

23. *Limoge, A.* Transcutaneous cranial electrical stimulation (TCES): a review 1998 / A. Limoge, C. Robert, T.H. Stanley // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1999. – Vol. 23. – № 4. – P. 529–538.

24. *Fregni, F.* Analgesia with noninvasive electrical cortical stimulation: challenges to find optimal parameters of stimulation / F. Fregni // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 111. – № 5. – P. 1083–1085.

25. *Вовк, А.В.* Эффективность ТЭС-терапии в ведении послеоперационного периода после плановых гинекологических операций / А.В. Вовк, В.В. Кирьянова // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: сборник статей. – Санкт-Петербург: ИПК «Вести», 2009. – Т. 3. – С. 183–189.

26. *Vovk, A.V.* Effektivnost' TES-terapii v vedenii posleoperacionnogo perioda posle planovyh ginekologicheskikh operacij / A.V. Vovk, V.V. Kir'yanova // *Transkranial'naya elektrostimulyaciya. Eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya: sbornik statej.* – Sankt-Peterburg: IPK «Vesti», 2009. – Т. 3. – С. 183–189.

27. Транскраниальная электростимуляция в ранней реабилитации пациентов после реконструктивных опе-

раций на магистральных артериях головы / И.А. Сапего и др. // *Вестник Витебского гос. мед. ун-та.* – 2010. – Т. 4. – № 9. – С. 92–110.

28. *Transkranial'naya elektrostimulyaciya v rannej rehabilitacii pacientov posle rekonstruktivnyh operacij na magistral'nyh arteriyah golovy* / I.A. Sapego i dr. // *Vestnik Vitebskogo gos. med. un-ta.* – 2010. – Т. 4. – № 9. – С. 92–110.

29. *Bjoridal, J.M.* Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain / J.M. Bjoridal, M.I. Johnson, A.E. Ljunggreen // *Eur. J. Pain.* – 2003. – Vol. 7. – № 2. – P. 181–188.

Федерякин Денис Владимирович (контактное лицо) – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургии и анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-919-058-78-27; e-mail: denic_federiakin@mail.ru.

УДК 612.349.8:618.11-006.2

Е.М. Кочегурова, А.П. Носенко, П.К. Носенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Кафедра поликлинической педиатрии и основ формирования здоровья ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В статье представлен обзор литературы, посвященной изучению развития инсулинорезистентности у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников и направленной на раннюю диагностику, лечение и профилактику инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Механизмы патогенеза инсулинорезистентности рассмотрены в аспекте ведущих генетических маркеров развития толерантности к глюкозе у больных с поликистозом яичников. Проанализированы частота обнаружения полиморфизма в генах маркеров у пациенток с синдромом поликистозных яичников и разновидности клинической манифестации.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, генетические маркеры, полиморфизм, гены.

GENETIC BASES OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Е.М. Kochegurova, A.P. Nosenko, P.K. Nosenko

Tver State Medical University

The article provides a literature review on the development of insulin resistance in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome and aimed at the early diagnosis, treatment and prevention of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanisms of the pathogenesis of insulin resistance are considered in the aspect of the leading genetic markers for the development of glucose tolerance in patients with polycystic ovary. The frequency of detection of polymorphism in marker genes in patients with polycystic ovary syndrome and a variety of clinical manifestations was analyzed.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, genetic markers, polymorphism, genes.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это распространенное заболевание женской репродуктивной системы, затрагивающее 5–10% женщин детородного возраста. У многих больных СПКЯ

выявляются признаки метаболического синдрома, в том числе инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия, что в 5–10 раз повышает риск развития у них сахарного диабета 2-го типа, снижает качество жизни и ухудшает прогноз при наступлении

беременности. В связи с этим выявление генетических маркеров развития резистентности к инсулину у больных СПКЯ позволит прогнозировать течение заболевания, формировать группы риска, осуществлять в них активный мониторинг с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа, раннюю диагностику и своевременное лечение нарушений.

Синдром ПКЯ – это гетерогенное мультифакториальное заболевание, проявляющееся овуляторной дисфункцией, гиперандрогемией, ожирением и гиперинсулинемией. Данный синдром сопряжен с высоким риском снижения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2-го типа наряду с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой патологией на более поздних этапах. Инсулинорезистентность, являющаяся отличительным признаком СПКЯ, и компенсаторная гиперинсулинемия наблюдается приблизительно в 50–70% случаев СПКЯ.

Частая встречаемость СПКЯ у нескольких поколений родственников позволяет говорить о семейном характере заболевания. В процессе поиска возможной генетической базы, обеспечивающей триггерную роль СПКЯ в развитии инсулинорезистентности, было изучено большое количество генов, участвующих в регуляции секреции и активности инсулина и гонадотропина, овариального и надпочечникового стероидогенеза. В данной работе анализируется влияние полиморфизма генов, контролирующего действие и регуляцию инсулина, на развитие предрасположенности к СПКЯ.

Инсулин. Наиболее частой причиной развития толерантности к глюкозе у женщин с СПКЯ является нарушение секреции инсулина и извращение его эффектов. У них обнаруживается дисфункция β -клеток поджелудочной железы и/или снижение печеночного клиренса инсулина. Экспрессию гена инсулина регулируют высокополиморфные VNTR (варьирующие по числу tandemные повторы), локализованные в регионе 11p15.1. Установлено, что VNTR INS связывает транскрипционный фактор Pur1, регулирующий уровень транскрипции как гена инсулина, так и гена IGF2. У индивидов, гомозиготных по аллелям класса III/III VNTR, в клетках поджелудочной железы уровень экспрессии инсулина примерно на 20% ниже, чем у обладателей гомозиготных генотипов I/I [1]. Впервые связь III/III VNTR INS и ановуляторного СПКЯ была описана в 1997 году, и впоследствии эти данные несколько раз оспаривались учеными из разных стран [2]. В итоге метаанализ, проведенный на основании шести исследований «случай–контроль», обнаружил тесную связь между высокополиморфными VNTR INS и развитием СПКЯ только у женщин с ановуляторным менструальным циклом. Во всех других случаях СПКЯ данная связь не прослеживалась, что может объяснить расхождения в результатах упомянутых выше исследований [3].

Инсулиновый рецептор (INSR). Основное действие инсулина регулируется его рецептором INSR, который представляет собой гетеротетрамер, состоящий из двух внеклеточных α -субъединиц, образующих

лиганд-связывающий домен, и двух трансмембранных β -субъединиц с эндогенным тирозинкиназным доменом. Связывание рецептора с молекулой инсулина приводит к автофосфорилированию рецептора благодаря наличию в нем тирозинкиназного каталитического домена. Пониженная чувствительность к инсулину часто наблюдается у больных СПКЯ. Так, в клетках скелетной мускулатуры и адипоцитах женщин с СПКЯ были обнаружены сигнальные дефекты INSR [4]. При анализе генетического сцепления был выявлен D19S884, микростеллитный маркер на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2), расположенный близко к гену INSR. Значительная роль мутации аллеля rs1799817 гена INSR, расположенного в экзоне 17, частично отвечающего за тирозинкиназный домен INSR в развитии СПКЯ, была выявлена у кавказских [5], китайских [6], индийских [7] и корейских женщин [8]; примечательно, что все пациентки с выявленным полиморфным генотипом (CT+TT) обладали пониженной массой тела.

Белковые субстраты инсулинового рецептора. В отличие от других рецепторных тирозинкиназ, инсулиновый сигнальный каскад имеет дополнительные медиаторы – белковые субстраты инсулинового рецептора (IRS). IRS активируются тирозиновым фосфорилированием, после чего они связываются нековалентно с ферментом фосфоинозитид-3-киназой (PI3K). После стимулирования инсулином активность PI3K в клетках скелетной мускулатуры у больных СПКЯ снижалась, однако в фибробластах пациенток изменений не было обнаружено [9]. С другой стороны, тека-клетки, выделенные из яичников женщин с СПКЯ, экспрессируют повышенное количество IRS-1 и IRS-2 и пониженный уровень IRS-4, в то время, как в гранулезных клетках никаких изменений в экспрессии IRS-1, IRS-2, IRS-3 не выявлено [10]. Данные результаты могут служить объяснением повышения чувствительности тканей яичников к инсулину с ростом пролиферации тека-клеток и последующим гиперандрогенизмом, наблюдаемым у пациенток. Были проведены исследования роли полиморфизма генов IRS-1 (Gly972Arg) и IRS-2 (Gly1057Asp). Полиморфизм Gly972Arg уменьшает степень фосфорилирования IRS-1 и стимулирует его ингибирующее действие на тирозинкиназу (INSR-киназа), тем самым снижая скорость сигнального пути действия инсулина. Данный вид полиморфизма в ассоциации с СПКЯ был обнаружен в исследованиях с участием пациенток из Италии [11], Греции [12], Японии [13] и Турции [14]. С другой стороны, связи СПКЯ с полиморфизмом гена IRS-2 не было выявлено, однако была доказана значительная роль Gly1057Asp в развитии дисметаболизма глюкозы у этих больных [15].

ENPP1. Эктонуклеотид пирофосфатаза/фосфоидиэстераза (ENPP1) – это мембранный гликопротеин, связывающийся с инсулиновым рецептором. Связывание с INSR вызывает конформационные изменения в рецепторе, ведущие к снижению его тирозинкиназной активности и аутофосфорилированию рецептора

и способствующие ингибированию сигнального пути действия инсулина. В ходе исследования экспрессии генов в жировых клетках ткани сальника, выделенного у женщин СПКЯ, была выявлена повышенная активность ENPP1, что доказывало роль ENPP1 в развитии инсулинорезистентности [16]. Однонуклеотидный полиморфизм экзона 4 (маркер rs1044498 гена ENPP1) является причиной замены аминокислоты лизина на глутамин (K121Q). Q-вариант более тесно связывается с INSR, чем K-вариант, и уменьшает степень аутофосфорилирования INSR. Так, в результате исследования финских женщин была подтверждена роль данного вида полиморфизма в предрасположенности к СПКЯ [17].

Кальпаин-10. Кальпаин-10 – это кальций-зависимая сериновая протеаза, которая участвует в межклеточном взаимодействии, секреции и регуляции активности инсулина и дифференцировке преадипоцитов в адипоциты. Ингибирование кальпаина связано с повышением продукции инсулина в панкреатических островках, но со снижением захвата глюкозы в миоцитах и адипоцитах и уменьшением интенсивности синтеза гликогена мышц. Ген, кодирующий кальпаин-10, может быть ответствен за развитие сахарного диабета 2-го типа, так как выявлено, что его позиционное клонирование связано с повышением уровня свободных жирных кислот в крови и развитием инсулинорезистентности [18]. Тем не менее роль полиморфных вариантов гена кальпаина-10 (UCSNP-44, -56, -43, -19 и -63) в патогенезе СПКЯ различна. Так, риск развития СПКЯ повышен в два раза у женщин с CAPN10 112/121 гаплотипом. Также обнаружено, что UCSNP-44 играет немаловажную роль в развитии гиперандрогемии и гиперинсулинемии [19], а UCSNP-43 является одним из факторов развития СПКЯ и метаболического синдрома [20]. Второй метаанализ выявил, что гомозиготность по UCSNP-63 и вставка аллеля в UCSNP-19 служат протективными факторами в патогенезе СПКЯ, в то время как гетерозиготность по UCSNP-63 и делеция аллеля UCSNP-19 предрасполагают к развитию СПКЯ [21].

γ-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARγ). γ-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARγ) – это важный ядерный фактор транскрипции, участвующий в процессе регуляции углеводного и липидного метаболизма, а также овариального стероидогенеза. PPARγ влияет на адипогенез и повышает чувствительность тканей к инсулину. Один из видов полиморфизма в гене PPARγ – это замена пролина на аланин в 12-м кодоне экзона В. В результате метаанализа было обнаружено, что аллели, несущие аланин, снижают вероятность развития СПКЯ и сахарного диабета в популяциях европейских женщин, уменьшая скорость трансактивации PPARγ и улучшая чувствительность к инсулину [22]. В частности, женщины с генотипом Pro12Ala менее предрасположены к развитию инсулинорезистентности и СПКЯ, так как у них наблюдается повышение чувствительности к инсулину и увеличение эффективности метаболизма глюкозы [23].

Выводы

Таким образом, изучение генетических основ развития инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ и внедрение в практику скрининговых методов оценки предрасположенности к сахарному диабету может способствовать у них снижению темпов развития нарушений углеводного обмена на начальных стадиях при условии проведения адекватной терапии, а также более точному прогнозированию течения заболевания.

Литература/References

1. *Waterworth, D.M.* Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome / D.M. Waterworth, S.T. Bennett, N. Ghahani et al. // *The Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – № 9057. – P. 986–990.
2. *Vanková, M.* Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome / M. Vanková, J. Vrbíková, M. Hill et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 967. – P. 558–565.
3. *Song, L.Y.* Lack of association of INS VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / L.Y. Song, J.R. Luo, Q.L. Peng et al. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2014. – Vol. 31. – № 6. – P. 675–681.
4. *Urbanek, M.* Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin / M. Urbanek, R.S. Legro, D.A. Driscoll et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – Vol. 96. – № 15. – P. 8573–8578.
5. *Siegel, S.* A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome / S. Siegel, W. Futterweit, T.F. Davies et al. // *Fertility and Sterility*. – 2002. – Vol. 78. – № 6. – P. 1240–1243.
6. *Chen, Z.J.* Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome / Z.J. Chen, Y. Shi, Y. Zhao et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 39. – № 9. – P. 582–585.
7. *Kashima, K.* Polycystic ovary syndrome: association of a C/T single nucleotide polymorphism at tyrosine kinase domain of insulin receptor gene with pathogenesis among lean Japanese women / K. Kashima, T. Yahata, K. Fujita, K. Tanaka // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 2013. – Vol. 58. – № 11–12. – P. 491–496.
8. *Lee, E.J.* Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population / E.J. Lee, K. Yoo, S. Kim et al. // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 86. – № 2. – P. 380–384.
9. *Dunaif, A.* Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS) / A. Dunaif, X. Wu, A. Lee, E. Diamanti-Kandarakis // *The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol. 281. – № 2. – P. E392–E399.
10. *Yen, H.W.* Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries / H.W. Yen, A.J. Jakimiuk, I. Munir, D.A. Magoffin // *Molecular Human Reproduction*. – 2004. – Vol. 10. – № 7. – P. 473–479.
11. *Pappalardo, M.A.* Very high frequency of the polymorphism for the insulin receptor substrate 1 (IRS-1) at codon 972 (Glycine972Arginine) in Southern Italian women with polycystic ovary syndrome / M.A. Pappalardo, G.T. Russo, A. Pedone et al. // *Hormone and Metabolic Research*. – 2010. – Vol. 42. – № 8. – P. 575–584.
12. *Christopoulos, P.* Study of association of IRS-1 and IRS-2 genes polymorphisms with clinical and metabolic

features in women with polycystic ovary syndrome. Is there an impact? / P. Christopoulos, G. Mastorakos, M. Gazouli et al. // *Gynecological Endocrinology*. – 2010. – Vol. 26. – № 9. – P. 698–703.

13. *Baba, T.* Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene IRS-1 but not ENPP1 in a Japanese population / T. Baba, T. Endo, F. Sata et al. // *Life Sciences*. – 2007. – Vol. 81. – № 10. – P. 850–854.

14. *Dilek, S.* Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome / S. Dilek, D. Ertunc, E.C. Tok et al. // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 84. – № 2. – P. 407–412.

15. *Ehrmann, D.A.* Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome / D.A. Ehrmann, X. Tang, I. Yoshiuchi et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol. 87. – № 9. – P. 4297–4300.

16. *Corton, M.* Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome / M. Corton, J.I. Botella-Carretero, A. Benguria et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92. – № 1. – P. 328–337.

17. *Heinonen, S.* The 121Q allele of the plasma cell membrane glycoprotein 1 gene predisposes to polycystic ovary syndrome / S. Heinonen, S. Korhonen, S. Helisalmi et al. // *Fertility and Sterility*. – 2004. – Vol. 82. – № 3. – P. 743–745.

18. *Suzuki, K.* Structure, Activation, and Biology of Calpain / K. Suzuki, S. Hata, Y. Kawabata, H. Sorimachi // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (suppl. 1). – P. S12–S18.

19. *Yilmaz, M.* Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have been an influence on clinical and

metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, E. Yurtcu, H. Demirci et al. // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2009. – Vol. 32. – № 1. – P. 13–17.

20. *Wiltgen, D.* CAPN10 UCSNP-43, UCSNP-19 and UCSNP-63 polymorphisms and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome / D. Wiltgen, L. Furtado, M.B.F. Kohek, P.M. Spritzer // *Gynecological Endocrinology*. – 2007. – Vol. 23. – № 3. – P. 173–178.

21. *Huang, M.* Four polymorphisms of the CAPN 10 gene and their relationship to polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis / M. Huang, J. Xiao, X. Zhao et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2012. – Vol. 76. – № 3. – P. 431–438.

22. *Zhang, H.* Association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene and the polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of case-control studies / H. Zhang, Y. Bi, C. Hu et al. // *Gene*. – 2012. – Vol. 503. – № 1. – P. 12–17.

23. *Mukherjee, S.* Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome / S. Mukherjee, N. Shaikh, S. Khavale et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160. – № 5. – P. 855–862.

Кочегурова Елена Михайловна (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и основ формирования здоровья ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-910-640-95-71; e-mail: lenkornusho@mail.ru.

УДК 613.84:663.97/98

С.Н. Бельдиев, Г.Ю. Труфанова, И.В. Медведева, Д.Ю. Платонов

МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВЕЙП КАК БЕЗОПАСНЫЙ СПОСОБ КУРЕНИЯ?

*Кафедра терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России*

Статья продолжает обсуждение актуальной проблемы безопасности вейпов. Проведен критический анализ обзоров литературы, интерпретирующих заимствованные из вторичных библиографических источников недостаточно корректные утверждения.

Ключевые слова: электронная сигарета, вейп, курение, безопасность.

CAN VAPE BE USED AS A SAFE SMOKING METHOD?

S.N. Bel'diev, G. Ju. Trufanova, I.V. Medvedeva, D. Ju. Platonov

Tver State Medical University

The article continues the discussion of the current issue of vape safety. A critical analysis of literature reviews interpreting insufficiently correct statements borrowed from secondary bibliographic sources has been carried out.

Key words: electronic cigarette, vape, smoking, safety.

Введение

В 4-м выпуске Верхневолжского медицинского журнала за 2018 г. опубликован литературный обзор, посвященный весьма актуальной проблеме – куре-

нию электронных сигарет (вейпов), которое в последнее время становится все более распространенным, особенно в молодежной среде [1]. В обзоре представлен достаточно широкий перечень вредных