

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. №13. – С.914-920.
2. Джураев М.Д., Эгамбердиев Д.М., Мирзараимова С.С., Худойбердиева М.Ш. Результаты хирургического лечения при местно-распространенном раке желудка // Онкология: прил. к журналу «Экспериментальная онкология». – 2008. – Т. 10. №4. – С.406-408.
3. Зырянов Б.Н., Коломиец Л.А., Тузииков С.А. Рак желудка: профилактика, ранняя диагностика, комбинированное лечение, реабилитация. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1998. – 528 с.
4. Лысов А.И., Седаков В.А., Марченко В.К., Луд Н.Г. Качество жизни пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака // Здоровоохранение. – 2004. – № 5. – С.75-76.
5. Моргошия Т.Ш., Гуляев А.В. Оценка эффективности гастродуоденального анастомоза в хирургии рака желудка //

Вестник хирургии. – 2006. – №4. – С.27-30.

6. Способ формирования арефлюксного эзофаго-гастраанастомоза при лечении рака желудка: пат. 2346661 РФ : МПК А61В17/11 / Г.Ц. Дамбаев, С.А. Антипов, А.С. Никулин, Е.Г. Дамбаева. – № 2007129405/14; заяв. 08.10.2007; опубл. 20.02.2009, Бюл. № 5.
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. – 2006. – Прил. 1. – С.5-132.
8. Hosoya Y., Hirashima Y., Hyodo M., et al. A new operative technique for the resection of gastric tube cancer by means of lifting the anterior chest wall and videoscope-assisted surgery // Dis. Esophagus. – 2008. – Vol. 21. №3. – P.275-278.
9. Young T., De Haes H., Curran D., Fayers P., et al. Bottomley, on behalf of the EORTC quality of life group. EORTC Guidelines for assessing quality of life in clinical trials // EORTC Quality of Life Group Publication, Brussels. – 2002. – March, 2-930064-27-7.

**Информация об авторах:** 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, sibmedz@mail.ru, Дамбаев Георгий Цыренович – член-корр. РАМН, зав. кафедрой, Антипов Сергей Анатольевич – к.м.н., докторант

© ШАРОЙКО В.В., ЧУРКИН В.А., КЕРШЕНГОЛЦ Б.М. – 2010

### ЦАМФ-GEFII-RIM2 ПУТЬ В K<sup>+</sup>-КАНАЛ-НЕЗАВИСИМОМ МЕХАНИЗМЕ ИНСУЛИНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ИМИДАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ BL11282

В.В. Шаройко, В.А. Чуркин, Б.М. Кершенголиц

(Институт биологических проблем криолитозоны ЯНЦ СО РАН, Якутск, директор – к.б.н., доц. П.А. Ремигайло)

**Резюме.** Имидазолиновое соединение BL11282 обладает полностью глюкозозависимым эффектом на секрецию инсулина, и поэтому может рассматриваться как многообещающий антигипергликемический агент в терапии сахарного диабета второго типа. Проведенные эксперименты показали, что: 1) пролонгированная инкубация панкреатических островков с BL11282 приводит к десенситизации последующего ответа к этому имидазолину; 2) пролонгированная инкубация с BL11282 сопровождается увеличением ответа при стимуляции повышенной концентрацией глюкозы; 3) десенситизация ответа островков к BL11282 не приводит к потере чувствительности островков к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), но значительно снижается секреция инсулина из островков при действии этого пептида. Последний эффект показывает важность сигнального пути ГПП-1 в инсулинотропной активности BL11282. Наши результаты показали вовлечение сигнального пути цАМФ-GEFII-Rim2 в BL11282-стимулированной секреции инсулина.

**Ключевые слова:** секреция инсулина, панкреатические островки, BL11282, ГПП-1, цАМФ.

### CAMP-GEFII-RIM2 PATHWAY IS INVOLVED IN THE K<sup>+</sup>-CHANNEL-INDEPENDENT MECHANISM OF INSULINOTROPIC ACTIVITY OF NEW IMIDAZOLINE COMPOUND BL11282

V.V. Sharoyko, V.A. Churkin, B.M. Kershengolts  
(Institute of Biological Problems of Cryolithozone, Yakutsk)

**Summary.** Imidazoline compound BL11282 possesses a pure glucose-dependent effect on insulin release and, therefore can be considered as a promising antihyperglycemic agent for type 2 diabetes. The data obtained show that: 1) overnight pretreatment of pancreatic islets with BL11282 desensitizes subsequent islet response to this imidazoline; 2) overnight pretreatment with BL11282 is accompanied by an increased islet response to subsequent high glucose concentration; 3) desensitization of islet response to BL11282 does not eliminate subsequent islet response to glucagon-like peptide-1 (GLP-1), however, significantly decreases the fold stimulation of insulin release by this peptide. The latter effect points out to the importance of GLP-1 in insulinotropic activity of BL11282. Our results support the involvement of cAMP-GEFII-Rim2 pathway in BL11282-stimulated insulin secretion.

**Key words:** insulin secretion, pancreatic islets, BL11282, GLP-1, cAMP.

Производные сульфонилмочевины применяются для терапии сахарного диабета второго типа. Механизм их действия заключается в блокировании субъединицы SUR1 АТФ-чувствительных K<sup>+</sup> каналов, приводящий к их закрытию и деполяризации мембран β-клеток, что вызывает открытие Ca<sup>2+</sup> каналов и быстрое поступление ионов Ca<sup>2+</sup> внутрь клеток, стимулируя тем самым секрецию инсулина. Побочным эффектом производных сульфонилмочевины могут быть эпизоды гипогликемии, поскольку эти производные способны потенцировать секрецию инсулина и при нормальной концентрации глюкозы в крови (высокая аффинность сульфонилмочевины к субъединице калиевого канала SUR1). В связи с этим нами было исследовано новое имидазолиновое

производное 5-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метилендол (BL11282; рис. 1), которое, в отличие от производных сульфонилмочевины, не воздействует на АТФ-чувствительные K<sup>+</sup>-каналы, и соответственно, потенцирует секрецию инсулина только при повышенной концентрации глюкозы, и следовательно, минимизирует риск развития гипогликемии. С одной стороны BL11282 является потенциальным веществом для разработки фармацевтических препаратов с улучшенными свойствами (надежный контроль гликемии), а с другой – веществом, с помощью которого можно идентифицировать сигнальные пути, вовлеченные в секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса.

Имидазолиновое соединение BL11282 было разрабо-

тано как соединение, обладающее полностью глюкозо-зависимой инсулинотропной активностью, сходной с глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1).

Система цАМФ играет ключевую роль в механизме полностью глюкозо-зависимой инсулинотропной активности ГПП-1. ГПП-1 является пептидом, который взаимодействует с G-белок связанным рецептором и активирует  $G_s$ -аденилат циклазу-цАМФ сигнальный путь [1,2]. Это приводит к накоплению цАМФ и, как следствие, активации протеин киназы А и цАМФ-GEFII-Rim2 сигнальных путей, вовлеченных в экзоцитоз инсулина [3,4].

Цель работы: исследовать, пересекаются ли сигнальные пути известного пептида ГПП-1 и нового имидазолинового соединения BL11282, а также выявить эффекты долговременной инкубации панкреатических островков с BL11282 на их последующую стимуляцию глюкозой, BL11282 и ГПП-1.

### Материалы и методы

BL11282, Eli Lilly (Indianapolis, IN, USA). ГПП-1, Polypeptide Laboratories GmbH (Wolfenbüttel, Germany), мутантные плазмиды pSR $\alpha$ -cAMP-GEFII (G114E, G422D) pCMV-NA-Rim2 $\Delta$  (193-830) (предоставлены проф. Сузуми Сейно, Chiba University, Япония). LipofectAMINE 2000, Invitrogen-Life Technologies (California, USA). Крысиный инсулин, Novo Nordisk (Denmark). Все реактивы были аналитической степени чистоты.

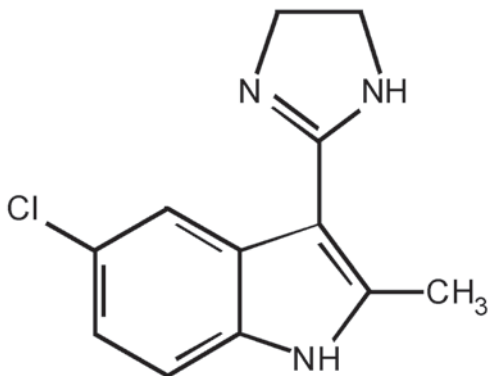


Рис.1. Структура BL11282.

Изолирование островков крыс линии Вистар (возраст 2-3 месяца) проводилось путем диссоциации ткани поджелудочной железы раствором коллагеназы. Выделенные островки инкубировались в среде RPMI1640, содержащей 5,5 мМ глюкозы, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 100 U/мл пеницилина и 0,1 мг/мл стрептомицина сульфата, в инкубаторе при 37°C во влажной атмосфере воздуха 95% и концентрацией CO<sub>2</sub> 5%, в течение 18-24 ч. Затем островки использовали для проведения экспериментов.

Клетки линии MIN6 культивировались в среде DMEM, содержащей 25 мМ глюкозы, 10% эмбриональной сыворотки теленка, 50 U/мл пеницилина, 0,05 мг/мл стрептомицина сульфата и 50 мкМ  $\beta$ -меккаптоэтанола. Клетки культивировались в инкубато-

ре при 37°C во влажной атмосфере воздуха 95% и концентрацией CO<sub>2</sub> 5%. Клетки трисинизировали 0,1% раствором трипсина и 0,02% ЭДТА и высевались на 24-луночные планшеты за 24 ч до трансфекции.

Секреция инсулина в островках измерялась в буфере Кребса, содержащем (в мМ): 115 NaCl, 4,7 KCl, 2,6 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 20 NaHCO<sub>3</sub>, 16 HEPES и 2 мг/мл БСА, pH 7,4. Островки предварительно инкубировали в буфере с 3,3 мМ глюкозы при 37°C в течение 1 ч. Группы из трех островков инкубировали при 37°C в течение 1 ч в 300 мкл буфера, содержащего 3,3 или 16,7 мМ глюкозы, или 16,7 мМ глюкозы и BL11282 или ГПП-1.

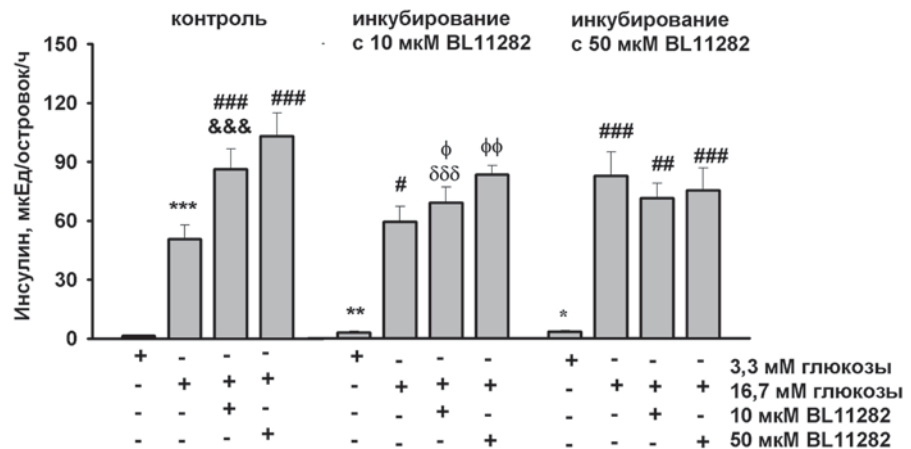
Секреция инсулина в клетках MIN6 измерялась в буфере EBSS, содержащем (в мМ): 115 NaCl, 5,3 KCl, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 1,0 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 MgSO<sub>4</sub>, 26 NaHCO<sub>3</sub> и 1 мг/мл БСА, pH 7,4. MIN6 клетки предварительно инкубировались в EBSS с 1 мМ глюкозы при 37°C в течение 1 ч. Затем клетки инкубировались при 37°C в течение 1 ч в 500 мкл буфер EBSS, содержащий 1 или 25 мМ глюкозы, или 25 мМ глюкозы плюс 50 мкМ BL11282. Измерение концентрации инсулина в супернатантах после инкубации островков или клеточных линий проводилось радиоиммунным методом с использованием крысиного инсулина в качестве стандарта.

Трансфекция  $\beta$ -клеток MIN6 проводилась в присутствии LipofectAMINE 2000 в соответствии с инструкцией производителя. Эффективность трансфекции оценивали по флуоресценции EGFP репортера, используя инвертированный микроскоп (Zeiss Axiovert 133TV; MicroImaging Carl Zeiss). Измерение секреции инсулина в  $\beta$ -клетках MIN6 было проведено через 72 ч после трансфекции, когда эффективность трансфекции была максимальной.

Статистическая обработка данных проводилась с вычислением t-критерия Стьюдента и использованием пакета программ Sigma Plot для Windows (версия 7.1016 SPSS, INC), Statistica (версия 5.0, Statsoft, Inc). Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка для указанного числа экспериментов. Разницу между средними считали значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе эффекта BL11282 на секрецию инсулина, был использован подход, включающий десенситизацию  $\beta$ -клеток к инсулинотропному действию BL11282 при длительной инкубации с данным соединением. Полученные результаты показывают, что 20-21 часо-



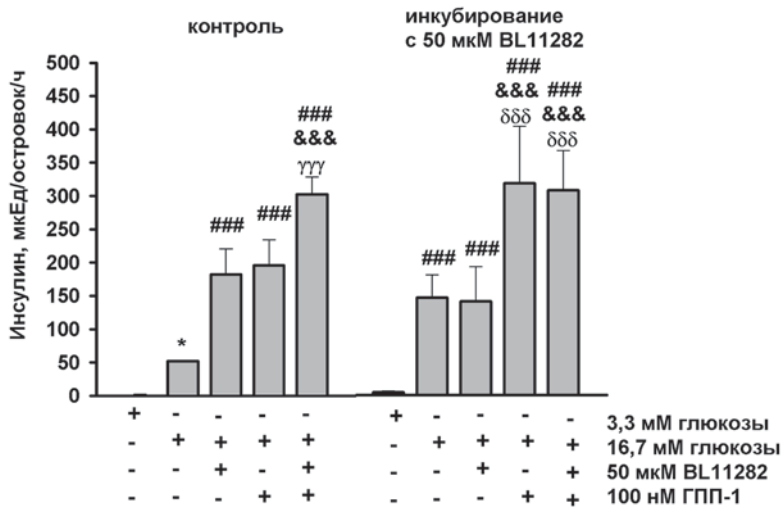
Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка для четырех независимых экспериментов (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  относительно 3,3 мМ глюкозы, контроль; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы, контроль; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  относительно 16,7 мМ глюкозы, инкубация с 10 мкМ BL11282,  $\delta\delta\delta\delta p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы, + 50 мкМ BL11282, инкубация с 10 мкМ BL11282).

Рис. 2. Эффект пролонгированной инкубации островков Вистар с 10 и 50 мкМ BL11282 в течение 20-21 ч.

вая предварительная инкубация островков поджелудочной железы с BL11282 и последующей стимуляцией этим же соединением приводит к десенситизации островков в ответ на это имидазолиновое соединение (нет повышения секреции инсулина; рис. 2). Тогда как в контрольных островках наблюдалось значимое увеличение секреции инсулина в присутствии 50 мкМ BL11282.

Следует также отметить, что после 20-21 ч инкубации островков с 10 или 50 мкМ BL11282 последующая секреция инсулина при 3,3 мМ глюкозы была значимо выше по сравнению с контролем (рис. 2). При 16,7 мМ глюкозы секреция инсулина дозозависимо увеличивалась по сравнению с островками, инкубированными в отсутствии BL11282 (рис. 2).

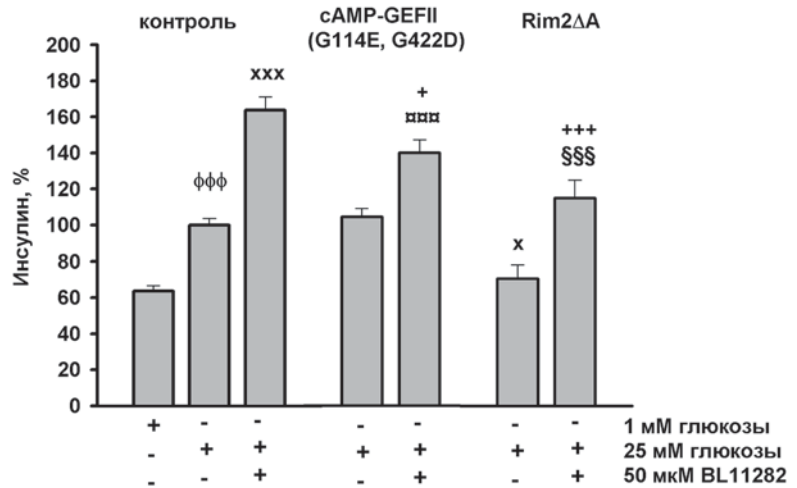
Десенситизация островков к BL11282 не снижала способность ГПП-1 стимулировать глюкозоиндуцированную секрецию инсулина при условиях, когда ГПП-1 добавлялся в отсутствие или присутствии BL11282 (рис. 3). Кроме того, десенситизация островков к BL11282 значительно уменьшала степень потенцирования глюкозо-индуцированной



Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка для трех независимых экспериментов (\* $p < 0,05$  относительно 3,3 мМ глюкозы, контроль;  $###p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы, контроль;  $###p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы + 50 мкМ BL11282, контроль;  $###p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы + 100 нМ ГПП-1, контроль;  $###p < 0,001$  относительно 16,7 мМ глюкозы, инкубация с 50 мкМ BL11282).

Рис. 3. Эффект пролонгированной инкубации панкреатических островков с BL11282 на BL11282- и ГПП-1-стимулированную секрецию инсулина.

секреции инсулина в присутствии ГПП-1. Так, в контрольных островках BL11282 индуцировал увеличение секреции инсулина в 3,9 раза при концентрации глюкозы 16,7 мМ. Добавление 100 нМ ГПП-1 в присутствии 16,7 мМ глюкозы приводило к увеличению секреции инсулина в 4,3 раза. Комбинация 50 мкМ BL11282 и 100 нМ ГПП-1 давала аддитивный эффект в секреции инсулина, т.е. увеличение в 6,8 раза (табл. 1). Кроме того, в островках, десенситизированных к BL11282, добавление только ГПП-1 или в комбинации с BL11282 давало практически одинаковое увеличение числа раз потенцирования глюкозо-стимулированной секреции



Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка для трех независимых экспериментов ( $###p < 0,001$  относительно 1 мМ глюкозы, контроль;  $*p < 0,05$ ,  $###p < 0,001$  относительно 25 мМ глюкозы, контроль;  $*p < 0,05$ ,  $###p < 0,001$  относительно 3,3 мМ глюкозы + 50 мкМ BL11282, контроль;  $###p < 0,001$  относительно 25 мМ глюкозы, cAMP-GEFII (G114E, G422D);  $###p < 0,001$  относительно 25 мМ глюкозы, Rim2ΔΔ).

Рис. 4. Эффект BL11282 на секрецию инсулина в β-клетках MIN6, экспрессирующих cAMP-GEFII и Rim2ΔΔ.

ции инсулина, в 2,4- и 2,5-раза, соответственно. Эти числа раз стимуляции секреции инсулина в присутствии только ГПП-1 или в комбинации с BL11282 были значительно ниже в десенситизированных островках по сравнению с разами стимуляции секреции инсулина этими веществами в контрольных условиях (табл. 1).

В островках, инкубированных с BL11282, отмечалось снижение степени стимуляции при действии ГПП-1 в два раза по сравнению с контрольными островками (табл. 1). Это значит, что BL11282 задействует путь сигнальной трансдукции пептида ГПП-1, т.е. cAMP/PKA и cAMP-GEFII-Rim2, и пролонгированная инкубация с имидазолином приводит к снижению активности этого сигнального пути. Для проверки возможной роли cAMP-GEFII-Rim2-сигнального пути в механизме инсулинотропного действия BL11282 β-клетки MIN6 были трансфицированы мутантными плазмидами cAMP-GEFII и Rim2. Экспрессия мутантных белков cAMP-GEFII (G114E, G422D) и Rim2ΔΔ в β-клетках MIN6 приводила к значимому снижению секреции инсулина в присутствии BL11282 (рис. 4).

Таким образом, нами установлен сигнальный путь в инсулинотропном действии нового инсулинотропного соединения BL11282 через комплекс cAMP-GEFII-Rim2, контролирующий

Таблица 1

Эффект пролонгированной инкубации с BL11282 на число раз стимуляции секреции инсулина из панкреатических островков при действии BL11282 и ГПП-1<sup>1</sup>

Варианты	Соотношение	Контроль	BL11282
(16,7 мМ глюкозы+BL11282)/16,7 мМ глюкозы	A	3,9±0,7	1,0±0,2 <sup>##</sup>
(16,7 мМ глюкозы +GLP-1) / 16,7 мМ глюкозы	Б	4,3±1,0	2,4±0,4 <sup>*.δ</sup>
(16,7 мМ глюкозы +GLP-1+BL11282)/16,7 мМ глюкозы	В	6,8±2,0 <sup>##, *</sup>	2,5±0,7 <sup>###, δδ</sup>

Примечание: <sup>1</sup>Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего для трех независимых экспериментов. <sup>##</sup> $p < 0,01$  относительно А, контроль;  $*p < 0,05$  относительно Б, контроль;  $###p < 0,001$  относительно В, control;  $δp < 0,05$ ,  $δδp < 0,01$  относительно А, инкубация с BL11282.

слияние инсулиновых везикул с плазматической мембраной.

Кроме того, нами было установлено, что пролонгированное воздействие BL11282 на панкреатические островки приводит к повышению их чувствительности к последующей стимуляции глюкозой. Данный эффект может быть объяснен изменением экспрессии неко-

торых белков, которые были идентифицированы при аналогичных условиях инкубации [8]. В нашей предыдущей статье было показано, что пролонгированная инкубация островков с BL11282, приводящая к десенситизации инсулинового ответа к имидазолу, сопровождается увеличением экспрессии белков, участвующих в фолдинге, метаболизме и экзоцитозе [8].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gromada J., Holst J.J., Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1 // *Pflugers Arch.* – 1998. – Vol. 435. – P.583-594.
2. MacDonald P.E., El-Kholy W., Riedel M.J., et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion // *Diabetes* 51 Suppl 3:S434-442, 2002.
3. Seino S., Shibasaki T. PKA-dependent and PKA-independent pathways for cAMP-regulated exocytosis // *Physiol Rev* 85:1303-1342, 2005.
4. Doyle M.E., Egan J.M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas // *Pharmacol Ther* 113:546-593, 2007.
5. Sharoyko V.V., Zaitseva I.I., Varsanyi M., et al. Monomeric G-protein, Rhes, is not an imidazoline-regulated protein in

pancreatic beta-cells // *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(3), 1455-1459.

6. Sharoyko V.V., Zaitseva I.I., Leibiger B., et al. Arachidonic acid signaling is involved in the mechanism of imidazoline-induced KATP channel-independent stimulation of insulin secretion // *Cell Mol Life Sci.* – 2007. – Vol. 64. №22. – P.2985-2993.

7. Efanov, A.M., Zaitsev, S.V., Efanova I.B., et al. Signaling and sites of interaction for RX-871024 and sulfonylurea in the stimulation of insulin release // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol. 274. №4. Pt 1. – E751-757.

8. Jägerbrink T., Lexander H., Palmberg C., et al. Differential protein expression in pancreatic islets after treatment with an imidazoline compound // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 64(10): 1310-6, 2007.

**Информация об авторах:** 677000, г. Якутск, пр. Ленина, 41; e-mail: sharoyko@gmail.com; Шаройко Владимир Владимирович – научный сотрудник, к.б.н.; Кершенгольц Борис Моисеевич – зав. лабораторией, д.б.н., профессор.

© БЫКОВА Н.М., КУЛИКОВ Л.К., ПРИВАЛОВ Ю.А., НАВТАНОВИЧ Н.А., ШАБАНОВА О.Г., СОБОТОВИЧ В.Ф., СМОРНОВ А.А. – 2010

#### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА И ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Н.М. Быкова<sup>2</sup>, Л.К. Куликов<sup>1</sup>, Ю.А. Привалов<sup>1</sup>, Н.А. Навтанович<sup>2</sup>, О.Г. Шабанова<sup>2</sup>,  
В.Ф. Соботович<sup>1</sup>, А.А. Смирнов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии с эндоскопией, зав. – д.м.н., проф. Л.К. Куликов; <sup>2</sup>МУЗ «Городская клиническая больница №10», гл. врач – С.В. Есев, эндокринологическое отделение, зав. – к.м.н. Н.М. Быкова)

**Резюме.** Применение обученной нейронной сети позволило выделить наиболее существенные признаки, позволяющие прогнозировать вероятность наличия гиперальдостеронизма и гиперкортизолизма у пациентов с инцидентомами надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** инцидентомы надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией, нейронная сеть, прогнозирование.

#### PREDICTION OF HYPERALDOSTERONISM AND HYPERCORTICOIDISM IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS ON THE BASE OF NEURAL NETWORKS

N.M. Bykova<sup>2</sup>, L.K. Kulikov<sup>1</sup>, U.A. Privalov<sup>1</sup>, N.A. Navtanovich<sup>2</sup>, O.G. Shabanova<sup>2</sup>, V.F. Sobotovich<sup>1</sup>, A.A. Smirnov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №10)

**Summary.** The application of the trained neural network has allowed us to define the most essential signs, allowing to predict probability of hyperaldosteronism and hypercorticoicism in patients with adrenal incidentaloma in combination with arterial hypertension.

**Key words:** adrenal incidentaloma in combination with arterial hypertension, neural network, prediction.

За последние десятилетия наблюдается ренессанс ранней диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПА), причем случаи ПА с гипокалиемией выявляется всего у 0,5% пациентов. В настоящее время признано, что среди пациентов с ПА преобладают пациенты с нормокалиемией, это привело к намного более высокому числу распространенности ПА и составило в настоящее время от 5 до 13% от всех пациентов с АГ [5,8,9].

Синдром Кушинга считается относительно редким заболеванием. По литературным данным синдром Кушинга в год выявляется 0,24 случая на 100000 населения [7]. По данным ВОЗ 80% таких пациентов имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому это заболевание требует раннего выявления и лечения.

Целенаправленное изучение функции инциденталом свидетельствует о том, что от 5 до 20% из них являются

гормонально-активными и в настоящее время они получили название синдромом пре-Кушинга или синдром пре-Конна [6]. Гиперпродукция гормонов надпочечников вызывает стойкую АГ, которую диагностируют как эссенциальную и долгое время безуспешно лечат. Учитывая этот факт, многие исследователи рекомендуют в каждом случае АГ исключать надпочечниковую гипертензию [7,9]. Субклинический синдром Кушинга выявляется в 5-15%, феохромоцитомы – в 1,5-13%, альдостеромы – в 7% [5,7]. В своей работе мы использовали обученную нейронную сеть для выявления и классификации признаков, свидетельствующих о «скрытых» симптомах гормональной активности инциденталом надпочечников в сочетании с артериальной гипертензией. Известно, что нейронные сети (НС) применяются в областях науки, где необходимо решать трудные задачи прогнозирования, классификации, либо управления.