,6 і 2 рази, а у найт - пікерів – в 3,7 і 3,9 рази відповідно [25]. Вдвічі частіше на тлі МАУ виявляється несприятливі типи добової кривої АТ. Зростання екскреції альбуміну з сечею сприяє, перш за все, підвищення систолічного АТ. Отримані дані дозволяють розглядати МАУ з високим ступенем ймовірності як маркер ураження ураження нирок та серцево-судинної системи у хворих на АГ та особливо в разі її поєднання з ЦД 2 типу.

Слід зазначити, що на морфо-функціональні показники серцевого м'яза та судинної стінки впливають чисельні нейрогуморальні та гормональні чинники, серед яких гормони щитовидної залози, вазопресин, ендотелін, лептин, нейропептид Y та ін. Встановлена роль в процесах патологічної перебудови міокарду та судинної стінки факторів коагуляції – таких, як ІАП-1, фактор Віллебранда, фібриноген, комплекс тромбін-антитромбін [1]. Поряд з численними факторами, що беруть участь в ремодельованні міокарду та судинної стінки при ГХ та ЦД 2 типу, в механізмах серцево-судинної перебудови значну роль відіграють медіатори міжклітинної взаємодії - цитокіни та фактори росту.

В залежності від загального біологічного ефекту цитокіни можна розділити на наступні підгрупи (5 класів):

- 1) прозапальні (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6);
- 2) протизапальні (ІЛ-10, ІЛ-13, ТФР- $\beta$ 1);
- 3) цитокіни, які викликають ріст та диференціювання лімфоцитів;
- 4) гемопоетичні фактори (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ);
- 5) цитокіни, що сприяють росту мезенхімальних клітин.

Одним із найбільш вивчених цитокінів є ФНП- $\alpha$ . У теперішній час у хворих на АГ з ЦД 2 типу активно вивчається роль ФНП- $\alpha$  в розвитку серцево-судинної патології, і, зокрема, при МС. Встановлено, що гемодинамічне навантаження призводить до підвищеного синтезу ФНП- $\alpha$ . Цей потенціальний біофізичний зв'язок між механічним перевантаженням і підвищенням синтезу ФНО- $\alpha$  може представляти новий аутокринний і/або паракринний механізм регуляції структури і функції серця при кардіальних захворюваннях. Зокрема, встановлена роль ФНП- $\alpha$  в розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда. У хворих на АГ і супутнім ЦД виявлено стимулюючі ефекти ФНП- $\alpha$  на синтез та продукцію ІАП-1, в той час як спостерігається зниження концентрації адипонектину в сироватці крові. ФНП- $\alpha$  володіє ангіогенним ефектом, збільшує синтез білка і зменшує його деградацію в кардіоміоцитах в умовах експерименту, поліпшуючи адаптацію міокарда до стресу.

Як ФНП- $\alpha$ , так і інтерлейкін-6 (ІЛ-6), що утворюються в жировій тканині, можуть впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Дослідження, що присвячені вивченню ролі прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6, а також С-реактивний білок) дозволили припустити можливу роль запалення в патогенезі ІР. Вважають, що хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому ІР, а вказані цитокіни - предикторами судинних ускладнень ЦД [26]. Рівень експресії гена ІЛ-6

в жировій тканині має прямий кореляційний зв'язок як зі ступенем активації поглинання глюкози, так і зі ступенем вираженості ІР, що підтверджується дослідженнями *in vivo* і *in vitro* [27]. Внутрішньовенне введення ІЛ-6 у людини супроводжується підвищеним рівнем вільних жирних кислот і гліцерола в сироватці крові, що є наслідком його впливу на ліполіз жирової тканини. ІЛ-6 – мультифункціональний цитокін з широким спектром біологічної дії, яка залежить від виду клітин – мішеней [28]. В разі абдомінального ожиріння (АО) у хворих на ГХ з ЦД 2 типу окрім синтезу ІЛ-6, спостерігається підвищене утворення іншого протизапального цитокіну інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) - основного медіатора локальних запальних реакцій та гострофазової відповіді організму [23].

Останнім часом активно вивчаються пептидні ростові фактори, які розподіляють у відповідності до тканин-мішеней, на які, можливо, вони впливають. За цією ознакою їх можна розподілити на ростові фактори з широким спектром дії та обмежено дією (тканино-специфічні фактори). Серед цих факторів найбільшу зацікавленість викликають інсуліноподібний фактор росту – 1 (ІФР-1) та ТФР- $\beta$ 1.

Встановлено, що ІФР-1 синтезується в печінці, кардіоміоцитах, гладком'язевих клітинах судин, адипоцитах та інших клітинах. Виявлено взаємозв'язок підвищеного синтезу ІФР-1 з рівнем інсуліну, що має суттєве значення при ЦД. В експерименті доведено, що даний фактор ІФР-1 регулює експресію мРНК скоротливих білків міоцитів.

Велику зацікавленість викликають особливості впливу ІФР-1 на процеси ремодельовання серцево-судинної системи у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу. Встановлено, що він здатний викликати розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів, збільшувати масу міокарду ЛШ, поліпшувати скоротувальну функцію міокарда та його діастолічне розслаблення, зменшувати апоптоз кардіоміоцитів [4]. Завдяки цьому ІФР-1 вважають одним із ключових регуляторів гіпертрофії серцевого м'яза.

Одним з важливих факторів росту, що активно вивчається останнім часом є ТФР- $\beta$ 1. Це обумовлено тим, що він приймає участь у регуляції процесів проліферації клітин, диференціювання, міграції, апоптозу, а також деяких метаболічних реакцій у клітинах-мішенях [9,14,18]. Практично кожна клітина у організмі, включаючи епітелій, ендотелій, нейрони, клітини сполучної тканини, системи гемопоєзу синтезує ТФР- $\beta$ 1 та має рецептори до нього. Як клітини інших тканин, клітини серцево-судинної системи є не тільки продуцентами ТФР- $\beta$ 1, а й мішенями його дії.

Увагу багатьох дослідників роль привертає роль ТФР- $\beta$ 1 в розвитку атеросклерозу. Однак, точка зору стосовно внеску цього фактору росту в розвиток атеросклерозу є досить суперечливою. Так, виявлено, що в крові пацієнтів з атеросклерозом спостерігається найнижчий рівень ТФР- $\beta$ 1, що, можливо, пов'язане з пригніченням експресії рецептора ЛПНЩі. Такі процеси гальмують переродження макрофагів у піністі клітини, які ініціюють атеросклеротичні зміни судин [14,22]. З іншого боку, встановлено позитивний кореляційний зв'язок між підвищеним вмістом ТФР- $\beta$ 1 в крові і вираженістю ангіографічно підтвердженого атеро-

склерозу вінцевих артерій [10]. Ці результати свідчать про можливість різноспрямованої дії ТФР- $\beta$ 1 на окремих стадіях атеросклеротичного процесу. При цьому, переважна більшість дослідників схиляється до думки про проатерогенний вплив ТФР- $\beta$ 1 та його вирішальну роль в утворенні атеросклеротичної бляшки.

Цікавими виявилися результати вивчення вмісту ТФР- $\beta$ 1 в міокарді в умовах експерименту [22]. Так, виявлено, що ТФР- $\beta$ 1-місткі екстракти з різних ділянок серця стимулюють ріст кардіоміоцитів, при цьому найбільша кількість цього цитокіну міститься у кардіоміоцитах передсердя. Отримані результати дозволили припустити профіброгенні властивості даного фактору росту. Це підтверджується вивченням стану компонентів нормального міокарда і змін, що відбуваються в кардіоміоцитах при патології, які проявляються гіпертрофією, апоптозом, концентрацією колагену (реактивний фіброз) і проліферацією фібробластів [8,14,22]. При цьому у нормальному серці 2/3 клітинної популяції представлені клітинами не м'язового типу, більшість із яких становлять фібробласти, які відіграють важливу роль у процесі адаптації міокарда до дії патологічних факторів. Слід зазначити, що формування гіпертензивного серця тісно пов'язане з рівнем А-ІІ, який на клітинному рівні діє як паракринний регулятор продукції фібробластами ТФР- $\beta$ 1. Однак, існують дані про те, що ТФР- $\beta$ 1 підсилює формування фіброзу не тільки шляхом підвищення кількості фібробластів і стимуляції продукції ними колагену, але й шляхом пригнічення розщеплення колагену, що приводить до надлишкового його накопичення.

Підсиленню профіброгенних властивостей ТФР- $\beta$ 1 сприяє підвищення в сироватці крові тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМІ-1), що веде до патологічного ремоделювання ЛШ серця переважно за рахунок збільшення поперечних розмірів його порожнини й у меншому ступені товщини стінок. Ці показники позитивно корелюють з індексом маси міокарду ЛШ (ІММЛШ), що свідчить про важливу роль процесів як синтезу, так і деградації колагену в структурно-функціональній перебудові ЛШ серця. Тобто, підвищення вмісту ТФР- $\beta$ 1 і ТІМІ-1, наявність достовірного позитивного взаємозв'язку між ними може бути ознакою патологічної перебудови серця у хворих на ГХ [14].

Досліджується роль ТФР- $\beta$ 1 в ремоделюванні судинної стінки. Припускається його роль в ангіогенезі шляхом впливу на гомеостаз і функціональну активність клітин кровоносних судин [18]. Виявлена залежність між ТФР- $\beta$ 1 та синтезом оксиду азоту, зменшення синтезу якого може сприяти збільшенню експресії даного фактору росту, що в свою чергу сприяє розвитку судинних розладів. Поряд з цим, мішенями дії ТФР- $\beta$ 1 можуть бути білки інтегрини, які є рецепторами компонентів позаклітинного матриксу. Найбільше значення для ангіогенезу мають  $\alpha$ 5 $\beta$ 3- і  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-інтегрини, які експресуються в ендотеліальних клітинах [18]. В ряді

досліджень встановлено, що ТФР- $\beta$ 1 стимулює експресію мРНК і підвищує рівень зазначених інтегринів на поверхні клітин ендотелію [18]. За участю  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-інтегрину ТФР- $\beta$ 1 може здійснювати антиапоптичну дію [9]. Встановлено, що ТФР- $\beta$ 1 активує ангіогенез при діабетичних мікроангіопатіях шляхом підвищення утворення діацилгліцеролу та ендотеліальної протеїнкінази С, які є потужними проатерогенними факторами [18,22]. З іншого боку, діацилгліцерол може стимулювати синтез ТФР- $\beta$ 1 та інших прозапальних цитокінів, що підвищують судинну проникність [8]. Активація протеїнкінази С вивільнює ядерний транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B, який регулює експресію великої кількості генів, включаючи фактори росту, зокрема ТФР- $\beta$ 1. Показано, що механічне напруження, зумовлене високим внутрішньосудинним тиском, підвищує утворення ТФР- $\beta$ 1, який підсилює продукцію екстрацелюлярного матриксу. Таким чином, морфо-функціональні зміни судинної стінки на тлі АГ та ЦД зумовлені чисельними порушеннями процесів клітинного та тканинного обміну, що викликані тривалою гіперглікемією.

Значну зацікавленість викликає ряд досліджень, які вказують на залученість уротензину-ІІ (УТ-ІІ) в ремоделювання серця і, перш за все, засвідчують ключову роль УТ-ІІ в процесах фіброзування міокарда. Так, в роботі, виконаній на фібробластах серця новонароджених щурів лінії Wistar, проводили визначення експресії ТФР- $\beta$ 1, УТ-ІІ та їх рецепторів. Було встановлено підвищення під впливом ТФР- $\beta$ 1 експресії колагену 1 і 3 типу, 3-оксіпроліна в досліджуваних групах [24]. Відмічається також активація експресії ТФР- $\beta$ 1 під впливом УТ-ІІ. В той же час недавно розроблений антагоніст УТ-ІІ урантид блокував даний ефект УТ-ІІ [17,24]. Отже, УТ-ІІ володіє вираженим профіброгенним ефектом, який може опосередковуватися через ТФР- $\beta$ 1. Встановлена наявність синергізму між даними показниками має значення з точки зору доведеної ролі ТФР- $\beta$ 1 в механізмах ремоделювання судинної стінки як при нормальному, так і при порушеному вуглеводному обміні.

Таким чином, хворі на АГ у поєднанні з ЦД 2 типу характеризуються високою поширеністю, більш частим та вираженим ураженням органів-мішеней, зниженням чутливості до інсуліну, що супроводжується гіперінсулінемією, атерогенною дисліпидемією, порушенням добового профілю АТ, що суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик, а активація прозапальних цитокінів та факторів росту не лише підсилює дисметаболичні прояви, а й призводить до розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда, викликаючи його патологічне ремоделювання. Урахування всіх факторів ризику розвитку АГ та ЦД 2 типу, визначення маркерів формування та прогресування ураження органів-мішеней у цієї категорії хворих дозволить оптимізувати терапевтичну стратегію впливу, яку можна розглядати як боротьбу з модифікованими факторами розвитку даної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бабак О.Я.** Роль ренин-ангіотензинової системи в ремоделюванні серця [Текст] / О.Я. Бабак, И.Г. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. - 2005. - №2. - С. 89-97.
2. **Братусь В.В.** Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром [Текст] / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева – Киев: Четверта хвиля, 2004.- 576 с.

3. **Давыдова И.В.** Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: современные медикаментозные и хирургические стратегии лечения больных (обзор литературы) [Текст] / И.В. Давыдова, М.Н. Долженко, Н.А. Перепельченко, Л.В. Клименко // Мистецтво лікування.- 2008.- №7.-С. 7-14
4. **Журавлева Л.В.** Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева // Український кардіологічний журнал.- 2006.- №5.- С 32-37.
5. **Кузин А.И.** Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа у больных метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр [Текст] / А.И. Кузин, М.А. Чередникова, А.А. Васильев, О.В. Камерер // Артериальная гипертензия . - 2003. - №2. - С.26-30.
6. **Мамедов М.Н.** Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции [Текст] / М.Н. Мамедов // Кардиология. - 2004. - №4. -С. 95-100.
7. **Нетяженко В.З.** Атеросклероз при цукровому діабеті II типу: стратегія лікування дисліпідемій [Текст] / В.З. Нетяженко, О. Барна, В. Скибчик і співавт. // Ліки України». - 2003.- № 10.-С. 4-10.
8. **Подгребельный А.Н.** Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений [Текст] / А.Н. Подгребельный, О.М. Смирнова, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51Б.- №2. - С.14-22.
9. **Стойка Р.С.** Біофункціональна дія трансформуючого фактора росту -β в регуляції проліферації та апоптозу клітин імунної системи [Текст] / Р.С. Стойка, О.О.Фильченков // Імунологія та алергологія. - 2001.- №3.-С.5-16.
10. **Ушаков А.В.** Трансформирующий фактор роста - β1 при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом [Текст] / А.В. Ушаков, В.Ф. Кубышкин, А.Ф. Гордиенко и др. // Серце і судини. - 2005.- №3. - С.61-64.
11. **Шарипова Г.Х.** Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома [Текст] / Г.Х. Шарипова, И.Е. Чазова // Российский кардиологический журнал.- 2008.- №6.- С.17-23.
12. **Alberti K.G.** The metabolic syndrome: time to reflect [Text] / K.G. Alberti, P.Zimmet // Curr. Diabetes Rep. - 2006. - Vol. 6. - P. 259-261.
13. **Barter P.** Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia [Text] // P. Barter, Y.R. McPherson, K. Song et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 148. - P. 2966-2962.
14. **Chen K.** Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II [Text] / K. Chen, J.L. Mehta, D. Li et al. // Circ. Res. -2004. - Vol. 95, №12. - P.1167-1173.
15. **Deedwania P.C.** Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting and paradigm [Text] // P.C. Deedwania, V.A. Fonseca // Am. J. Med. -2005. - Vol. 118. - P.939-947.
16. **Eaton P.** Lipid hydroperoxide modification of proteins during myocardial ischemia [Text] / P.Eaton, D.J. Hearse, M.J.Shattock // Cardiovasc.Res.- 2001. - Vol. 51. - P. 294-303.
17. **Fraser D.** Urotensin II in cardiovascular regulation [Text] / D. Fraser // Vascular Health and Risk Management - 2008. - Vol.- 4(4).- P. 775-785.
18. **Gordon K.J.** Role of transforming growth factor-β1 superfamily signaling pathways in human disease [Text] / K.J. Gordon, G.C. Blobbe // Biochim Biophys Acta. - 2008.- Vol 96. - P. 197-228.
19. **Itani S.I.** Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I- B- [Text] / S.I. Itani, N.B. Ruderman, F. Schmieder et al. // Diabetes. - 2002. - Vol. 51. - P. 2005 - 2011.
20. **Kathiresan S.** Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study / S. Kathiresan , J.D. Otvos, L.M. Sullivan et al. // Circulation. - 2005. - Vol. 113. - P.20-29.
21. **Lastra G.** Obesity, cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease : the weight of the evidence [Text] / G. Lastra, C. Manrique, J.R. Sowers et al.. - Adv. Chronic kidney Dis- 2006. - N. 13. - P. 365-373.
22. **Leask A.** TGF beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response [Text] / A. Leask // Cardiovasc. Res. - 2007. - Vol. 74 (2). - P. 207-212.
23. **Lyon C.J.** Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis [Text] / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // Endocrinology. - 2005.- Vol.144. -N6.-P.2195-2200.
24. **Ong K.** Urotensin II: its function in health and its role in disease [Text] / K Ong, K Lam, B. Cheung // Cardiovasc Drugs Ther.- 2005.- Vol. 19(1):65-75.
25. **Ohya Y.** Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan [Text] / Y. Ohya, I. Abe, K. Fujii et al. // Hypertension 1996. - Vol. 27.- P. 729-734.
26. **Reaven G.M.** Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome [Text] / G.M. Reaven // Diabetes Care . - 2004. - Vol. 27. - P. 1011-1012.
27. **Ross R.** Abdominal obesity and insulin resistance in obese men [Text] / R. Ross, J. Aru, J. Freman et al. // Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 282 - P. E 657 - 663.
28. **Rotter V.** Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects [Text] / V. Rotter, I. Nagaev, U. Smith // J. Biol. Chem. - 2003.- Vol.278.- P.45777-45784.
29. **Sowers J.R.** Insulin resistance and hypertension [Text] / J.R. Sowers // Am.J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2004.- Vol. 286. - P.H 1597-1602.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group / Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [Text] // Lancet. - 1998. - Vol. 9131, № 352. - P. 837-853.

**Коваль С.Н., Старченко Т.Г., Першина Е.С., Шкапо В.Л.** Патогенетические механизмы гипертонической болезни у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 61-65.  
Приведены современные взгляды на патогенез гипертонической болезни у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Описаны особенности течения гипертонической болезни у больных с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипертоническая болезнь.

**Коваль С.М., Старченко Т.Г., Першина К.С., Шкапо В.Л.** Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2-го типу // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 61-65.

Наведені сучасні погляди на патогенез гіпертонічної хвороби у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Описані особливості перебігу гіпертонічної хвороби у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** цукровий діабет, гіпертонічна хвороба.

**Koval S., Starchenko T., Pershyna K., Shkapo V.** Pathogenetic mechanisms of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 61-65.

The modern points of view on the pathogenesis of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 have been described. The peculiarities of course of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 have been described.

**Key words:** diabetes mellitus, essential hypertension.

Надійшла 21.06.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.М.Іванова