

тривається вторичної. В даний момент розглядається можливість використання вищепом'янутих речовин як в складі комплексної, так і комбінованої терапії з точки зору на їх нейробиологічні ефекти, які, в свою чергу, впливають на різні ланки біохімічних процесів реконсолідації пам'яті. Так дослідження у здорових людей показали, що МДМА опосередковує обробку емоційної пам'яті. DCS впливає на специфічні підтипи рецепторів NMDA, однією з функцій яких є модуляція реакцій на екстинкцію страху. Заслуживає уваги збереження потенціалу нейропластичності і стимуляція глутаматергическої системи кетаміном в якості нового напрямку фармакотерапії ПТСР. Наразі на доклінічному етапі знаходяться лікарські препарати, використовують NPY-рецептори в якості терапевтичних мішеней. Незважаючи на цілий ряд отриманих позитивних результатів, багато питань в цій сфері залишаються нерешеними і потребують подальшого і ґрунтованого вивчення.

**Ключові слова:** ПТСР, лікування, МДМА, канабидіол, D-циклосерин, кетамін, нейропептид Y.

### MODERN APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Zhyvotovska L. V., Boiko D. I., Sokil A. A., Pogorilko O. V., Voloshyn V. A.

**Abstract.** Post-traumatic stress disorder (PTSD), the development of which is provoked by various emergencies – the most studied and, probably, the most common psychiatric disorder that occurs immediately after traumatic events and catastrophes of different origins. However, there is some uncertainty about the diagnosis and treatment of post-traumatic disorders. The research examined the current trends in the development of psychopharmacology of post-traumatic stress disorder using MDMA, D-cycloserine, cannabidiol, ketamine and neuropeptide Y. In the treatment of PTSD, psychotherapy is preferred, while pharmacotherapy is considered secondary. At the moment, the possibility of using the above-mentioned substances as part of complex and combined therapy is being considered from the point of view of their neurobiological effects, which affect various parts of the biochemical processes of memory reconsolidation. Researches in healthy people have shown that MDMA mediates the processing of emotional memory. DCS affects specific subtypes of NMDA receptors, one of the functions of which is the modulation of the responses to the extinction of fear. Thus, more extensive surveys using exposition therapy and fractional dosage will allow the role of DCS to be added as an additional therapy in the treatment of PTSD. Some investigators describe the relationship between the use of cannabis, as a form of self-treatment, and the force of traumatic events in adolescents as well as in adults. According to modern research, CBD increases the consolidation of averted extinction of memory in healthy people. Noteworthy is the preservation of the potential of neuroplasticity and the stimulation of the glutamatergic system with ketamine as a new direction in the pharmacotherapy of PTSD. Drugs are now at the preclinical stage, using NPY receptors as therapeutic targets. The intranasal administration of NPY is an interesting option, since it has the potential to increase the concentration of peptides directly into the central nervous system without significantly affecting peripheral structures. Such an approach worked successfully in rodent models in PTSD models. However, the systemic introduction of NPY modulators may have unwanted side effects as it has a stimulating effect on vasoconstriction, inflammation, angiogenesis and adipogenesis. Despite a number of positive results, many issues in this area remain unresolved and require further and in-depth study. Priority is the study of new experimental methods of therapy for PTSD that will improve existing rehab programs, improve quality of life and return patients to full social functioning.

**Key words:** PTSD, treatment, MDMA, cannabidiol, D-cycloserine, ketamin, neuropeptide Y.

*Рецензент – проф. Скрипніков А. М.*

*Стаття надійшла 01.06.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-44-48

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008:64

<sup>1</sup>Іваницька Т. А., <sup>1</sup>Казаков Ю. М., <sup>2</sup>Гумінський Ю. Й.

### РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ

<sup>1</sup>Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

taivanytskaya@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини), Українська медична стоматологічна академія «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень». № державної реєстрації 0114U001909.

**Вступ.** Інсулінорезистентність (ІР) розглядається як порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Біологічна дія інсуліну полягає у регуляції метаболічних реакцій (обмін вуглеводів, жирів і білків) і мітогенних процесів (росту, диференціювання тканин, транскрипції генів) [1]. Сучасне уявлення про ІР не зводиться до параметрів, що характеризують тільки метаболізм вуглеводів, а враховує також зміни обміну жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів [2].

Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль в регуляції судинного тонуусу, прозапальних і про-

тромботичних процесів за допомогою продукції численних факторів, включаючи оксид азоту, цитокіни, протромботичні агенти і антикоагулянтні чинники. У нормальних умовах існує баланс в секретії цих субстанцій, що і забезпечує цілісність судинної стінки. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) характеризується переважанням вазоконстрикції, адгезією лейкоцитів, готовністю до тромбоутворення [2,3]. Відповідно до сучасних поглядів, поряд з дисліпідемією, оксидативний стрес, ЕД і запалення являють собою основу розвитку і прогресування атеросклерозу, що є основним патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Есенціальна гіпертензія (ЕГ) є найпоширенішим ССЗ, що є провідною причиною ранньої інвалідності та смерті в усьому світі. Згідно даних ВООЗ есенціальна артеріальна гіпертензія виявлена більше ніж у 1 мільярда населення світу, близько 150 мільйонів людей, що проживають на території центральної і східної Європи [4]. ЕГ діагностується майже у 30-45% дорослого населення за даними офісного вимірювання артеріального тиску (АТ). І щорічно цей відсоток збільшується. Оскільки, в цілому частка людей похилого віку в світовій популяції з кожним роком зростає, а переважна більшість населення веде сидячий спосіб життя, збільшуючи масу тіла, поширеність гіпертонії в усьому світі буде підвищуватись [5].

ЕГ може бути пов'язана з численними факторами, включаючи генетичну схильність, надмірне споживання солі з їжею і тонус симпато-адреналової системи, які взаємодіючи між собою можуть спричинити підвищення АТ [6]. Вплив генів на рівень артеріального тиску в значній мірі посилюється екзогенними факторами. Саме ці чинники є модифікованими і їх усунення служить метою превентивного втручання [7,8].

**Мета дослідження:** оцінити роль інсулінорезистентності в розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для пошуку інформації були використані метод системного і порівняльного аналізу, контент-аналіз, бібліосемантичний метод вивчення сучасних наукових досліджень щодо впливу ІР на розвиток ЕД у пацієнтів молодого віку з ЕГ. Було опрацьовано дані наукової літератури в наступних базах даних: Web of Science, Scopus, MEDLINE, Medscape, PubMed, Google Scholar.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Есенціальна гіпертензія та інсулінорезистентність. Найважливішу роль в патогенезі ЕГ відіграє ренін-ангіотензін-альдостеронова система (РААС) [4]. ІР розглядається як зниження реакції інсуліночутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність РААС відіграє важливу роль в розвитку ІР, яка є основним компонентом метаболічного синдрому (МС). Про це свідчить той факт, що інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) веде до зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів [9,10]. В нормі інсулін володіє судинно проєктивним ефектом за рахунок активації фермента фосфатидил-3-кинази (РІЗ-К) в ендотеліальних клітинах та мікросудинах. Цей фермент каталізує реакцію утворення фосфатидил-інозитол-3-фосфата – одного з месенджерів. Це призводить до

експресії гена ендотеліальної NO-синтетази, викиду NO ендотеліальними клітинами та інсулін-обумовленої вазодилатації [9,11]. За допомогою сучасних молекулярно-біологічних технологій було встановлено, що пострецепторні сигнальні системи ангіотензину II (АТ-II) та інсуліну тісно пов'язані [11]. АТ-II блокує один з ключових ферментів фосфорилування РІЗ-К, який бере участь в транспорті глюкози в клітини, синтезі NO, і в той же час активує інші ферменти, відповідальні за мітогенні і проліферативні процеси в судинній стінці [9,12]. Специфічне порушення в РІЗ-залежній інсуліновій сигналізації формує зв'язок між резистентністю до інсуліну і ЕД, що вказує на спорідненість метаболічних, зокрема МС і серцево-судинних захворювань в інсулінорезистентних станах [13]. Ендотеліальні і інсулінові сигнальні шляхи перехрещуються один з одним і тому зв'язок між функцією ендотелію і метаболізмом інсуліну є дуже важливим при порушеннях, таких як ЕГ, ожиріння і цукровий діабет 2 типу. ІР погіршує судинну реакцію і підвищує серцево-судинний ризик. Поєднання ІР та ендотеліальної дисфункції при патологічних порушеннях сприяє порушенню NO-залежної вазодилатації, поглинанню клітинної глюкози, посиленню оксидативного стресу та запалення, що призводить до атеросклерозу [2,14]. З одного боку інсулін стимулює вироблення ендотелієм оксиду азоту (NO), важливого вазодилатора, який має антиагрегаційний ефект і обмежує ріст клітин гладких м'язів судин, але з іншого – опосередковано стимулює вивільнення ендотеліну-1 (ЕТ-1), потужного вазоконстриктора [2,9,15]. Таким чином, вплив інсулінорезистентності на розвиток ЕД до цього часу є неоднозначними і потребує подальшого дослідження. Особливої уваги заслуговують ознаки ІР та ЕД у осіб молодого віку, оскільки збільшують ефективність профілактики ССЗ та МС.

Ендотеліальна дисфункція. Ендотелій судин вважається життєво важливим органом, в якому відбувається синтез різних судинорозширювальних і судиннозвужуючих медіаторів. У судинному ендотелії продукуються численні гормональні, гуморальні вазоактивні і ростові і регулюючі пептиди. Ці медіатори включають ендотелін (ЕТ), Ang II, брадикінін, NO і ряд інших факторів росту. Взаємодія аутокринних і паракринних цитокінів відбувається в судинному ендотелії, що призводить до росту і ремоделювання стінки судини і до гемодинамічної регуляції АТ [3,14]. Гуморальний вплив на периферичний судинний опір є результатом дії медіаторів, таких як вазоконстриктори (ЕТ, Ang II, катехоламіни) або вазодилатори (NO, простагландини, кініни). Крім того, в'язкість крові, умови звуження стінок судин і швидкість кровотоку (середні та пульсові компоненти) мають потенційну актуальність щодо регуляції АТ у людини за допомогою судинної та ендотеліальної функції. Найчастіше ЕД характеризується порушеною біодоступністю NO за рахунок зниженої продукції NO-синтазою NO (eNOS), або посилення розщеплення NO за допомогою активних форм кисню або за рахунок обох механізмів [14]. При нормальних умовах NO дифундує в гладком'язові клітини судин і активує гуанілатциклазу, що призводить до вазодилатації через активацію циклічного гуанозинового монофосфату [3,14]. NO продукується головним чином з L-аргініну за допо-

могою ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Це надзвичайно потужна судинорозширювальна речовина, що впливає на місцеву ауторегуляцію [15].

Ендотеліоцити містять механосенсори, що зміщуються зміщуються під впливом кровотоку. Ступінь вираженості даного феномена – напруження зсуву – залежить від об'ємної швидкості кровотоку, в'язкості крові та діаметра судини. За допомогою механосенсорів реалізується вплив ендотелія на товщину м'язового судинного шару, що забезпечує пом'якшення коливань судинної стінки внаслідок перепадів АТ [16]. Напряга зсуву є ключовим активатором eNOS у фізіологічних умовах, і це допомагає адаптувати перфузію органів до змін серцевого викиду. Інші сигнальні молекули, такі як брадикінін, аденозин, фактор росту ендотелію судин (виділяється у відповідь на гіпоксію), і серотонін (вивільняється під час агрегації тромбоцитів) також можуть активувати eNOS [3]. ЕД була задокументована майже в кожному стані, пов'язаному з атеросклерозом і ССЗ, а також пов'язана з наявністю факторів ризику, таких як гіпертонія, дисліпідемія, цукровий діабет, вік і ожиріння [5,6,14]. Крім того, в ендотелії судин виробляються кілька факторів росту; кожен з них відіграє важливу роль в атерогенезі і пошкодженні органів-мішеней. Ці фактори включають фактор росту тромбоцитів, фактор росту фібробластів і інсуліноподібний фактор росту [17]. Внаслідок ЕД, виникає низка проатеросклеротичних молекулярних подій, включаючи підвищену проникність ліпідів і сприяння окислювальним і запальним процесам в атероматозних бляшках, що сприяє розриву бляшок і розвитку протромботичних явищ [3,18]. В літературі малоосвітленим залишається питання розвитку ендотеліальної дисфункції у молодому віці та відповідно ранніх ознак ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію.

Інсулінорезистентність та хронічне запалення низької інтенсивності. Доведено, що неспецифічне субклінічне запалення, яке спостерігається при гіпертонічній хворобі, асоційоване з ураженням органів-мішеней – гіпертрофією лівого шлуночка, атеросклерозом аорти та великих артерій, нирковою дисфункцією [19,20].

МС включає ожиріння, артеріальну гіпертензію, порушення вуглеводного і ліпідного обміну. Багатьма науковими дослідженнями доведено, що фактори ризику, об'єднані в МС, значно поширені і їх поширеність зростає у всьому світі внаслідок збільшення численності людей з ожирінням та неправильним способом життя [7,12]. В економічно розвинених країнах 27% дорослих [21] і близько 15% підлітків мають ожиріння [22]. Основна роль в спорідненості МС і швидкого розвитку атеросклерозу відводиться гіперінсулінемії, що веде до проліферації гладком'язових клітин і фібробластів в судинній стінці і стимулювання синтезу колагену в атеросклеротичних бляшках [13,23].

Поняття ліпотоксичності свідчить про те, що підвищені рівні циркулюючих жирних кислот та/або накопичення ліпідів в м'язах і печінці можуть призводити до резистентності до інсуліну [24]. По-перше, циркулюючі жирні кислоти активують клітинні сигнальні шляхи, які заважають дії інсуліну. По-друге, метаболізм жирів може призвести до накопичення

продуктів їх метаболізму в клітинах, що викликає резистентність до інсуліну [23,24]. Хронічне запалення низької інтенсивності – це головна причина ожиріння, та інсулінорезистентності [25]. Макрофаги жирової тканини сильно активовані, з підвищеною експресією прозапальних генів. Ці прозапальні гени включають набір цитокінів, зокрема, фактор некрофу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), які надмірно секретуються з активованих макрофагів і безпосередньо викликають резистентність до інсуліну, діють на клітини-мішені інсуліну місцево за допомогою паракринних механізмів. Крім того, активація транскрипційних факторів активатора протеїну-1 (AP-1) і ядерного фактора-кВ (NF-кВ) призводить до механізму подачі, який посилює продукцію прозапальних цитокінів [15,26,27]. Якщо секреція цитокінів досить велика, вони можуть поширюватися за межі тканини, підвищуючи циркулюючі рівні, таким чином створювати ендокринні ефекти на віддалені системи органів, такі як м'язи і печінка, посилюючи системну резистентність до інсуліну [19,24]. Незважаючи на постійні зусилля у боротьбі з проблемою дитячого ожиріння, за даними оцінок, кожен третій підліток в Європі, як і раніше, має надлишкову масу тіла або страждає на ожиріння [28]. При цьому найвищі показники відзначаються в країнах Південної Європи і Середземномор'я. Особливе занепокоєння викликає той факт, що епідемія зростає в країнах Східної Європи, де показники традиційно були нижчими [21]. Отже, існує необхідність обстеження саме цієї популяції осіб молодого віку з метою встановлення причин та наслідків епідемії ожиріння.

Прогностичні маркери ендотеліальної дисфункції. Тривало існуюча на тлі хронічного запалення низької інтенсивності ендотеліальна дисфункція супроводжується зменшенням еластичності аорти і великих артерій і зростанням швидкості пульсової хвилі у хворих ЕГ [27]. Показники, що характеризують ендотеліальну функцію, широко застосовуються в наукових дослідженнях. Однак, в щоденну медичну практику вони іще не входять. В даний час серед науковців склалася концепція єдиного серцево-судинного континууму. Так позначають безперервний розвиток серцево-судинних захворювань від вихідних факторів ризику до розвитку хронічної серцево-судинної недостатності [29,30]. У цьому континуумі при будь-якому генезі захворювання можна виявити процеси наростання дисбалансу ендотеліальної системи (недостатність механізмів вазодилатації) і ступеня серцево-судинного ремоделювання (компенсаторного підвищення артеріального тиску, проліферації, збільшення чисельності гладких м'язів судин або зростання їх розмірів і загальної зміни співвідношення товщини стінки до просвіту судини) [31]. Ці явища супроводжуються підвищенням периферичного опору, збільшенням жорсткості аорти і великих еластичних судин. Зростання швидкості поширення пульсової хвилі при цьому розцінюють як прогностичну ознаку розвитку серцево-судинних ускладнень і підвищеного ризику смертності від ССЗ [32]. Основні неінвазивні методи – це візуалізація сонної артерії і тестування реактивності плечової артерії (BART) з використанням ультрасонографії [33]. Невирішеним залишається питання запровадження в рутинну практику неінвазивної оцінки ЕД та вплив ІР

на параметри реактивності плечової артерії. Слід детально дослідити показники ЕД у пацієнтів молодого віку, як прогностичні маркери ремоделювання судин та розвитку атеросклерозу.

**Висновки.** Ендотеліальна дисфункція є ключовим фактором що поєднує ЕГ та дисметаболичні стани, такі як інсулінорезистентність, що є провідною ознакою метаболічного синдрому. ЕД стоїть на перетині

двох найбільших епідемій цивілізації – есенціальної гіпертензії та метаболічного синдрому, основною ознакою якого є інсулінорезистентність. Роль ІР в розвитку ЕД досі залишається суперечливою, тому існує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, особливо серед пацієнтів молодого віку, що страждають на артеріальну гіпертензію.

### Література

1. Kaidashev YP. Evoliutsiya poniatiya «metabolycheskyi syndrom» i eho sovremennoe znachenye. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012;2(88):55-9. [in Russian].
2. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators Inflamm*. [Internet]. 2016;3634948. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3634948> DOI: 10.1155/2016/3634948
3. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2016 Aug;34(8):1464-72.
4. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. [Internet] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
6. Bolívar JJ. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension* [Internet]. 2013; Article ID 547809, 11 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/547809>
7. Katerenchuk IP. Arterialna hipertenzija u rizni vikovi periodi zhinky (praktychni posibnyk dla likariv). Poltava. 2012. 267 s. Available from: [http://www.umsa.edu.ua/kafhome/vnutrmed2/lecture/hospter/art\\_gip\\_woman.pdf](http://www.umsa.edu.ua/kafhome/vnutrmed2/lecture/hospter/art_gip_woman.pdf) [in Ukrainian].
8. Trybrat TA, Shut SV, Trybrat AA, Kazakov YM. Shliakhy korektsii asotsiovanoho metaboličnogo syndromu u khvorykh na hipertoničnu khvorobu. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018;1,1(142):197-201. Available from: <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/6985> [in Ukrainian].
9. Bitkin EC, Boyraz M, Taskin N, Akcay A, Uluçan K, Bedir M, et al. Effects of ACE Inhibitors on Insulin Resistance and Lipid Profile in Children with Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(3):164-9.
10. Yang Y. A meta-analysis of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;107(3):415-23.
11. Solski LV, Longyhore DS. Prevention of type 2 diabetes mellitus with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008;65:935-40.
12. Horr S, Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;30(3):445-54.
13. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5-12. DOI: 10.1007/s11154-012-9229-1
14. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2012 Jan;65(1):80-90.
15. Belovol AN, Bobronnykova LR, Al-Travnehk EV. Patohenetycheskye osobennosti sochetannogo techeniya arterialnoi hipertenzyy y sakharnoho dyabeta 2 tipa. *Skhidnoevropeyskiy zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2017;1:4-9. [in Russian].
16. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107-11. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014762.06201.06
17. Johnson A, Olefsky J. The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell*. [Internet]. 2013;152(4):673-84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041>
18. Chekalina NI, Kazakov YuM, Petrov YeYe. Mekhanizmy aterohenezu: osnovy patohenetychnoi terapii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;2(105):27-32. Available from: <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/1341> [in Ukrainian].
19. Barsukov AV, Talantseva MS, Korovyn AE, Myrokhyna MA, Dydysheko VT, Vasylev VN. Essentsyalnaia hipertenzija y vospalenyje. *Vestnyk rossyskoi voenno-medytsynskoi akademyyi*. 2013;4(44):229-35. [in Russian].
20. Kullo IJ. C-Reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Amtr. j. hypertension*. 2005;18(8):1123-9.
21. Inchley J, Currie D, Jewell J, Breda J, Barnekow V. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014 [Internet]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/339211/WHO\\_ObesityReport\\_2017\\_v3.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/339211/WHO_ObesityReport_2017_v3.pdf?ua=1)
22. Fleming T, Robinson M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;30(384):766-81.
23. Okada-Iwabu M, Yamuchi T, Iwabu M. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;50:493-9.
24. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C $\alpha$  and hepatic insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15:574-84.
25. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med*. 2012;18:363-74.
26. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. 2003;112:1796-808.
27. Kaidashev IP. NF-kB-syhnalyzatsiya kak osnova razvytiya systemnogo vospaleniya, ynsulynorezystentnosti, lyptoksynosty, sakharnoho dyabeta 2-ho tipa y ateroskleroza. *Mezhdunar. endokrynol. zhurn*. 3(35):35-8. [in Russian].
28. Marcovecchio ML, Mohn A, Chiarelli F. Obesity and Insulin Resistance in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51:149-55. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f853f9
29. Denisov EN, Rusanova NR. On the importance of endothelium in vascular remodeling in hypertension. *Nauchnye issledovaniya: ot teorii k praktike*. 2015;4(5):88-9. [in Russian].
30. Shabrov AV, Apresian AH, Dobkes AL, Ermolov SYu, Ermolova TV, Manasian SH, i dr. Sovremennye metody otsenky endotelialnoi dysfunktsyy y vozmozhnosti ykh primeneniya v praktycheskoi medytsyne. *Ratsyonalnaia farmakoterapiya v kardyolohyy*. 2016;12(6):733-42. [in Russian].
31. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
32. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(8):943-54.
33. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.

### РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТКУ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭСЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВЕКУ

Іваницька Т. А., Казаков Ю. М., Гумінський Ю. Й.

**Резюме.** Інсулінорезистентність розглядається як порушена біологічна відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну. Ендотеліальна дисфункція характеризується переважанням вазоконстрикції, адгезією лейкоцитів, готовністю до тромбоутворення. Відповідно до сучасних поглядів, поряд з дисліпідемією, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція і запалення являють собою основу розвитку і прогресування атеросклерозу, що є основним патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція стоїть на перетині двох найбільших епідемій цивілізації – есенціальної гіпертензії та метаболічного синдрому, основною ознакою якого є інсулінорезистентність. Роль інсулінорезистентності в розвитку ендотеліальної дисфункції досі залишається суперечливою, тому існує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, особливо серед пацієнтів молодого віку, що страждають на артеріальну гіпертензію.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, молодий вік.

### РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Іваницька Т. А., Казаков Ю. М., Гуминский Ю. И.

**Резюме.** Инсулинорезистентность рассматривается как нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. Эндотелиальная дисфункция характеризуется преобладанием вазоконстрикции, адгезией лейкоцитов, готовностью к тромбообразованию. Согласно современным взглядам, вместе с дислипидемией, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются основой развития и прогрессирования атеросклероза, и есть основным патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция стоит на пересечении двух крупнейших эпидемий цивилизации – эссенциальной гипертензии и метаболического синдрома, основным признаком которого является инсулинорезистентность. Роль инсулинорезистентности в развитии эндотелиальной дисфункции до сих пор остается противоречивой, поэтому существует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, особенно среди пациентов молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, молодой возраст.

### THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION IN YOUNG PATIENTS

Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Guminsky Ju. I.

**Abstract.** Insulin resistance (IR) manifests itself as a disturbed biological response of peripheral tissues of an organism to the effect of endogenous or exogenous insulin. The modern presentation of IP is not limited to parameters that characterize only the metabolism of carbohydrates, but also takes into account changes in the exchange of fats, proteins, endothelial cell function, and gene expression. Endothelial dysfunction is characterized by predominance of vasoconstriction, adhesion of leukocytes, readiness for thrombotic formation. The presence of factors of cardiovascular risk, such as hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia, changes the structural and functional state of the endothelial cells. According to modern views, along with dyslipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation are the basis for the development and progression of atherosclerosis, which is an emerging pathogenetic factor in the development of cardiovascular diseases (CVD).

Essential hypertension is the most common type of CVD, which is the main cause of early disability and death throughout the world. Recent studies have shown that hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the development of IR, which is a major component of the metabolic syndrome (MS). Normally, insulin has a vascular protective effect by activating the enzyme phosphatidyl-3-kinase (PI3-K) in endothelial cells and microvessels. This leads to the expression of the endothelial NO-synthetase gene, the release of endogenous NO and insulin-induced vasodilation. A specific disorder in the PI3K-dependent insulin signaling forms a link between insulin resistance and endothelial dysfunction (ED), indicating the affinity of metabolic diseases, in particular metabolic syndrome and cardiovascular diseases in insulin-resistant conditions. IR, an excellent symptom of metabolic syndrome, worsens the vascular response and increases cardiovascular risk. The combination of insulin resistance and endothelial dysfunction in pathological disorders contributes to the violation of NO-dependent vasodilatation, cellular glucose uptake, oxidative stress and inflammation, leading to atherosclerosis. On the one hand, insulin stimulates the production of endothelial NO, an important vasodilator, which has an antiaggregation effect and limits the growth of smooth muscle cells in the blood vessels, but on the other – indirectly stimulates the release of endothelin-1, a powerful vasoconstrictor. Thus, the effect of insulin resistance on the development of endothelial dysfunction is still uneven and requires further research. Particular attention should be paid to signs of insulin resistance and endothelial dysfunction in young people, since in this way it is possible to more effectively prevent the development of CVS and metabolic syndrome.

ED is at the intersection of the two largest epidemics of civilization – essential hypertension and metabolic syndrome, the main feature of which is insulin resistance. The role of insulin resistance in endothelial dysfunction development is still controversial, so there is a need for further study of this problem, especially among young patients with hypertension.

**Key words:** insulin resistance, endothelial dysfunction, arterial hypertension, young age.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 08.06.2019 року*