

мероприятий, равной 110 евро. Сходные результаты были получены в intention-to-treat анализе (в модифицированной популяции, сформированной в соответствии с назначенным вмешательством). Несмотря на выраженную взаимосвязь между средней стоимостью мероприятий по модификации образа жизни и снижением массы тела, мероприятия, сравнимые по затратам, могли значительно отличаться по достигнутому результату. Отчасти данные вариации могли быть обусловлены различиями в конкретном содержании проводимых мероприятий.

В целом, проведенное исследование позволяет заключить, что мероприятия по изменению образа

жизни при лечении ожирения являются относительно недорогими и большая их стоимость ассоциирована с более значимым снижением массы тела, хотя влияние цены на степень снижения массы тела нивелируется с увеличением затрат. Для разработки оптимальных программ для снижения и поддержания массы тела, в том числе среди других категорий пациентов (например с сахарным диабетом), требуются дополнительные исследования. Широкое внедрение консультирования по модификации образа жизни в практику здравоохранения может противодействовать распространению эпидемии ожирения.

Данные о применении статинов при синдроме поликистозных яичников

Evidence for statin therapy in polycystic ovary syndrome

Sathyapalan T., Atkin S.L.

Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2010; 1(15): 15–22

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний среди женщин репродуктивного периода, частота которого составляет от 5 до 7%. Клиническими проявлениями СПЯ являются нарушения менструального цикла, бесплодие, гиперандрогения и вирилизация. Эндокринный профиль пациенток с СПЯ характеризуется повышением концентраций яичниковых и надпочечниковых андрогенов в крови, относительным избытком эстрогенов, конвертируемых из андрогенов, гонадотропными нарушениями, снижением уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСФС), и гиперинсулинемией. Более того, СПЯ ассоциирован с широким спектром неблагоприятных метаболических последствий, в том числе дислипидемией, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, гестационным диабетом и сахарным диабетом 2 типа (СД2), которые в совокупности способствуют повышению сердечно-сосудистого риска и смертности.

Общепринятыми подходами к лечению СПЯ являются модификация образа жизни и снижение массы тела; терапия, направленная на повышение чувствительности к инсулину, оральные контрацептивы, антиандрогены и стимуляторы овуляции. Тем не менее воздействие данной терапии на сердечно-сосудистый риск является очень скромным. В настоящее время все больше данных свидетельствует о значимых благоприятных эффектах, достигаемых при назначении пациенткам с СПЯ статинов.

Статины являются ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — лимитирующего фермента мевалонатного каскада — и приводят к снижению синтеза как холестерина, так и других биологически активных продуктов данного пути, в том числе долихола, геранил-геранил пиррофосфата и фарнезил пиррофосфата. Снижение синтеза холестерина ведет к улучшению липидного профиля, прежде всего в результате снижения уровня холестерина

липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Учитывая, что холестерин является субстратом для яичникового стероидогенеза, уменьшение его доступности может способствовать снижению продукции андрогенов. Долихол необходим для посттранскрипционной модификации (N-концевого гликозилирования) рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), таким образом, снижение уровня долихола может в определенной степени защищать яичник от воздействия повышенных концентраций инсулина и ИФР-1, имеющих место при СПЯ. Наконец, два других ключевых продукта мевалонатного пути — геранил-геранил пиррофосфат и фарнезил пиррофосфат — играют важную роль в посттрансляционной модификации различных малых ГТФ-аз, таких как Ras и Rho. Последние участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза и функционирования клеток, в том числе в регуляции продукции активных форм кислорода. Таким образом, нарушение посттрансляционной модификации Ras и Rho может иметь значимые благоприятные последствия, такие как снижение тканевого роста и оксидативного стресса. Дополнительным благоприятным свойством статинов, не связанным с ингибированием мевалонатного пути, является их внутренняя антиоксидантная активность, включающая способность к нейтрализации гидроксильных и пероксильных радикалов.

В настоящее время накоплено немало данных о благоприятных эффектах терапии статинами у пациенток с СПЯ. Так, в 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Sathyapalan T. с соавт., было показано, что терапия аторвастатином в суточной дозе 20 мг у пациенток с СПЯ приводит к снижению уровня общего тестостерона на 25% (что было сравнимо с терапией оральными контрацептивами), уровня С-реактивного белка (маркера воспаления) — на 25%, а также снижению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Прием аторвастатина сопровождался снижением концентрации инсу-

лина на 21% и уменьшением косвенного показателя инсулинорезистентности НОМА на 20%. Улучшение чувствительности к инсулину было положительно ассоциировано со снижением уровня триглицеридов, что соответствовало данным ряда других исследований применения аторвастатина у пациентов с метаболическим синдромом и СД2. Предположительно, снижение концентрации триглицеридов приводит к повышению утилизации глюкозы клетками и использованию ее в качестве основного энергетического субстрата, что способствует снижению инсулинорезистентности.

Следующим этапом этого исследования была отмена аторвастатина/плацебо и назначение всем пациенткам метформина в суточной дозе 1,5 г. Было показано, что предшествующая терапия аторвастатином усиливает и облегчает терапевтические эффекты метформина. Трехмесячная терапия метформином после приема

аторвастатина приводили к снижению концентрации общего тестостерона на 31%, свободного андрогенного индекса — на 41% и повышению уровня ГСПС на 18%, в то время как улучшения данных параметров после 12 недель терапии метформином с предшествующим приемом плацебо не отмечалось. Терапия метформином после приема аторвастатина также сопровождалась снижением концентрации инсулина на 16%, СРБ — на 33% и уменьшением показателя НОМА на 21%. Снижение показателей инсулинорезистентности и воспаления у пациенток без предшествующей терапии аторвастатином было существенно менее значимым.

Таким образом, применение статинов у пациенток с СПЯ может иметь значимые благоприятные эффекты в нормализации целого ряда гормональных и метаболических нарушений, характерных для данного заболевания.

Метформин: терапевтическая перспектива при раке молочной железы

Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer

Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F.

Clin. Cancer. Res. 2010; 16(6): 1695–700

Регуляция роста и пролиферации клеток осуществляется множеством сигнальных механизмов, в том числе опосредованных факторами роста, доступностью питательных веществ и энергии (внутриклеточной АТФ). Сигнальные пути инсулина/инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) активируются при доступности питательных веществ, в то время как сигнальный путь АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) запускается при энергетическом голодании клеток. В организме млекопитающих инсулин стимулирует синтез жиров, белков и гликогена, а АМРК, напротив, подавляет данные биосинтетические процессы. Влияние инсулина на белковый синтез частично опосредовано активацией сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin) в результате фосфорилирования белка TSC2 (tuberous sclerosis complex 2), также известного как туберин. Активация АМРК ведет к фосфорилированию других позиций молекулы TSC2 и подавлению mTOR. Таким образом, TSC2 интегрирует сигнальные пути инсулина и АМРК в целях контроля клеточного роста и выживания. Кроме того, в некоторых тканях, например в миокарде, инсулин блокирует активацию АМРК посредством стимуляции протеинкиназы Akt. Однако следует отметить, что в процессе регуляции уровня глюкозы в крови инсулин и АМРК действуют однонаправленно. Активация АМРК способствует увеличению захвата глюкозы и повышению чувствительности к инсулину в скелетных мышцах при их сокращении. В печени и жировой ткани инсулин и АМРК подавляют экспрессию ферментов глюконеогенеза, а также активацию гормон-чувствительной липазы и, таким образом, липолиз.

Сигнальный путь ИФР-1 играет важную роль в процессе нормального клеточного роста, но также известен как медиатор злокачественного фенотипа. Активация рецептора ИФР-1 ведет к фосфорилированию остатков тирозина в его киназных доменах. Это индуцирует аутофосфорилирование остатков тирозина и серина и формирование активных центров для связывания с субстратами инсулинового рецептора (insulin receptor substrates, IRS) и Src (Src — не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, участвующая в процессах эмбрионального развития и клеточного роста — *Прим. переводчика*), вследствие чего происходит активация сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt/mTOR и RAS/RAF/митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Несмотря на то, что рецептор ИФР-1 не является единственным двигателем пролиферации опухолевых клеток, он необходим для онкоген-зависимой клеточной трансформации и опосредует сигналы выживания и роста клеток, которые позволяют трансформированным клеткам образовывать опухоль и переносить разьединение. Более того, результаты доклинических исследований показали, что повышение экспрессии рецептора ИФР-1 может приводить к формированию опухоли и ее метастазированию.

Активность mTOR частично регулируется клеточными уровнями энергии, питательных веществ, кислорода и факторами роста. Нарушение регуляции mTOR ведет к усилению роста и пролиферации клеток. Так, злокачественные опухоли человека часто характеризуются нарушением регуляции сигнальных путей, контролирующих активность mTOR. Например, такие характерные для рака мо-