

## УРАХУВАННЯ ХРОНООСОБЛИВОСТЕЙ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЙОГО ФАРМАКОТЕРАПІЇ

*Щокіна К.Г., Дроговоз С.М., Белік Г.В.*

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

**Вступ.** У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет (ЦД) посідає друге місце після патології щитоподібної залози. За даними Міжнародної федерації діабету 2020 року кількість хворих на ЦД у світі досягла 366 млн, а в 2030 році становитиме 552 млн. Поширеність ЦД в популяції, у середньому, становить 1-8,6%. У 2020 році ЦД став причиною 4,6 млн смертей. У 2020 році в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД (близько 2% від усього населення країни), з них 10-15% припадає на ЦД I типу. Таким чином, на даний час одна людина з десяти у світі страждає на явну чи приховану форму ЦД. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

**Мета дослідження.** Проаналізувати хроноособливості розвитку та перебігу ЦД з метою визначення перспективних напрямків оптимізації його фармакотерапії.

**Методи дослідження.** Аналіз джерел літератури щодо хроноособливостей розвитку та перебігу ЦД.

**Основні результати.** У здоровій людини плазмові зміни гомеостазу глюкози відбуваються в результаті жорстко контрольованого балансу між її доставкою та утилізацією. Інсулін грає ключову роль в цьому процесі шляхом інгібування синтезу глюкози печінкою і стимулювання споживання глюкози чутливими тканинами (головним чином скелетними м'язами і жировою тканиною). Глікемія і інсулінемія - це приклади класичного добового ритму. Ритм інсуліну представляє складний коливальний процес, в якому імпульсна секреція даного гормону повторюється кожні 10-15 хв, також присутні повільні коливання з періодами в діапазоні 90-120 хв. Ритмічна регуляція секреції інсуліну в основному здійснюється глюкозою крові за принципом негативного зворотного зв'язку. Разом з тим вуглеводний обмін залежить від впливу численних аліментарних і нейрогуморальних регуляторних факторів, що визначають складність біоритмів інкреторної функції підшлункової залози.

При ЦД I типу процес гліколізу функціонує більш інтенсивно, про що свідчить зростання рівня лактату і активності лактатдегідрогенази (ЛДГ). О 8 годині рівень лактату мінімальний, але вже до 11 години він зростає і залишається підвищеним. У денні години на тлі інтенсивної терапії рівень пірувату зростає в 10-11 годин. Має місце інверсія добового ритму пірувату, що призводить до зниження показника лактат / піруват в першій половині дня, так як акрофаза лактату припадає на 19-20 ч. Відомо, що зі збільшенням тяжкості ЦД зростає кількість лактату в крові у другій половині дня, отже, починаючи з другої половини дня, слід очікувати погіршення стану хворих. У хворих на ЦД I типу спостерігається помірна гіперглікемія протягом доби; зростає частота народження нічного типу концентрації глюкози: 55% хворих мають денної тип рівня глюкози, 45% - нічний тип.

Встановлено, що концентрація мелатоніну та інсуліну в крові змінюється «у протифазі»: рівень інсуліну зростає вдень навіть натщесерце, а падає вночі, коли рівень мелатоніну, який визначає циркадіанні ритми організму, високий. Якщо робота мелатонінового циклу порушується, це неминуче тягне за собою порушення регуляції глюкози. Незалежно від того змінюється денний або нічний період ритму секреції мелатоніну, рано чи пізно це призводить до розвитку ЦД II типу. Помічено, що синтез мелатоніну і його циркадіанний ритм змінюється при ЦД II типу. Мабуть, циркадіанний ритм мелатоніну генетично пов'язаний з ризиком порушення толерантності до глюкози, аж до розвитку ЦД.

У хворих на ЦД I типу при десинхронозі вуглеводного обміну переважає нічний тип ритму метаболітів гліколізу в крові. Внутрішній десинхроноз виражається в різних комбінаціях: формування нічного типу ритму ендogenous інсуліну у хворих ЦД II типу при збереженні денного типу ритму цього показника у пацієнтів з ЦД I типу і явним його переважанням у здорових осіб; поява нічного типу ритму рівня лактату та активності ЛДГ при ЦД II типу, тоді як для хворих на ЦД I типу і здорових осіб характерний денний тип ритму даних показників; циркадіанний ритм рівня глюкози крові виявляється у частини хворих на ЦД I типу з доброю і задовільною компенсацією і зникає у пацієнтів з поганою компенсацією вуглеводного обміну.

Активність цукрознижувальних препаратів пов'язана та залежить від добових ритмів вуглеводного обміну. Причинно-наслідкові механізми такої залежності лежать в хронофармакологічній регуляції глюкози у хворих на ЦД. Тому необхідні сучасні дослідження ритмічних змін тканинного рівня ендокринної регуляції - «вторинних посередників» гормонального сигналу, а також визначення впливу факторів зовнішнього середовища на хроноструктуру вуглеводного обміну. Велику увагу необхідно приділяти нормалізації ритму вуглеводного обміну як при розробці нових цукрознижувальних ліків, так і при вивченні хронофармакологічних схем для сучасних антидіабетичних препаратів. Наприклад, для хворих на ЦД I типу характерний денний тип ритму ліпідів і нічний тип ритму рівня фосфоліпідів, тому з метою захисту структури клітинних мембран призначення препаратів, що стабілізують мембрани, більш раціонально у вечірні та нічні години. У хронобіологічній перспективі необхідні дослідження залежності цукрознижувального ефекту препаратів від часу доби та режиму харчування у хворих на ЦД. На жаль, на сьогоднішній день відсутні хронофармакологічні дані відносно багатьох цукрознижувальних препаратів.

Відсутність комплексних досліджень у цій галузі не дозволяє створити тактику доказової хронофармакологічної регуляції циркадіанних ритмів вуглеводного обміну. Вивчення хронофармакологічних особливостей антидіабетичних лікарських засобів, розробка хронофармакологічних схем лікування є одним зі шляхів удосконалення патогенетичної фармакотерапії ЦД.

**Висновки.** Дослідження хронофармакологічних особливостей сучасних та перспективних антидіабетичних препаратів є одним з перспективних напрямків оптимізації фармакотерапії ЦД обох типів.