

15. Chernyshova, L. I., Volokha, A. P., Kostyuchenko, L. V. et. al (2013). Dyt'yacha imunolohiya. Kyiv: VSV «Medyt'syna», 720.
16. Anthony, R. M., Ravetch, J. V. (2010). A Novel Role for the IgG Fc Glycan: The Anti-inflammatory Activity of Sialylated IgG Fcs. *Journal of Clinical Immunology*, 30 (S1), 9–14. doi: 10.1007/s10875-010-9405-6
17. Badr, G., Waly, H., Eldien, H. M., Abdel-Tawab, H., Hassan, K., Alhazza, I. M., Ebaid, H., Alwasel, S. H. (2010). Blocking Type I Interferon (IFN) Signaling Impairs Antigen Responsiveness of Circulating Lymphocytes and Alters Their Homing to Lymphoid Organs: Protective Role of Type I IFN. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 26 (6), 1029–1040. doi: 10.1159/000323978
18. Mazankova, L. N., Chebotareva, T. A., Maykova, Y. D. (2008). *Sovremennyye podkhody k sovershenstvovanyyu ymmu-*

*nobyolohyeheskooy terapiyy pry vyirusnykh dyareyakh u detey. Pedyatrycheskaya farmakolohyya*, 5, 116–120.

19. Kuznyetsov, S. V., Kirsanova T. O. (2007). Imunna vidpovid' ditey, khvorykh na rotavirusnu mono- ta mikst-infektsiyu. *Infektsiyni khvoroby*, 4, 33–36.
20. Xu, J., Dennehy, P., Keyserling, H., Westerman, L. E., Wang, Y., Holman, R. C. et. al. (2005). Serum antibody responses in children with rotavirus diarrhea can serve as proxy for protection. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2 (2), 273–279. doi: 10.1128/CDLI.12.2.273-279.2005
21. Mancini, G., Carbonare, A., Harmans, J. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry*, 2 (3), 235–239. doi: 10.1016/0019-2791(65)90004-2

*Дата надходження рукопису 17.06.2015*

**Сміян-Горбунова Катерина Олександрівна**, аспірант, кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами ПП та ДІ, Сумський державний університет, вул. Троїцька, 28, м. Суми, Україна, 40022  
E-mail: md.smiyan@gmail.com

**Бинда Тетяна Парфеніївна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами ПП та ДІ, Сумський державний університет, вул. Троїцька, 28, м. Суми, Україна, 40022

**Сміян Олександр Іванович**, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами ПП та ДІ, Сумський державний університет, вул. Троїцька, 28, м. Суми, Україна, 40022

УДК 616.379 - 008.64 - 053.2 : 577.12  
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50605

## МЕТАБОЛІЧНО-ГІПОКСИЧНІ ПОРУШЕННЯ В ФОРМУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І ТИПУ У ДІТЕЙ

© В. Г. Майданник, Є. А. Бурлака

*Діабетична нефропатія – одна з причин смертності хворих на цукровий діабет (ЦД). У пацієнтів з вперше виявленим ЦД I типу зафіксоване зростання дисоціації гемоглобіну та кисню і зниження цього показника при діабетичній нефропатії. Виявлено високі рівні клітинної гіпоксії, зростання коефіцієнта окисненості ліпідів та стабільність змін їх рівнів в залежності від компенсованості ЦД*

**Ключові слова:** цукровий діабет I типу, діабетична нефропатія, метаболічні порушення, гіпоксія

**Introduction:** Diabetic nephropathy is the main cause of death of patients with diabetes mellitus (DM) and the sign of its decompensation. The main mechanisms that form a ground of pathogenesis of diabetic nephropathy are – creation of the products of incomplete glycosylation, disorders in the system of vitamin D3.

**Aim:** to study the links and levels of metabolic disorders in children with DM type 1 and at diabetic nephropathy.

**Material and methods:** 26 children 10–16 years old with DM type 1 and diabetic nephropathy were examined during the study. An affinity of hemoglobin to oxygen and oxidation of lipids was defined using the method of spectrophotometry. The levels of cellular hypoxia marker HIF-1 was defined with Western Blotting method.

**Results:** In the group of children with firstly detected DM type 1 the high level of dissociation of hemoglobin and oxygen comparing with the control group was detected. In the group of children with developed diabetic nephropathy the level of marker was considerably lower than in the control group and patients with DM type 1. The high level of intracellular hypoxia was fixed in all patients comparing with the control. HIF-1 level was considerably higher in patients with nephropathy than in the group with DM type 1. It was detected an increase of lipids oxidation coefficient depending on the level of compensation of DM type 1.

**Discussion:** We have studied the node indicators of base metabolic and hypoxic disorders in patients with DM type 1 and patients with diabetic nephropathy. The further study of markers and its interdependence in the network of disorders caused by the deficiency of vitamin D3 and disorders in system of apoptosis control especially in aspect of diabetic nephropathy progressing is a promising direction of prophylaxis schemes creation and diabetic nephropathy treatment

**Keywords:** diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, metabolic disorders, hypoxia

## 1. Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є групою розладів обміну речовин, що характеризується хронічною гіперглікемією в результаті дефіциту інсуліну, резистентністю до інсуліну, або їх поєднанням. За останніми даними близько 140 млн осіб по всьому світу хворіють на цукровий діабет. Основним біохімічним розладом при цукровому діабеті є гіперглікемія, що спричинює токсичну дію внутрішньоклітинно активуючи ряд ферментативних реакцій, апоптоз, запалення, оксидативний стрес. Всі ці порушення ініціюють активізацію цитокінів і факторів росту, які приймають активну участь у виникненні та розвитку пошкоджень органів-мішеней при цукровому діабеті [1–3].

Моніторинг рівня глюкози крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, є критично важливим моментом терапії. Глюкоза, присутня у крові у надлишковій концентрації, може зв'язуватись ферментативно з білками, зокрема з гемоглобіном в процесі глікозування. Рівень формування глікозильованого гемоглобіну залежить від концентрації глюкози в навколишньому мікрооточенні. Люди з високим рівнем глюкози в крові мають вищий рівень глікованого гемоглобіну. Неферментативне глікозування, що відбувається в результаті спонтанної взаємодії між глюкозою та аміногрупами білків, призводять до утворення продуктів неповного глікозування (ПНГ), що є високотоксичними [2].

На даний час стан вторинних метаболічних порушень, що виникають в результаті токсичного персистентного впливу глюкози та призводять до пошкоджень органів мішеней і формування діабетичної нефропатії є недостатньо вивченими.

## 2. Обґрунтування дослідження

Цукровий діабет є основною причиною термінальної стадії хронічного захворювання нирок (ХЗН), так як діабетична нефропатія розвивається в 30 до 40 % хворих. Діабетична нефропатія не розвивається при відсутності гіперглікемії. На даний час вивчаються кілька ланок пошкодження нирок при діабетичній нефропатії. Відомо, що гіперглікемія індукує пошкодження нирок безпосередньо або через гемодинамічні порушення [4]. Це викликає активацію протеїнази С, утворення продуктів неповного глікозування, активацію запалення. Паралельно відбуваються гемодинамічні зміни, такі як клубочкова гіперфільтрація, виникнення альбумінурії. Дані порушення сприяють стимуляції ниркових клітин до продукування профіброзних факторів, зокрема TGF- $\beta$ 1. Це активує фактор росту GLUT-1, який посилює внутрішньоклітинний транспорт глюкози [5]. TGF- $\beta$ 1 активує позаклітинне відкладення матрикса (колаген типів I, IV, V, VI і; фибронектин, ламінін та ін.) в структурі клубочка, тим самим викликаючи розширення мезангіального простору, потовщення клубочкової базальної мембрани [6].

Також відомо, що при діабетичній нефропатії відбувається активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС). *In vitro* показано, що Ангіотензин II збільшує продукцію компонентів зовнішньо

клітинного матрикса мезангіальними клітинами, насамперед, шляхом стимуляції TGF- $\beta$ 1 [7, 8].

Результатом персистентної гіперглікемії є утворення високих рівнів продуктів неповного глікозування. Ці метаболіти глюкози активують утворення TGF- $\beta$ 1 клітинами клубочка, що індукує гломерулосклероз і тубуло-інтерстиційні пошкодження. Forbes та ін. [9] показали, що призначення специфічних інгібіторів продуктів глікозування щурам з індукованим цукровим діабетом знижує індекс гломерулосклероза, в тубуло-інтерстиціальному сегменті, сприяє зниженню рівня альбумінурії.

Останні роки певна увага приділяється дослідженню стану системи вітамін D3 при цукровому діабеті I типу. Виявлено його у когорті дорослих хворих на ЦД I типу. Дефіцит вітаміну D3 пов'язують з високим ризиком мікросудинних і макросудинних ускладнень діабету [10]. Однак дослідження стану системи вітаміну D3 не досліджено у дітей хворих на цукровий діабет I типу. Незрозумілим залишаються патофізіологічні аспекти виникнення його дефіциту, фактори, що сприяють його недостатності. Проведене нами дослідження по вивченню базисних патогенетичних розладів при діабетичній нефропатії (показники гіпоксії, загальнометаболічних порушень) у дітей є етапом, що передують дослідженню системи вітамін D3 у дітей з діабетичною нефропатією, що може стати поштовхом для розробки нових підходів до попередження пошкодження нирок при діабетичній нефропатії.

## 3. Мета дослідження

Дослідити ланки та рівні метаболічних порушень у дітей з ЦД I типу та при діабетичній нефропатії.

## 4. Матеріалі методи

Проведено обстеження 27 пацієнтів дітей хворих на цукровий діабет I типу (віком від 10 до 16 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні ендокринології ДКЛ № 6 м. Києва в 2015 р. Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо), включав визначення в крові хворих рівня окиснених та неокиснених ліпідів, спектральний аналіз форм гемоглобіну. Групу контролю склали 18 здорових дітей.

Спорідненість гемоглобіну до кисню та коефіцієнт окиснення ліпідів визначали спектрофотометричним методом [11]. Гемоліз еритроцитів проводили шляхом замороження зразків крові. Електронні спектри гемоглобіну реєстрували за допомогою спектрофотометра T70 UV/VIS (PG Instruments Limited, UK).

Визначення гіпоксиних пошкоджень (HIF-1 $\alpha$ ) в плазмі проводили з використанням методу Western-Blotting. Для підготовки зразків плазму крові розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7.4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5 % деоксихлорат натрію, 1,5 % NP-40, 1 мМ фенілметилсульфоні-

ла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Proteasocktailinhibitor, RocheDiagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad proteinassay, США).

Електрофорез зразків проводили в 12,5 % поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран в 5 % знежиреному молоці на TBS-T (136 мМNaCl, 10 мМTris, 0,05 % Tween 20). Інкубацію з первинним антитілами (mouseanti-HIF-1 alfaCellSignaling) у співвідношенні 1:500 – 1:1000 проводили протягом 12 годин при температурі 4 °С. В якості вторинних антитіл використовували Anti-rabbitta Anti-mousehorsredishperoxidaseAb (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків з використанням хеїлюмінісцентного субстрату ECL (GE Healthcare). Для контролю об'єму зразків, нанесених в гель при електрофорезі, використано β-актин.

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney test). Результати представлено як Mean±SEM, статистично достовірним вважався рівень P<0,05.

**5. Результати дослідження**

Залежно від загальноклінічних даних, усі пацієнти були розділені на групи (табл. 1).

Клінічна характеристика обстежених дітей

Параметр	ЦД I тип, вперше виявлений	ЦД I тип, діабетична нефропатія	Контроль
Вік	13±5 (11–16)	12±4 (12–16)	12±5 (11–17)
Хлопчики/дівчатка	7/6	7/7	10/8
Маса тіла	55±2 (49–60)	52±4 (28–61)	61±4 (35–71)
Зріст	161±6 (157–171)	163±4 (155–174)	163±5 (159–171)
Креатинін плазми, мкмоль/л	38±4 (36–43)	61±5 (43–61)	39±4 (36–41)
Добова протеїнурія, мг/доба	Відсутня	290±20 (210–310)	відсутня
Глікозильований гемоглобін, %	4,5±0,8 (4,0–5,8)	14±4 (9–16)	4,09±0,9 (4,1–5,4)
Систолічний АТ, мм рт.ст.	110±4 (100–120)	120±20 (115–140)	112±6 (100–118)
Діастолічний АТ, Мм рт.ст.	86±3(68–88)	100±10 (92–110)	88±4 (70–86)

У всіх обстежених дітей було вивчено рівні спорідненості гемоглобіну з киснем за рівнем поглинання в межах смуги Сорє. У дітей з основної групи показник становив 3,05±0,23. У групі дітей з вперше виявленим ЦД I зафіксоване зростання показника в порівнянні з групою контролю – 3,61±0,25 % (p<0,05). У дітей з групи

з ЦД I та діабетичною нефропатією показник становив 1,76±0,27 % (p<0,01) відносно групи контролю (рис. 1).

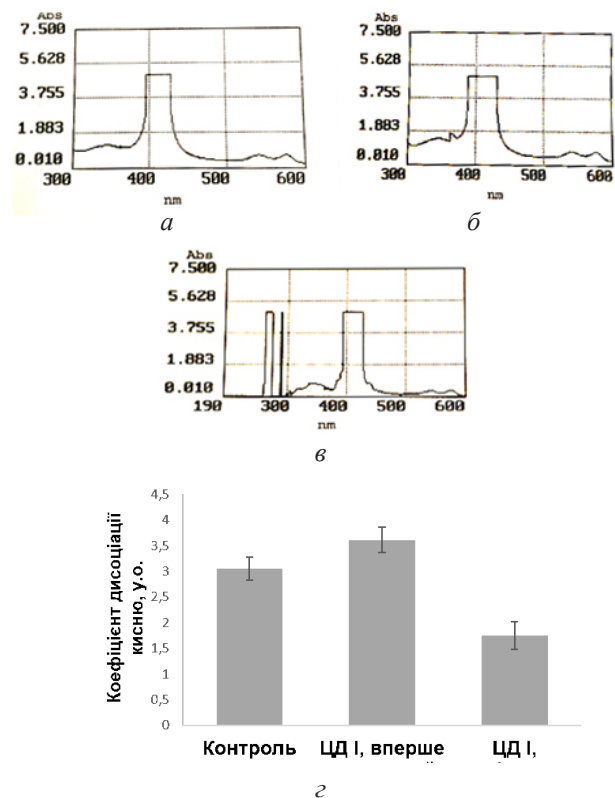


Рис. 1. Показники зміни електронної структури порфіринового кільця гемоглобіну дітей: а – група контролю; б – ЦД I, вперше виявлений; в – ЦД I, діабетична нефропатія; з – показники обстежених

Таблиця 1

Дослідження рівня клітинної гіпоксії при діабетичній нефропатії проведено шляхом визначення показника HIF-1α в плазмі крові. Виявлено високі рівні HIF-1α у дітей з діабетичною нефропатією як і у дітей з ЦД I у порівнянні з групою контролю. Показник у групі з діабетичною нефропатією перевищував показник групи з ЦД I – 130,04±3,75 % проти 118,44±1,76 % (p<0,01). Показник групи контролю прийнятий за 100 % (рис. 2).

У всіх обстежених дітей хворих на ЦД I було досліджено рівні в плазмі крові показника окисненості ліпідів за рівнем коефіцієнта співвідношення фракцій неокиснені/окиснені ліпідів. У дітей з основної групи показник становив 1,25±0,03. У групі дітей з вперше виявленим ЦД I – 1,01±0,05 % (p<0,05). У дітей з групи з ЦД I та діабетичною нефропатією – 0,76±0,07 % (p<0,01) відносно групи контролю (рис. 3).

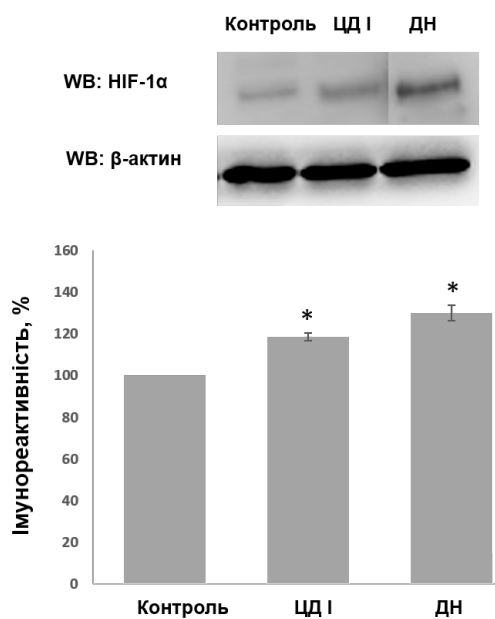


Рис. 2. Рівні HIF-1α в плазмі крові хворих на діабетичну нефропатію і ЦД I: А – рівні HIF-1α; Б – імунореактивність HIF-1α; \*p<0,05. WB – Western Blotting, ДН – діабетична нефропатія

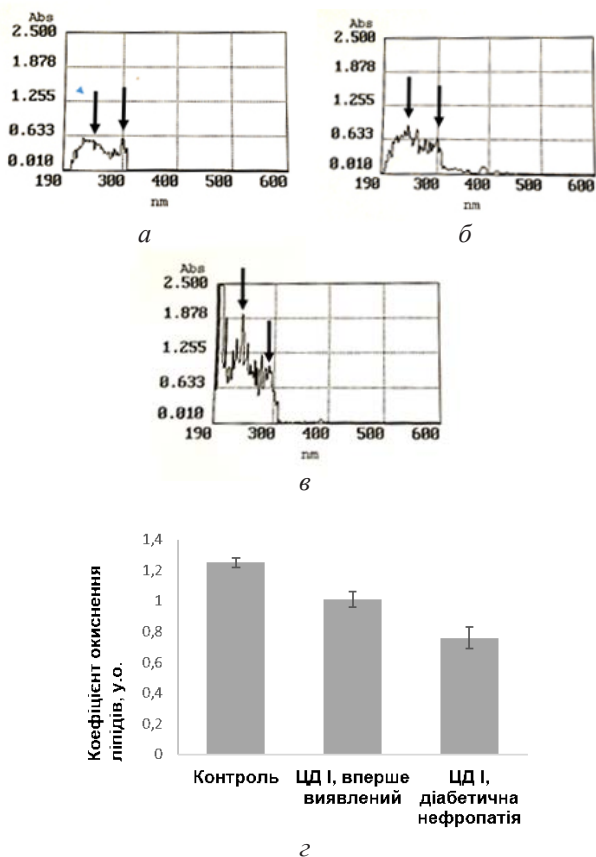


Рис. 3. Коефіцієнт окисненні ліпідів у дітей: а – група контролю; б – ЦД I, вперше виявлений; в – ЦД I, діабетична нефропатія; з – показники обстежених груп

### 6. Обговорення результатів

Поглинання світла метало- та хромопротеїнами, зокрема гемоглобіном, у видимій ділянці спектра

визначається простетичними групами. На межі між видимою і ультрафіолетовою ділянками спектра усі порфірини характеризуються інтенсивною смугою поглинання з максимумом у межах 400–418 нм – смуга Соре. Вона характеризує зміни електронної структури порфіринового кільця. За змінами положення та інтенсивності поглинання цієї смуги можна судити про конформаційні зміни у молекулі гемоглобіну на рівні гему. В умовах гіперглікемії, що має місце за умов цукрового діабету [11], гемоглобін зазнає глікозилювання, і, як наслідок, змінюється його спорідненість до кисню та порушується кисень-транспортна функція.

Гемоглобін представлений гетерогенною родиною білків, що містять простетичну групу та протопорфірин IX (гем). Крім транспорту кисню, гемоглобін виконує цілу низку важливих функцій: зв'язування оксиду азоту і сульфідів, взаємодію з активними формами кисню та нітрогену, сенсорні функції та інші. У результаті гіперглікемії при ЦД відбувається наростання утворення трансформованих форм оксигемоглобіну і оксиміоглобіну (метформигемопротейнів), пошкодження порфіринового кільця з подальшою деградацією гему. Деградація гему здійснюється у дві стадії та включає окиснення заліза гему і нітрування залишків тирозину в апоферменті. Нітрування гемоглобіну призводить до зміни конформації білка, в результаті якої гем виходить із гідрофобної кишені, й, отже, підвищується ймовірність його вивільнення і руйнування [12]. Гемоглобін – перший білок, для якого було показано можливість неферментативного глікозилювання. Вміст у крові глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) є маркером порушень вуглеводного обміну та показником компенсованості гемоглобіну [13]. У всіх обстежених нами пацієнтів зі сформованою діабетичною нефропатією виявлено значно вищі рівні HbA1 у порівнянні з вперше виявленим ЦД I типу.

Сайтами глікозилювання гемоглобіну є аміногрупи N-кінцевої амінокислоти валіну обох β-ланцюгів, а також ε-аміногрупи деяких залишків лізину α- і β-ланцюгів глобіну [14, 15]. Присутність молекули глюкози на N-кінцях β-ланцюгів глобіну робить неможливою взаємодію HbA1c з 2,3-дифосфогліцератом що було виявлено нами у групі хворих на ЦД I зі сформованою нефропатією. Спектри поглинання молекул зі спряженими подвійними зв'язками визначаються усією системою спряжених зв'язків [16]. Зміни у системі спряжених зв'язків порфірину, які призводять до зміни симетрії електронної густини порфіринового ядра, можуть супроводжуватися зміною електронної густини молекули в цілому, розподілу електронних енергетичних рівнів і, як наслідок, зміною спектрів поглинання. Інтенсивність смуги Соре обумовлена електронною структурою гему [11, 16]. Структурні особливості гемоглобіну визначаються структурою молекули в цілому: структурою гему, глобінового компонента, природою зв'язку гему з глобіном. Важливу роль у цьому зв'язку відіграє залізо гему, карбоксильні групи. На зміну електронної густини гему може суттєво впливати його мікрооточення. Така багатофакторність у зміні спектральних характеристик гемоглобіну



є відображенням змін як у гемі, так і у глобіні. Все вищепераховане, може бути причиною виявленого нами характеру змін спорідненості гемоглобіну до кисню у групі пацієнтів з вперше виявленим ЦД та змін при діабетичній нефропатії.

Продукти глікозування при ЦД, в тому числі глікозильований гемоглобін, формуються в ході неферментативних реакцій глюкози та інших продуктів глікозування за участю окиснених жирних кислот. Дані процеси активно відбуваються в артеріальних ендотеліальних клітинах та інших епітеліальних клітинах, в тому числі в нирках [17]. Нами виявлено високий коефіцієнт окисненості ліпідів при діабетичній нефропатії, що є передумовою для пошкодження судин, в тому числі, мікроциркуляторного русла (нирки).

In vitro показано, що гіперглікемія та протейнурія, що мають сумісний пошкоджуючий вплив на клітини нирок при діабетичній нефропатії, можуть викликати апоптоз тубулярних клітин, який пов'язаний з активацією Fas-FADD-каспаз 8 шляху. Антиапоптотичний фактор Bcl-2 може зв'язуватися з Вах, попереджуючи його активацію. Надекспресія Bcl-2 в подоцитах забезпечувати захисний вплив на клубочки при діабетичній нефропатії [18]. In vitro показано, що захисний антиапоптотичний ефект 1,25-дигідроксिवітаміну Д3 (1,25-(OH) 2D3) при апоптозі клітин нирок пов'язаний з регулюючим впливом на Smad, FADD, Вах Bcl-2 [19].

Крім того, ЦД І типу пов'язаний з активацією факторів розвитку запалення, що, як відомо, супроводжується зростанням внутрішньоклітинної гіпоксії, високі рівні якої при ЦД І типу та діабетичній нефропатії, були виявлені нами в даному дослідженні [20]. Відомо, що 1,25 (OH) 2D3 є потужним регулятором про-запальних процесів. 1,25 (OH) 2D3 (VD3). Вітамін Д3 і його аналоги також пригнічують секрецію IL-2 – ключового цитокіна in vitro [18, 21].

Таким чином, дослідження вторинних індукованих метаболічними розладами та гіпоксією пошкоджень, при ЦД І типу та діабетичній нефропатії, зокрема тих, що пов'язані з порушеннями в системі вітамін Д3 та системі контролю апоптозу, та пошук терапевтичних шляхів до їх попередження та лікування, є перспективним напрямком сучасної нефрології.

## 7. Висновки

Отримані результати дають можливість сформулювати наступні висновки:

1. Встановлено, що в організмі дітей з вперше виявленим ЦД І типу присутні виражені метаболічні порушення – високий коефіцієнт окисненості ліпідів, що стабільно зростає при сформованій діабетичній нефропатії; зростання коефіцієнта дисоціації Hb та кисню, що є свідчення присутності пошкоджень глобіна та є первинними до утворення HbA1c.

2. У дітей з діабетичною нефропатією виявлено зростання показника спорідненості Hb до кисню, що є результатом зростання рівня HbA1c та створює пато-

генетичний фон для розвитку наступних каскадів реакцій в патогенезі діабетичного захворювання нирок.

3. Загально метаболічні порушення при діабетичній нефропатії – зниження окисненості ліпідів та зростання коефіцієнта спорідненості Hb до кисню супроводжувались високим рівнем внутрішньоклітинної гіпоксії.

4. Подальші дослідження в напрямку вивчення порушеннями в системі вітамін Д3 та системі контролю апоптозу при діабетичній нефропатії у дітей є вкрай важливими з метою розробки лікувальних підходів до їх корекції.

## Література

1. Rojas, A. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes [Text] / A. Rojas, M. A. Morales // Life Sciences. – 2004. – Vol. 76, Issue 7. – P. 715–730. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.011

2. American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes [Electronic resource]. – The journal of clinical and applied research and education. – 2015. – Vol. 38. – Available at: <http://diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS%20OF%20MEDICAL%20CARE%20IN%20DIABETES%202015.pdf>

3. Vinod, P. B. Pathophysiology of diabetic nephropathy [Text] / P. B. Vinod // Clinical Queries: Nephrology. – 2012. – Vol. 1, Issue 2. – P. 121–126. doi: 10.1016/S2211-9477(12)70005-5

4. Heilig, C. W. GLUT1 regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy [Text] / C.W. Heilig, D. K. Deb, A. Abdul, H. Riaz, L. R. James, J. Salameh, N. S. Nahman // American Journal of Nephrology. – 2013. – Vol. 38, Issue 1. – P. 39–49. doi: 10.1159/000351989

5. Ziyadeh, F. N. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice [Text] / F. N. Ziyadeh, B. B. Hoffman, D. C. Han, M. C. Iglesias-de la Cruz, S. W. Hong, M. Isono et. al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 97, Issue 14. – P. 8015–8020. doi: 10.1073/pnas.120055097

6. Wolf, G. Cellular and Molecular Mechanisms of Proteinuria in Diabetic Nephropathy [Text] / G. Wolf, F. N. Ziyadeh // NephronPhysiol. – 2007. – Vol. 106, Issue 2. – P. 26–31. doi: 10.1159/000101797

7. Haddadj, S. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations [Text] / S. Haddadj, L. Tarnow, C. Forsblom, G. Kazeem, M. Marre, P.-H. Groop et. al // Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – Vol. 18, Issue 4. – P. 1284–1291. doi: 10.1681/asn.2006101102

8. Atkins, R. C. Diabetic kidney disease: Act now or pay later [Text] / R. S. Atkins, P. Zimmet // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – Vol. 4, Issue 1. – P. 3–6. doi: 10.1016/j.jash.2009.12.001

9. Forbes, J. M. The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes [Text] / J. M. Forbes // The FASEB Journal. – 2003. – Vol. 29, Issue 6. doi: 10.1096/fj.02-1102fje

10. Chowdhury, R. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies [Text] / R. Chowdhury, S. Kunutsor, A. Vitezova, C. Oliver-Williams, S. Chowdhury, J. C. Kieft-de-Jong et. al // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 348, Issue apr01 2. – P. g1903–g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903

11. Иванов, Ю. Г. Модификация спектрофотометрического метода определения кислородно диссоциационных кривых гемоглобина [Текст] / Ю. Г. Иванов // *Бюл. Экспериментальной биологии и медицины*. – 1975. – Т. 79, № 11. – С. 122–123.

12. Pacher, P. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease [Text] / P. Pacher, S. J. Beckman, L. Liaudet // *Physiological Reviews*. – 2007. – Vol. 87, Issue 1. – P. 315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006

13. Hayashi, A. An enzymatic reduction system for metmyoglobin and methemoglobin, and its application to functional studies of oxygen carriers [Text] / A. Hayashi, T. Suzuki, M. Shin // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure*. – 1973. – Vol. 310, Issue 2. – P. 309–316. doi: 10.1016/0005-2795(73)90110-4

14. Shapiro, R. Sites of non-enzymatic glycosylation of human haemoglobin [Text] / R. Shapiro, M. J. McManus, C. Zalut, H. F. Bunn // *J. Brit. Chem.* – 1980. – Vol. 255, Issue 7. – P. 3120–3127.

15. Inoguchi, T. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells [Text] / T. Inoguchi, P. Li, F. Umeda, H. Y. Yu, M. Kakimoto, M. Imamura, et. al // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49, Issue 11. – P. 1939–1945. doi: 10.2337/diabetes.49.11.1939

16. Артюхов, В. Г. Гемопротеиды: закон о мерности фотохимических превращений в условиях различного микроокружения [Текст] / В. Г. Артюхов. – Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1995. – 280 с.

17. Alinejad-Mofrad, S. Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: a randomized controlled-trial [Text] / S. Alinejad-Mofrad, M. Foadoddini, S. A. Saadatjoo, M. Shayesteh // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2015. – Vol. 14, Issue 1. – P. 2–7. doi: 10.1186/s40200-015-0137-2

18. Reidy, K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease [Text] / K. Reidy, H. M. Kang, T. Hostetter, K. Susztak // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124, Issue 6. – P. 2333–2340. doi: 10.1172/jci72271

19. Holick, M. F. Medical progress: Vitamin D deficiency [Text] / M. F. Holick // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, Issue 3. – P. 266–281. doi: 10.1056/nejmra070553

20. Goldin, A. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury [Text] / A. Goldin, J. A. Beckman, A. M. Schmidt, M. A. Creager // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, Issue 6. – P. 597–605. doi: 10.1161/circulationaha.106.621854

21. Oh, J. 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / J. Oh, S. Weng, S. K. Felton, S. Bhandare, A. Riek, B. Butler, B. et. al // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, Issue 8. – P. 687–698. doi: 10.1161/circulationaha.109.856070

## References

1. Rojas, A., Morales, M. A. (2004). Advanced glycation and endothelial functions: A link towards vascular complications in diabetes. *Life Sciences*, 76 (7), 715–730. doi: 10.1016/j.lfs.2004.09.011

2. American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes (2015). The journal of clinical and applied research and education, 38, 1. Available at: <http://diabetes.tei-the.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS%20OF%20MEDICAL%20CARE%20IN%20DIABETES%202015.pdf>

3. Vinod, P. B. (2012). Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology*, 1 (2), 121–126. doi: 10.1016/s2211-9477(12)70005-5

4. Heilig, C. W., Deb, D. K., Abdul, A., Riaz, H., James, L. R., Salameh, J., Nahman, N. S. (2013). GLUT1 Regulation of the Pro-Sclerotic Mediators of Diabetic Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, 38 (1), 39–49. doi: 10.1159/000351989

5. Ziyadeh, F. N., Hoffman, B. B., Han, D. C., Iglesias-de la Cruz, M. C., Hong, S. W., Isono, M. et. al. (2000). Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97 (14), 8015–8020. doi: 10.1073/pnas.120055097

6. Wolf, G. Wolf, G., Ziyadeh, F. N. (2007). Cellular and Molecular Mechanisms of Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Nephron Physiology*, 106 (2), p26–p31. doi: 10.1159/000101797

7. Hadjadj, S., Tarnow, L., Forsblom, C., Kazeem, G., Marre, M., Groop et. al (2007). Association between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms and Diabetic Nephropathy: Case-Control, Haplotype, and Family-Based Study in Three European Populations. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (4), 1284–1291. doi: 10.1681/asn.2006101102

8. Atkins, R. C., Zimmet, P. (2010). Diabetic kidney disease: act now or pay later. *Journal of the American Society of Hypertension*, 4 (1), 3–6. doi: 10.1016/j.jash.2009.12.001

9. Forbes, J. M. (2003). The breakdown of pre-existing advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. *The FASEB Journal*, 29 (6). doi: 10.1096/fj.02-1102fje

10. Chowdhury, R., Kunutsor, S., Vitezova, A., Oliver-Williams, C., Chowdhury, S., Kieft-de-Jong, J. C. et. al (2014). Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *British Medical Journal*, 348 (apr01 2), g1903–g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903

11. Ivanov, Yu. G. (1975). Modifikatsiya spektrofotometriчeskogo metoda opredeleniya kislorodnodissotsiatsionnykh krivykh gemoglobina. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 79 (11), 122–123.

12. Pacher, P., Beckman, J. S., Liaudet, L. (2007). Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 87 (1), 315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006

13. Hayashi, A., Suzuki, T., Shin, M. (1973). An enzymic reduction system for metmyoglobin and methemoglobin, and its application to functional studies of oxygen carriers. *Biochimica*

et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure, 310 (2), 309–316. doi: 10.1016/0005-2795(73)90110-4

14. Shapiro, R., McManus, M. J., Zalut, C., Bunn, H. F. (1980). Sites of non-enzymatic glycosylation of human haemoglobin. *J. Brit. Chem.*, 255 (7), 3120–3127.

15. Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H. Y., Kakimoto, M., Imamura, M. et. al (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 49 (11), 1939–1945. doi: 10.2337/diabetes.49.11.1939

16. Artyukhov, V. G. (1995). Gemoproteidy: zakonomenosti fotokhimicheskikh prevrashcheniy v usloviyakh razlichnogo mikrokruzheniya. Voronezh: Izdatelstvo Voronezhskogo universitetata, 280.

17. Alinejad-Mofrad, S., Foadoddini, M., Saadatjoo, S. A., Shayesteh, M. (2015). Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: a randomized con-

trolled-trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14 (1), 2–7. doi: 10.1186/s40200-015-0137-2

18. Reidy, K., Kang, H. M., Hostetter, T., Susztak, K. (2014). Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*, 124 (6), 2333–2340. doi: 10.1172/jci72271

19. Holick, M. F. (2007). Medical progress: Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357 (3), 266–281. doi: 10.1056/nejmra070553

20. Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., Creager, M. A. (2006). Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*, 114 (6), 597–605. doi: 10.1161/circulationaha.106.621854

21. Oh, J., Weng, S., Felton, S. K., Bhandare, S., Riek, A., Butler, B. et. al. (2009). 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 120 (8), 687–698. doi: 10.1161/circulationaha.109.856070

Дата надходження рукопису 16.06.2015

**Майданик Віталій Григорович**, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, завідувач кафедри, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, вул. Л. Толстого, 10, м. Київ, Україна, 01004

**Бурлака Євгенія Анатоліївна**, кандидат медичних наук, асистент, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, вул. Л. Толстого, 10, м. Київ, Україна, 01004; департамент охорони здоров'я жінок та дітей, Каролінський Інститут (Швеція, Стокгольм), Швеція, Стокгольм, Каролінський Інститут, Томтебодагатаган 23А, Сольна  
E-mail: evgbur1982@gmail.com

УДК 616.381-005:616.36-004-089:[616.36-004:616.36-004-06]-021.272  
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50318

## ОЦЕНКА ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ РАЗОБЩАЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В СРАВНЕНИИ С НЕОПЕРИРОВАННЫМИ БОЛЬНЫМИ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© А. С. Тугушев, Д. И. Михантьев, В. В. Нешта, В. В. Вакуленко, А. А. Стешенко, А. А. Тулупов

*Проведена оцeнка влияния разобщающих оперативных вмешательств на характер изменений висцеральной гемодинамики у больных циррозом печени в сравнении с неоперированными больными в стадии декомпенсации. Показано, что характер изменений висцеральной гемодинамики после азигопортального разобщения по многим показателям аналогичен неоперированным больными при переходе от компенсированного к декомпенсированному течению цирроза печени*

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, азигопортальное разобщение, висцеральный кровоток, ультразвуковое сканирование, доплерография

*Separating operations are recommended for treatment and prophylaxis of bleeding from varicose veins of gullet as a result of portocaval (azygoportal) shunting at cirrhosis and directed to its elimination using azygoportal separation. At the same time the frequency of relapse of bleeding after operations remains rather high. And the formation of new varicose nodi as a result of disorder of hepatic and splanchnic hemodynamics that inevitably appears at different dates after operation is considered as the main cause of it. At the same time an assessment of hemodynamic changes after azygoportal separation is interpreted in different ways by different authors.*

**Aim of research.** To assess an influence of separating surgical interventions on the character of changes of splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis in comparison with non-operated patients with compensated and decompensated clinical course.