

ЛИТЕРАТУРА

1. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva : World Heart Federation, 2023. – P. 3.
2. Кремнева, Л. В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда / Л. В. Кремнева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 11. – С. 93–97.
3. Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases / D. Mu, J. Cheng, L. Qiu, X. Cheng // Front Cardiovasc Med. – 2022. – N 4. – P. 901990. – doi: 10.3389/fcvm.2022.901990.
4. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital // U. Lotze, H. Lemm, A. Heyer, K. Müller // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 509-515. – doi: 10.2147/VHRM.S21753.
5. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock / N. G. Morgenthaler, B. Müller, J. Struck [et al.] // Shock. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 219-226. – doi: 10.1097/SHK.0b013e318033e5da.
6. Circulating copeptin level and the clinical prognosis of patients with chronic liver disease / H. Q. Tan, M. Zhao, Z. Huang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 29, № 31. – P. 4797-4808. – doi: 10.3748/wjg.v29.i31.4797.
7. Copeptin as a marker of atherosclerosis and arteriosclerosis / F. Schill, M. Persson, G. Engström [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 338. – P. 64-68. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.012.
8. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study / S. Q. Khan, O. S. Dhillon, R. J. O'Brien [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 16. – P. 2103-2110. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503.
9. Copeptin plus troponin in the rapid rule out of acute myocardial infarction and prognostic value on post-myocardial infarction outcomes: a systematic review and diagnostic accuracy study / S. A. Elseidy, A. K. Awad, D. Mandal [et al.] // Heart Vessels. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7. – doi: 10.1007/s00380-022-02123-x.

ГЛИКОГЕНОЗЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГЛИКОГЕНОЗ СЕРДЦА

Жолнерчик М. Ю., Предко А. И., Наумов А.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность: Гликогенозы (болезни накопления гликогена) представляют собой гетерогенную группу наследственных нарушений обмена веществ, в основе которых лежат дефекты ферментов, участвующих в синтезе или распаде гликогена [4]. Актуальность изучения данной патологии обусловлена тяжестью течения, манифестацией в детском возрасте и системным влиянием на гомеостаз организма.

Несмотря на то, что отдельные типы гликогенозов встречаются редко (с частотой 1:20 000 – 1:100 000), в совокупности они вносят значительный вклад в структуру наследственной патологии [4, 5].

Нарушение депонирования и мобилизации глюкозы приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к каскаду метаболических реакций: гипогликемии, лактат-ацидозу, гиперлипидемии и гиперурикемии. Долгое время «золотым стандартом» диагностики считалась биопсия печени с гистологическим исследованием, однако в последние годы на первый план выходят молекулярно-генетические методы, позволяющие верифицировать диагноз без инвазивного вмешательства [1, 3].

Цель работы: на основе анализа литературных данных изучить классификацию гликогенозов человека, механизмы их влияния на гомеостаз и обосновать значение генетического скрининга в предупреждении тяжелых осложнений.

Общая характеристика гликогенозов

Метаболизм гликогена в норме и его значение для гомеостаза

Гликоген является основным резервным полисахаридом в организме человека, представляя собой легко мобилизуемый энергетический субстрат. И хотя практически все клетки организма человека синтезируют и используют гликоген - основными местом его депонирования служат печень (до 5–6% от массы органа) и скелетные мышцы (около 1% от массы).

Физиологическое значение депонирования гликогена заключается в поддержании гомеостаза глюкозы. В (между приемами пищи) и, особенно, во время ночного голодания, уровень глюкозы плазмы поддерживается за счет гликогенолиза в печени. Глюкоза как обязательный субстрат необходима для эритроцитов (которые лишены митохондрий) и мозга. Мышечный гликоген расходуется локально для обеспечения сокращения мышечной ткани и не участвует напрямую в регуляции гликемии.

Синтез и распад гликогена – это тонко регулируемые процессы. Ключевыми ферментами являются:

1. Гликогенсинтаза (GSY1 – в мышцах, GSY2 – в печени) – катализирует образование α -1,4-гликозидных связей.
2. Гликогенфосфоорилаза (PYGM – мышечная, PYGL – печеночная) – ключевой фермент распада пиридоксальфосфат-зависимый фермент, вторичная энзимопатия которого может давать симптомы гликогеноза.
3. Ветвящий фермент (GBE1) и деветвящий фермент (AGL) – отвечают за формирование и разрушение α -1,6-связей в точках ветвления.
4. Гликогенин – белок-праймер, инициирующий синтез новой молекулы гликогена.

Гормональная регуляция осуществляется инсулином (активирует синтез, тормозит распад) и контринсулярными гормонами (глюкагоном, адреналином), которые активируют фосфоорилазу путём системы вторичных посредников. Таким образом, любой генетический дефект в каскаде этих ферментов приводит

либо к накоплению аномального гликогена, либо к его отсутствию, что неизбежно сказывается на гомеостазе [4].

Определение и этиология гликогенозов

Гликогенозы – это наследственные заболевания, обусловленные дефицитом или полным отсутствием ферментов метаболизма гликогена. Исторически терминология сложилась так, что большинство гликогенозов характеризуются патологическим накоплением гликогена в клетках (гепатоцитах, миоцитах), что нарушает их функцию. Исключением является гликогеноз 0 типа, при котором, напротив, наблюдается резкое снижение содержания гликогена в печени [4,5].

Большинство гликогенозов наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Исключения, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу:

- Болезнь Помпе (II тип) имеет все типы наследования, включая аутосомно-рецессивное.
- Гликогеноз IXa типа сцеплен с X-хромосомой.
- Синдром PRKAG2 при мутации в гене *гамма-2 регуляторной субъединицы АМФ-активируемой протеинкиназы* (изолированный гликогеноз сердца)

По локализации преимущественного поражения гликогенозы делятся на три большие группы:

1. Печеночные (Ia, Ib, III, VI, IX, 0) – проявляются гепатомегалией и гипогликемией.
2. Мышечные (V, VII) – проявляются мышечной слабостью, судорогами и рабдомиолизом.
3. Смешанные/Генерализованные (II) – поражение всех органов и тканей.

В клинической картине особняком стоит синдром PRKAG2 – изолированный гликогеноз сердца, вызванный мутацией в гене, кодирующем $\gamma 2$ -субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК является сенсором энергии в клетке, и её дисфункция ведет к накоплению гликогена именно в кардиомиоцитах [2,4].

Классификация и клинико-биохимическая характеристика основных типов гликогенозов

Современная классификация гликогенозов включает более 15 типов, обозначаемых римскими цифрами в порядке хронологии открытия. Номенклатура постоянно уточняется с учетом молекулярно-генетических данных [4,5].

Печеночные формы (I, III, VI, IX, 0 типа)

Данная группа объединена общим симптомокомплексом: гепатомегалия, гипогликемия натошак, задержка роста.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке). Наиболее частый вариант (около 25% всех гликогенозов). Обусловлен дефицитом глюкозо-6-фосфатазы (Ia тип) или транслоказы (Ib тип). Глюкозо-6-фосфатаза – ключевой фермент, обеспечивающий выход свободной глюкозы в кровь как на заключительном этапе гликогенолиза, так и глюконеогенеза.

иохимический профиль: Тяжелая гипогликемия натощак, выраженная гиперлактатемия (лактат-ацидоз до 10 ммоль/л), гиперурикемия, гипертриглицеридемия («хилёзная сыворотка»).

Патогенез: Блокирование превращения Г-6-Ф в глюкозу активирует альтернативные пути: пентозофосфатный путь (синтез пуринов → гиперурикемия) и гликолиз → пируват → лактат (ацидоз). Накопление субстратов стимулирует липогенез, что ведет к гиперлипидемии.

Гликогеноз III типа (болезнь Кори, дефицит деветвящего фермента). В отличие от I типа, гликогенолиз частично сохранен (фосфорилаза работает, но останавливается перед точками ветвления). Накопление гликогена аномальной структуры.

Гликогеноз VI типа (болезнь Герса) и IX типа. Обусловлены дефицитом печеночной фосфорилазы (VI) или киназы фосфорилазы (IX). Течение более легкое, чем при I типе.

Гликогеноз 0 типа (GSD 0). Уникальная форма, при которой наблюдается не накопление, а дефицит гликогена в печени из-за мутации в гене гликогенсинтазы (GYS2). После приема пищи у пациентов возникает постпрандиальная гипергликемия и гиперлактатемия (так как глюкоза не запасается, а сбрасывается в лактат), которая сменяется быстрым развитием кетоза и гипогликемией при голодании. Заболевание часто путают с инсулинозависимым диабетом.

Мышечные формы (V, VII)

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла). Дефект мышечной фосфорилазы (PYGM). Характерна непереносимость физической нагрузки, мышечные боли и судороги. Гликоген накапливается в саркоплазме. Во время нагрузки невозможность использования мышечного гликогена ведет к мышечному распаду (рабдомиолиз) и повышению креатинфосфокиназы (КФК).

Гликогеноз VII типа (болезнь Таруи). Дефект *фосфофруктокиназы* в мышцах. Клиника схожа с болезнью Мак-Ардла (гликогеноз V типа) – метаболическая миопатия, вызванная гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями в гене *PYGM*. Она характеризуется дефицитом мышечной *гликогенфосфорилазы* в скелетной мышце. Отсутствие данного фермента ухудшает распад гликогена (гликогенолиз). Таким образом, пациенты не могут использовать гликоген в качестве источника энергии в скелетных мышцах).

Смешанные и редкие формы

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе). Относится к лизосомным болезням накопления. Дефицит кислой α -1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы) ведет к накоплению гликогена в лизосомах всех типов клеток. Поражаются мышцы (включая сердечную и диафрагму). Инфантильная форма быстро приводит к смерти от сердечной и дыхательной недостаточности.

Изолированный гликогеноз сердца (синдром PRKAG2). Аутосомно-доминантное заболевание, имитирующее гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП). Мутация в гене PRKAG2 ведет к нарушению энергетического сенсора АМФК, что вызывает накопление гликогена в кардиомиоцитах. Ключевые

признаки: гипертрофия левого желудочка, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (преждевременное возбуждение желудочков) и прогрессирующие нарушения проводимости (АВ-блокада), требующие имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [2,4].

Влияние гликогенозов на гомеостаз организма

Гомеостаз – это динамическое постоянство внутренней среды. Гликогенозы вызывают системный метаболический хаос.

Нарушения углеводного обмена и энергетический дисбаланс

Центральным звеном является гипогликемия (при печеночных формах). Снижение уровня глюкозы крови блокирует поступление энергии в мозг и эритроциты. Организм пытается компенсировать это активацией контринсулярных гормонов, что лишь усугубляет катаболизм. При мышечных формах энергетический дефицит возникает локально в момент нагрузки: миоциты не могут расщепить гликоген до глюкозо-6-фосфата, чтобы запустить гликолиз и синтез АТФ [1, 5] .

Вторичные метаболические расстройства

1. Лактат-ацидоз. Характерен для GSD I и GSD 0. Избыток глюкозо-6-фосфата утилизируется через гликолиз с образованием пирувата, который при невозможности его утилизации (или при гипоксии ткани) превращается в лактат. Снижение pH крови угнетает ферментативные системы и транспорт газов .

2. Гиперлипидемия. При GSD I печень превращает избыток субстратов в жирные кислоты и триглицериды, развивается жировая инфильтрация печени .

3. Гиперурикемия. Активация пентозофосфатного пути ведет к избытку рибозо-5-фосфата и усилению синтеза пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом катаболизма которых является мочевая кислота (подагра).

4. Электролитные нарушения. При мышечных формах (рабдомиолиз) из разрушенных мышц выходит калий и миоглобин, что может вызвать острую почечную недостаточность [1, 4, 5].

Значение генетического скрининга в диагностике и профилактике

Длительное время диагноз гликогеноза подтверждался инвазивной биопсией печени или мышц с гистохимическим анализом и определением активности ферментов. В настоящее время подход изменился [3, 4].

Современные методы ДНК-диагностики

Молекулярно-генетическое тестирование становится методом выбора. Применяется:

Таргетное секвенирование (анализ конкретных генов, например, G6PC, GAA, GYS2, PRKAG2).

Мультигенные панели (NGS – секвенирование нового поколения), позволяющие анализировать сразу все гены, ассоциированные с ГКМП и гликогенозами.

Секвенирование по Сэнгеру для подтверждения мутаций, найденных методом NGS, и для семейного скрининга.

Генетический анализ позволяет не только подтвердить диагноз, но и выявить бессимптомных носителей, а также провести пренатальную диагностику при последующих беременностях. В статье Комиссаровой С.М. описан клинический случай, где именно NGS позволил дифференцировать синдром PRKAG2 от гипертрофической кардиомиопатии и выявить специфическую мутацию p.Arg302Gln.

Каскадный скрининг и медико-генетическое консультирование

Каскадный скрининг – это обследование родственников первой линии родства (родители, сибсы, дети) на выявленную в семье мутацию. Метод позволяет начать раннюю доклиническую терапию. Например, при болезни Помпе заместительная ферментная терапия (ЗФТ) наиболее эффективна на ранних стадиях, до развития необратимых изменений в миокарде.

Метод эффективен в качестве профилактики - для пар с высоким риском рождения ребенка с патологией предлагается пренатальная диагностика (биопсия ворсин хориона или амниоцентез).

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. Гликогенозы являются моделью нарушения метаболического гомеостаза. Дефект одного фермента запускает цепь вторичных расстройств: от гипогликемии до подагры и цирроза печени.

2. Классификация гликогенозов постоянно расширяется (от 0 до XV типа), включая новые формы, такие как изолированный гликогеноз сердца (PRKAG2 синдром), что требует от врачей междисциплинарного подхода (педиатры, кардиологи, генетики).

3. Биохимические маркеры (глюкоза, лактат, липиды, КФК) остаются важным скрининговым инструментом, но верификация диагноза невозможна без молекулярно-генетического подтверждения.

4. Внедрение генетического скрининга (особенно каскадного) является единственным эффективным способом профилактики тяжелых манифестных форм заболевания, позволяя начать патогенетическую терапию (диетотерапию, ЗФТ, предотвращение аритмий) на доклиническом этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожокина, О. М. Сравнительный анализ показателей крови при гликогенозах различного типа / О. М. Кожокина, Е. Д. Паршева // Современные научные исследования: технические и естественные науки : сб. материалов XXXIXой междунар. очно-заочной науч.-практ. конф. Москва, 10 ноября 2023 г. : в 2 т. / отв. ред. Н. В. Бурмистров. – М., 2023. – Т. 1. – С. 15–19.

2. Изолированный гликогеноз сердца / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 110–117.

3. Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени / К. Ю. Кулебякин, Ж. А. Акопян, Т. Н. Кочегура, Д. Н. Пеньков // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 190–198.

4. Наумов, А. В. Гликоген и гликогенозы : монография / А. В. Наумов, Н. Э. Петушок. – Минск : Профессиональные издания, 2025. – 274 с.

5. Сурков, А. Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления / А. Н. Сурков // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 30–42.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Каменюк Н.А., Гусаковская Э.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Дефицит селена в некоторых географических регионах тесно связан с высоким уровнем заболеваемости патологией щитовидной железы [1] и рассматривается в качестве ключевого патогенетического звена в развитии аутоиммунных состояний в связи с недостаточностью антиоксидантных влияний и развитием окислительного стресса [2]. Аутоиммунный тиреоидит, или тиреоидит Хашимото, является наиболее распространенным органоспецифичным аутоиммунным заболеванием, на долю которого приходится до 90 % случаев всей аутоиммунной патологии щитовидной железы, а соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 1:10 соответственно [3]. Являясь основной причиной гипотиреоза у беременных, распространенность его явной формы составляет 0,5% и 3,47% для субклинической [4]. Влияние селена велико не только на жизнедеятельность клеток щитовидной железы, но также на иммунный статус организма и все уровни регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси.

Цель. Оценка влияния селена на состояние щитовидной железы и функционирование женской репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на основании сбора и анализа литературных данных. Рассматривались русско- и англоязычные журнальные публикации, соответствующие интересуемой тематике с помощью баз данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.

Результаты и их обсуждение. Влияние селена на организм реализуется после включения в селенопротеины в составе 21-й протеиногенной аминокислоты (селеноцистеина) [5]. В свою очередь, селеносодержащие белки чаще всего являются ферментами, выполняющими в организме антиоксидантные функции [5, 6], что приводит к восстановлению окисленных белков и поврежденных мембран клеток, регуляции пролиферации клеток, синтезу дезоксирибонуклеиновой кислоты и метаболизму гормонов щитовидной железы, а также предотвращению окислительного стресса, контролю окислительно-восстановительной сигнализации и процессов сворачивания/транспортировки белков в эндоплазматическом ретикулуме [7].

Селен, как незаменимый микроэлемент, должен поступать с пищей. Он обычно содержится во фруктах, овощах, злаках, мясе, яйцах, молочных