

так и гуморальные компоненты. Т-лимфоциты, особенно CD4+ и CD8+ Т-клетки, играют критическую роль в разрушении бета-клеток. CD4+ Т-клетки распознают антигены бета-клеток, представленные молекулами HLA, что приводит к активации цитотоксических CD8+ Т-клеток. Эти активированные Т-клетки проникают в островки поджелудочной железы, высвобождая цитокины и непосредственно атакуя бета-клетки [4, с. 515]. СД 1 типа проявляется клинически, когда аутоиммунный процесс разрушает более 80% β-клеток. Как правило, заболевание быстро прогрессирует, с появлением симптомов и развитием кетоацидоза в течение нескольких недель. Неспособность глюкозы поступать в инсулинозависимые ткани (жировая и мышечная) приводит к дефициту энергии, в результате чего интенсифицируется липолиз и протеолиз, вызывая потерю веса. Повышенная гликемия приводит к гиперосмолярности, осмотическому диурезу и сильному обезвоживанию. Дефицит инсулина нарушает секрецию контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, гормон роста), стимулируя глюконеогенез, несмотря на высокий уровень сахара в крови. Усиленный липолиз приводит к значительному повышению концентрации свободных жирных кислот, способствуя диабетическому кетозу и кетоацидозу. Чрезмерное окисление жирных кислот или неэффективное сжигание ацетил-SКоА в печени приводит к развитию кетоацидоза. По мере ухудшения состояния может наступить коматозное состояние, которое без инсулинотерапии и регидратации может привести к летальному исходу [7, с. 22-25]. Несмотря на то, что СД считается заболеванием, передающимся по наследству, считается, что при предотвращении факторов, способствующих развитию данного заболевания, можно избежать его развития. К методам профилактики относятся следующие мероприятия: правильное питание (рацион должен содержать в себе правильное соотношение белков, жиров и углеводов), необходимо отказаться от большого количества употребления углеводной пищи, повысить потребление фруктов, овощей (отказ от частого питания острым, жирным и соленым является основным параметром в профилактике сахарного диабета); физические нагрузки; отказ от вредных привычек: курение, постоянное употребление спиртных напитков и токсических для организма веществ; регулярная сдача анализа на определение уровня сахара в крови, особенно при наличии риска развития гипогликемии [6, с. 85-92].

СД 1 типа является серьезным заболеванием, ухудшающим жизнь больного, связанный с проявлением осложнений и потерей работоспособности. Знание этиологии и патогенеза данного заболевания, позволяет создавать наиболее современные методы лечения.

Список литературы

1. Чернова А.Л., Кацай А.Э., Фоминых А.А. Сахарный диабет 1 типа: этиология, патогенез, клиника, лечение // Записки ученого. 2021. № 8. С. 164-167.
2. Штемберг Л.В., Францева А.П. Состояние проблемы патогенеза, этиологии и диагностических критериев сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9-1. С. 98-102.
3. Ахмедова Ш.У. Роль генетических факторов в развитии сахарного диабета типа 1 (обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. 2012. № 2 (42). С. 99-101.
4. Зак К.П., Попова В.В. Роль интерлейкина-17 в патогенезе сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека // Международный эндокринологический журнал. 2018. Т. 14, № 5. С. 514-521.
5. Болдырева Ю.В., Степанова Л.Ю., Лебедев И.А., Брагин А.В., Пенкина В.В. Трудности диагностики сахарного диабета 1 типа // Университетская медицина Урала. 2020. Т. 6, № 3(22). С. 20-22.
6. Сафарова М.Х., Кан М.Х., Райимова Ф.С. Изучение генетических и биохимических факторов развития сахарного диабета // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки. 2022. № 1. С. 85-92.
7. Шалагинова Н.В. Сахарный диабет – коварная болезнь // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2022. № 4(33). С. 22-25.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Фокина М.А., Буравков М.С.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: mixail.buravkov@bk.ru

Фосфодиэстераза 5-го типа (ФДЭ-5) – это представитель семейства фосфодиэстераз, которое включает в себя одиннадцать ферментов. Этот фермент представлен во многих органах и тканях и существует в нескольких изоформах. Функцией ФДЭ-5 является расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который активирует протеинкиназу G. Ингибирование ФДЭ-5 приводит к накоплению цГМФ, увеличению диаметра сосудов и улучшению кровотока в органах и тканях. Данный эффект обуславливает основные показания к приёму ингибиторов ФДЭ-5 – лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ), эректильная дисфункция (ЭД) и гиперплазия предстательной железы [1].

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 при болезни Альцгеймера

Однако механизмы влияния ингибиторов на патогенез болезни Альцгеймера (БА) продолжают изучаться. Исследования показали, что ФДЭ-5 содержится как в сосудах головного мозга, так и в нейронах человека. Наиболее богатые участки мозга гиппокамп, мозжечок и кора больших полушарий [2]. Не все ингибиторы в равной степени проникают через гематоэнце-

фалический барьер (ГЭБ), поэтому в исследованиях часто используется силденафил, который достоверно хорошо проходит через ГЭБ [3].

БА характеризуется отложением аномальных белков. Поэтому важным свойством потенциальных кандидатов для её лечения является способность уменьшать отложения β -амилоида и Тау. У мышей ингибирование ФДЭ-5 приводило к увеличению уровня цГМФ, который способствовал уменьшению концентрации фосфорилированного Тау, что устраняло синаптическую дисфункцию [4]. Использование мирденафила приводило к уменьшению когнитивных нарушений у мышей в водном лабиринте Морриса; применение мирденафила также снижало уровни фосфорилированного Тау и β -амилоида и способствовало повышению выживаемости нейронов за счёт усиления синтеза нейротрофических белков [5]. Применение ингибиторов ФДЭ-5 восстанавливало нейронные связи в гиппокампе, что приводило к улучшению памяти [6]. Силденафил в низких дозах снижал выделение кальция и уменьшал нейровоспаление, которое является неотъемлемым компонентом нейродегенеративных заболеваний [7]. Ингибиторы ФДЭ-5 усиливают эндогенный нейрогенез [8]. В исследовании на людях ингибиторы фосфодиэстеразы улучшали мозговой кровоток за счёт сосудорасширяющего действия [9].

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 предположительно способны оказать лечебное воздействие на болезнь Альцгеймера: с одной стороны, они уменьшают воспаление и отложение аномальных белков, с другой стороны улучшают мозговой кровоток и восстановления нейронные сети.

Клинические исследования

Однако полученные клинические данные оказались противоречивы. У этих исследований на данный момент существует ряд ограничений, влияющих на результаты. В большинстве из них рассматривают людей, применяющих ингибиторы ФДЭ-5 по основному заболеванию, которое возможно влияет на прогресс БА. Из-за этого возникает сложность в интерпретации результатов, так как единственным общим для обоих полов показанием к приёму препаратов является ЛАГ. К тому же исследователям приходится иметь дело с пациентами, у которых присутствует одно или несколько хронических заболеваний, влияющих на риск БА.

Коэффициент соотношения шансов меньше единицы, что свидетельствует о возможной защитной роли при БА, у людей, получавших ингибиторы ФДЭ-5, наблюдали в большом исследовании «случай-контроль» на данных 1,4 млн. карт больных [10], причём этот эффект отмечался у обоих полов и был статистически значим во всех разделённых по хроническим заболеваниям группам. В этом же исследовании было об-

наружено, что пациентам назначают разную дозировку препарата в зависимости от основного заболевания: для ЭД от 25 мг до 100 мг в день, а для ЛАГ от 20 до 80 мг три раза в день, хотя снижение риска наблюдалось вне зависимости от дозировки. В предыдущем крупном клиническом исследовании 2021 года было обнаружено уменьшение вероятности БА по сравнению с другими перспективными препаратами, однако количество пациентов женщин было не достаточно, чтобы сделать выводы о влиянии пола. Проводилось разделение по факторам риска, установлен приём разной дозы по основному заболеванию [11].

Но есть и противоположные сообщения. В исследовании основанном на анализе страховых выплат протективной роли ингибиторов ФДЭ-5 обнаружено не было ни в одной исследуемой группе. Дополнительный интерес вызывает то, что изменения под действием препаратов не были продемонстрированы и на клеточных культурах, что противоречило предыдущим лабораторным исследованиям [12].

Комбинирование препаратов

Неоднозначные результаты привели к появлению гипотезы о том, что неэффективность ингибиторов ФДЭ-5, продемонстрированная в клинических исследованиях, может быть вызвана взаимодействием нескольких патологических путей при БА или перекрёстным ингибированием других типов фосфодиэстераз. Поэтому для практической проверки предлагаются разные комбинации ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов.

Сочетание ингибиторов Rho-ассоциированных киназ (ROCK-киназ) и ингибиторов ФДЭ-5 было продемонстрировано в крупном мета-анализе [13]. ROCK-киназы – это ферменты, которые способствуют накоплению β -амилоида и Тау и подавляют активность NO-синтетаз и, как следствие, снижают концентрацию оксида азота, необходимо для активации эффектов цГМФ. Совместное применение двух групп препаратов в исследованиях на животных показало обнадеживающие результаты за счёт возникающего эффекта синергии. Увлечение количества оксида азота приводило к синтезу цГМФ, а блокирование ФДЭ-5 к уменьшению скорости распада молекулы. [13].

Другой возможной комбинацией является сочетание ингибиторов нескольких фосфодиэстераз и рассматривается в большом систематическом обзоре [14]. В высоких дозах силденафил способствует накоплению цГМФ, который активирует фосфодиэстеразу 2-го типа, разрушающую циклического аденозинмонофосфат. Это приводит к нарушению работы митохондрий, что имеет негативное влияние на БА. Поэтому целесообразна возможность сочетания ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа с ингибитора-

ми фосфодиэстеразы 2-го типа, например, силденафила с пропентофилином.

Закключение

Ингибиторы ФДЭ-5 представляют собой вероятных кандидатов для лечения болезни Альцгеймера. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы лучше понять особенности их механизма действия. В исследованиях на животных необходимо проверять возможности комбинаций препаратов. При проведении клинических исследований нужно учитывать дозировку, показания к применению, сопутствующие заболевания и факторы риска БА.

Список литературы

1. ElHady A.K., El-Gamil D.S., Abdel-Halim M., Abadi A.H. Advancements in Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Unveiling Present and Future Perspectives // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. № 16(9). DOI: 10.3390/ph16091266.
2. Teich A.F., Sakurai M., Patel M., Holman C., Saeed F., Fiorito J., Arancio O. PDE5 Exists in Human Neurons and is a Viable Therapeutic Target for Neurologic Disease // *J Alzheimer Dis*. 2016. № 52(1). P. 295-302. DOI: 10.3233/JAD-151104.
3. Gómez-Vallejo V., Ugarte A., García-Barroso C., Cuadrado-Tejedor M., Szczupak B., Dopeso-Reyes I.G., Lanciego J.L., García-Osta A., Llop J., Oyarzabal J., Franco R. Pharmacokinetic investigation of sildenafil using positron emission tomography and determination of its effect on cerebrospinal fluid cGMP levels // *J Neurochem*. 2016. № 136(2). P. 403-415. DOI: 10.1111/jnc.13454.
4. Acquarone E., Argyrousi E.K., van den Berg M., Gulisano W., Fa M., Staniszwski A., Calcagno E., Zuccarello E., D'Adamio L., Deng S.X., Puzzo D., Arancio O., Fiorito J. Synaptic and memory dysfunction induced by tau oligomers is rescued by up-regulation of the nitric oxide cascade // *Mol Neurodegener*. 2019. № 14(1). DOI: 10.1186/s13024-019-0326-4.
5. Kang B.W., Kim F., Cho J.Y., Kim S., Rhee J., Choung J.J. Phosphodiesterase-5 inhibitor mirodenafil ameliorates Alzheimer-like pathology and symptoms by multimodal actions // *Alzheimers Res Ther*. 2022. № 14(1). DOI: 10.1186/s13195-022-01034-3.
6. Prieto G.A., Trieu B.H., Dang C.T., Bilousova T., Gyls K.H., Berchtold N.C., Lynch G., Cotman C.W. Pharmacological Rescue of Long-Term Potentiation in Alzheimer Diseased Synapses // *J Neurosci*. 2017. № 37(5). P. 1197-1212. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2774-16.2016.
7. Hansson E., Skiöldebrand E. Anti-inflammatory effects induced by ultralow concentrations of bupivacaine in combination with ultralow concentrations of sildenafil (Viagra) and vitamin D3 on inflammatory reactive brain astrocytes // *PLoS One*. 2019. № 14(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0223648.
8. Santos A.I., Carreira B.P., Nobre R.J., Carvalho C.M., Araújo I.M. Stimulation of neural stem cell proliferation by inhibition of phosphodiesterase 5 // *Stem Cells Int*. 2014. DOI: 10.1155/2014/878397.
9. Wang Q., Shin B.S., Oh S.Y., Shin Y.S., Na D.L., Kim K.W. A pilot study to explore the effect of udenafil on cerebral hemodynamics in older adults // *Ann Clin Transl Neurol*. 2023. № 10(6). № 933-943. DOI: 10.1002/acn3.51774.
10. Henry D.S., Pellegrino R.G. A case-control study of phosphodiesterase-5 inhibitor use and Alzheimer's disease and related dementias among male and female patients aged 65 years and older supporting the need for a phase III clinical trial // *PLoS One*. 2023. № 18(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0292863.
11. Fang J., Zhang P., Zhou Y., Chiang C.W., Tan J., Hou Y., Stauffer S., Li L., Pieper A.A., Cummings J., Cheng F. Endophenotype-based in silico network medicine discovery combined with insurance record data mining identifies sildenafil as a candidate drug for Alzheimer's disease // *Nat Aging*. 2021. № 1(12). P. 1175-1188. DOI: 10.1038/s43587-021-00138-z.
12. Desai R.J., Mahesri M., Lee S.B., Varma V.R., Loeffler T., Schilcher L., Gerhard T., Segal J.B., Ritchey M.E., Horton D.B., Kim S.C., Schneeweiss S., Thambisetty M. No association between initiation of phosphodiesterase-5 inhibitors and risk of incident Alzheimer's disease and related dementia: results from the Drug Repurposing for Effective Alzheimer's Medicines study // *Brain Commun*. 2022. № 4(5). DOI: 10.1093/braincomms/fcac247.
13. Lee D.H., Lee J.Y., Hong D.Y., Lee E.C., Park S.W., Jo Y.N., Park Y.J., Cho J.Y., Cho Y.J., Chae S.H., Lee M.R., Oh J.S. ROCK and PDE-5 Inhibitors for the Treatment of Dementia: Literature Review and Meta-Analysis // *Biomedicines*. 2022. № 10(6). DOI: 10.3390/biomedicines10061348.

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ СТРОЕНИЯ И ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Цветков Ф.Е., Березина Е.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: japaninbloom@mail.ru

Лимфа образуется из тканевой жидкости в интерстиции большинства тканей организма. Обширная система лимфатических сосудов собирает её и через грудной проток отправляет в кровоток. Когда чужеродный антигенный материал проникает в организм, антигенпредставляющие клетки (АПК) и медиаторы воспаления, генерируемые в очаге инфекции, подхватываются лимфатическими сосудами и уносятся с током лимфы, поэтому систему лимфатических сосудов называют «информационной супермагистралью»: она содержит огромное количество информации о местных воспалительных процессах в дренируемых тканях [1].

Далее лимфа протекает через лимфатические узлы, содержащие большое количество лимфоцитов, макрофагов и антигенпредставляющих клеток (АПК). У людей идентифицируется более 450 лимфоузлов, внутри которых АПК и лимфоциты объединяются для инициации первичных иммунных реакций. Лимфатические узлы располагаются группами от одного до нескольких десятков, как правило, в области сгибательных поверхностей тела возле крупных сосудов [2].

Лимфатические узлы состоят из клеточных скоплений, окруженных заполненными лимфой синусами. Сложная трехмерная конструкция различных зон органа и его синусов по-разному проявляется на срезах в зависимости от их анатомического расположения, возраста, функциональной активности, а также зависит и от плоскости разреза, что должно учитываться для правильной интерпретации вариантов строения и реактивности нормальных лимфатических узлов.

Некоторые антигены и их фрагменты, а также остатки погибших клеток, попавшие в узел с лимфой, сразу разрушаются макрофагами. Или же, получив от АПК информацию об антигене, часть лимфоцитов опознают его как «свой», и в этом случае подвергаются клональной экспансии, в результате чего из одной клетки возникают миллионы копий, а образовавшиеся затем из В-лимфоцитов плазматиче-