

59. Pollare T., Lithell H., Berne C. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 167–174.
60. Radack K., Deck C. // J. Amer. Coll. Nutr. — 1989. — Vol. 8. — P. 376–385.
61. Randle P. J., Newsholme E. A., Garland P. B. // Biochem. J. — 1964. — Vol. 93. — P. 652–665.
62. Reaven G. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 12. — P. 1595–1607.
63. Rebuffe-Scrive M., Anderson B., Olbe L., Bjorntorp P. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38. — P. 453–458.
64. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R. A. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 610–631.
65. Sacks F. M. // Nutr. Rev. — 1989. — Vol. 47. — P. 291–300.

66. Tjoa H. I., Kaplan N. M. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 6. — P. 449–460.
67. Valsania P., Micossi P. // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 4. — P. 385–405.
68. Wade A. J., Marbut M. M., Round J. M. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 805–808.
69. Wajchenberg B. L., Malerbi D. A., Rocha M. S. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 1. — P. 19–29.
70. Ward K. D., Sparrow D., Vokonas P. S. et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 137–144.
71. Webber J., Donaldson M., Allison S. P. et al. // Ibid. — P. 840.
72. Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 702–706.

Поступила 02.04.96

© Н. И. ВЕРБОВАЯ, Е. А. ЛЕБЕДЕВА, 1997

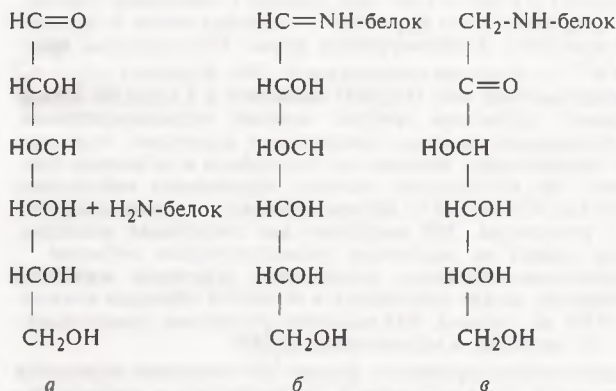
УДК 616.379-008.64-06:616.13/.14]-07:616.153.96

Н. И. Вербовая, Е. А. Лебедева

РОЛЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербовая) Самарского государственного медицинского университета

Гликозилирование белков является одним из важных механизмов в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета. Гликозилированием называется реакция неферментативного соединения глюкозы с аминокислотами белка. Эта реакция была впервые описана L. Maillard в 1913 г. Она является неспецифической и протекает по механизму, представленному на рисунке.



Реакция образования фруктозамина.

а — взаимодействие между глюкозой крови и белком со свободной аминокислотой; б — 1-амино-1-дезоксиглюкоза (основание Шиффа); в — 1-амино-1-дезоксифруктоза (стабильный кетоамин); г — преобразование Амадори.

При инкубации белка с глюкозой в течение короткого промежутка времени (за несколько часов) образуются обратимые основания Шиффа [4]. При дальнейшей экспозиции с глюкозой (в течение недель) они превращаются в стабильные продукты (продукты Амадори или кетоамины). Эти вещества являются обратимыми продуктами ранней гликозилизации [6]. Их концентрация повышается при росте гипергликемии и увеличении времени инкубации; включение в структуру белков быстро достигает устойчивого «плато». Поскольку эти продукты обратимы, не происходит их накопления на структурах долгоживущих белков в течение длительного времени, и их концентрация не коррелирует со степенью выраженности сосудистых осложнений.

Первым и наиболее изученным гликозилированным белком является гликозилированный гемоглобин (ГлГ), который широко используется в клинической практике как интегральный показатель гликемии за последние 6–8 нед [11, 29]. Сумма гликозилированных белков плазмы определяется как фруктозамин, основную часть которого составляет гликозилированный альбумин, определяющий длительность циркуляции фруктозамина в сосудистом русле (20 дней). Таким образом, фруктозамин является интегральным показателем гликемии за последние 3 нед [1, 5, 27].

При выборе метода контроля за гипергликемией следует учитывать, что определение содержания ГлГ более информативно при длительных сроках заболевания и наличии ангиопатий [20, 49]. Диагностическое значение фруктозамина определяется тем, что его время нахождения в крови значительно короче. Наиболее рационально использовать фруктозамин для оценки гомеостаза глюкозы у детей, у которых гипергликемия особенно нестабильна [52].

Первичной гликозилизации подвергаются не только альбумины, но и другие белки плазмы крови. Гликозилирование аполипопротеинов, входящих в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), приводит к увеличению электрофоретической подвижности и замедлению деградации последних с помощью фибробластов, что может способствовать развитию атеросклероза [51]. Гликозилированные ЛПНП активно подвергаются вторичной оксидизации, в результате чего они приобретают атерогенные свойства [32].

Значительные изменения обнаружены в обмене гликозилированных липопротеидов очень низкой плотности [35]. Содержащиеся в них триглицериды хуже подвергаются расщеплению липопротеиновой липазой. Это является одним из факторов поддержания гипертриглицеридемии при сахарном диабете.

Гликозилирование гепаринового кофактора приводит к снижению его активности, что способствует тромбообразованию [17]. Инкубация коллагена и ламинина — основных белков базальной мембраны — с глюкозой в течение 12 дней приводит к полному исчезновению рецепторов к гепарину на этих белках, что способствует нарушению структуры мембран и развитию ангиопатий [45].

При длительно существующей гипергликемии обратимые продукты гликозилизации (продукты Амадори) подвергаются перестройке с образованием стабильных комплексов — конечных продуктов предшествующей гликозилизации (AGE_s). Большая их часть имеет желтовато-коричневую окраску, содержит флуоресцентные хромофоры и обладает специфическими спектральными характеристиками. Этот каскад реакций также называется реакциями побурения [2]. Эти соединения накапливаются на длительно живущих белках, приводя к их значительным структурным или функциональным повреждениям [3, 9, 48]. Различные группы AGE_s формируются путем деградации, циклизации, перегруппировки, полимеризации ранних продуктов гликозилизации [37, 39]. При гетероциклической конденсации 2 молекул глюкозы и аминокислот 2 молекул лизина происходит образование нового соединения, связывающего 2 молекулы белка. Это 2-фурил-4 [5]-[2-фурил]-1-Н-имидазол. Выделены также соединения, получившие название 1-алкил-2-формил-3,4-дигликозил-пирролы. При неэнзиматическом соединении рибозы, лизина и аргинина возможен синтез пентозидина — имидазо [4, 5] пиридина.

За счет AGE_s происходит образование ковалентных связей между белковыми молекулами и их дериватами [24]. Накопление AGE_s пропорционально времени и интегральному показателю уровня глюкозы. Если продукты ранней гликозилизации обратимы и отсутствует их корреляция со степенью выражен-

ности ангиопатий, то отмечается коррелятивная связь между степенью накопления AGE_s на коллагене и выраженностью диабетических ангиопатий [36]. Наличие активных соединений в составе AGE_s приводит к тому, что они захватывают растворимые белки, в том числе ЛПНП, что является одним из важных факторов развития атеросклероза. Показано, что коллаген аорты крыс с диабетом в 2,5 раза больше ЛПНП, чем у контрольных животных [6, 14]. Иммуобилизация ЛПНП на длительно живущих белках сосудистой стенки может привести к формированию фиброзных бляшек. Применение специфического блокатора AGE_s-образования аминогуанидина у крыс с диабетом предотвращало фиксацию ЛПНП на сосудистой стенке, что подтверждает участие AGE_s в атеросклеротическом процессе. AGE_s-модификации подвергаются как белковые (апоВ-протеины), так и липидные компоненты ЛПНП. Обнаружено значительное их увеличение у лиц с диабетом, особенно при наличии нефропатии. Тесная корреляция AGE_s-ЛПНП-уровня с числом и выраженностью микроангиопатий указывает на участие AGE_s-структур в патогенезе диабетических осложнений [10]. AGE_s могут накапливаться на молекуле гемоглобина. В норме AGE_s-гемоглобин составляет 0,42% от всего циркулирующего гемоглобина. При диабете этот показатель увеличивается до 0,78%. Он может служить индексом поражения тканей поздними продуктами гликозилиции.

Возможно накопление AGE_s на ДНК, которая является длительноживущим белком [48]. Это может привести к нарушению репликации и транскрипции ДНК и к хромосомным нарушениям.

Длительная экспозиция периферических нервных стволов с глюкозой приводит к необратимому AGE_s-образованию, что сопровождается фиксацией IgG и IgM. Гликозилированные продукты распознаются через специфические рецепторы и удаляются макрофагами, что может привести к повреждению миелина и демиелинизации [46].

Наличие химически активных AGE_s приводит к образованию ковалентных связей между молекулами нерастворимых белков [41]. При диабете отмечено увеличение ковалентных связей с IV типом коллагена, что нарушает структуру базальной мембраны и изменяет ее свойства. Коллаген становится менее растворимым, более гидрофобным, менее чувствительным к действию протеолитических ферментов и как следствие этого более ригидным, возрастает его термостабильность. Аналогичные изменения в структуре долгоживущих белков выявлены при старении [19, 40], однако при сахарном диабете AGE_s-образование идет быстрее и сопровождается большим количеством ковалентных связей и структурных изменений.

Исследования последних лет показали, что макрофаги играют важную роль в распознавании и удалении AGE_s. Интенсивность удаления AGE_s, а также "старого" и модифицированного протеина играет важную роль при усиленном AGE_s-образовании и определяет степень повреждения тканей. На поверхности макрофагов идентифицированы рецепторы, которые узнают и специфически связывают AGE_s [8, 25, 47]. Эти рецепторы состоят из 2 субъединиц по 83 и 36 Д с неизвестной функцией. Структура этих рецепторов отличается от описанных ранее "scavenger"-рецепторов для ЛПНП. Плотность рецепторов у контрольных крыс составляет $1,5 \cdot 10^5$ рецепторов на клетку с константой чувствительности K_a $1,75 \cdot 10^7$ М⁻¹.

У крыс с аллоксановым сахарным диабетом, когда возникает гипoinsулинемия, отмечено 2–3-кратное увеличение плотности рецепторов — $(2,98 \pm 0,25) \cdot 10^5$ — без изменения их чувствительности — $(1,25 \pm 0,05) \cdot 10^7$ М⁻¹. Выявлено умеренное (на 25–30%) ускорение деградации AGE_s-альбумина, меченного ¹²⁵I, при инсулинзависимом диабете, в то время как при "гиперинсулиновом" диабете у мышей отмечено уменьшение числа AGE_s-рецепторов и их чувствительности, сочетающееся с замедлением деградации AGE_s-альбумина на 50%. Это исследование подтверждает наличие инсулинчувствительного механизма, который модулирует функцию AGE_s-рецепторов макрофагов. Высокий уровень инсулина на периферии имеет неблагоприятное воздействие на рецепторное удаление AGE_s, что способствует развитию ангиопатии у лиц со II типом диабета или нарушенной толерантностью к углеводам.

Комплекс протеин — AGE_s фиксируется на рецепторах макрофагов, что приводит к синтезу и секреции монокинов — фактора некроза опухолей (TNF) и интерлейкина-1 (IL-1). Установлено [8], что макрофаги при инкубации с AGE_s-альбуми-

ном в течение 24 ч выделяют в 10 раз больше TNF и IL-1, чем при инкубации с обычным белком. Эти монокины передают сигнал на близлежащие мезенхимальные клетки сосудистой стенки, которые в ответ начинают секретировать коллагеназу и экстрацеллюлярные протеазы. Те же монокины, которые вызывают каскад локальных дегенеративных изменений в сосудистой стенке, стимулируют синтез белка и в других клетках. IL-1 усиливает синтез коллагена IV типа в клубочках, пролиферацию фибробластов, гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и мезангиума. TNF вызывает освобождение тромбоцитарного фактора роста из агрегированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к пролиферации экстраваскулярного матрикса. Секрция TNF также усиливает изменения в эндотелиальных клетках, что повышает их проницаемость в 15 раз. Инъекция TNF in vivo приводила к усилению проницаемости для белка в течение 6 нед и неоваскуляризации роговицы.

Повышение проницаемости сосудов обусловлено дисфункцией эндотелиальных клеток и экстрацеллюлярного матрикса. Образование ковалентных связей с белками матрикса приводит к уменьшению связывающих мест для протеогликанов. Кроме того, отмечается деградация протеогликанов в ответ на секрецию монокинов. Все это приводит к нарушению структуры базальной мембраны, уменьшает электростатический барьер для васкулярной проницаемости. Помимо этого, увеличивается общее количество белка в сосудистой стенке за счет резистентности ковалентных связей к протеазам, что приводит к неэластичности сосудов. Накопление AGE_s в матриксе может стимулировать тромбоциты к агрегации и высвобождению тромбоцитарного фактора роста. В то же время усиливается пролиферация матричных структур под воздействием факторов роста, что приводит к сужению и закупорке просвета сосудов.

В последнее время внимание исследователей привлекла проблема образования nitric oxide (NO) и его роль в патогенезе диабета и его осложнений [21, 22]. NO является свободным радикалом и образуется путем ферментатического превращения L-аргинина в L-цитруллин при участии L-синтазы. Выделены 2 изоформы этого фермента — конститутивная и цитокин-обусловленная. Конститутивная форма NO-синтазы является Ca²⁺- и кальмодулинзависимой. Оба фермента являются флавопротеинами, они НАДФН-зависимы и в качестве дополнительного кофактора требуют наличия тетрагидроптерина. Конститутивный фермент обнаружен в эндотелии, головном мозге, тромбоцитах, недавно он был найден в островках Лангерганса. Он катализирует процесс образования небольшого количества NO в ответ на физиологические стимулы или активацию рецепторов. NO выступает как сигнальная молекула, которая влияет на различные физиологические ситуации — эндотелиально-зависимую релаксацию, угнетение агрегации тромбоцитов, может участвовать в усилении секреции инсулина в ответ на глюкозу. NO вызывает активацию гуанилатциклазы, что приводит к образованию цГМФ.

Цитокининдуцированная форма NO-синтазы образуется в макрофагах, гладкомышечных, микроглиальных, мезангиальных клетках, гепатоцитах и β-клетках островков под воздействием эндотоксина, TNF, IL-1 и интерферона (IFN-γ). Эта изоформа фермента катализирует образование очень больших количеств NO, которые дают цитостатический и цитотоксический эффект. Этот эффект обусловлен разрушением активных центров в железосодержащих ферментах и приводит к нарушению функции митохондрий и синтеза ДНК.

NO, вырабатываемый в эндотелии сосудов, называется эндотелиальным фактором релаксации. Для того чтобы активировать гуанилатциклазу гладкомышечных клеток, он должен перейти из интимы в медию, которые отделены друг от друга слоем субэндотелиального коллагена. Было обнаружено, что ранние продукты гликозилиции (основания Шиффа и продукты Амадори) не влияют на уровень NO и эндотелиальную релаксацию. Показано, что ослабление вазодилатации наблюдается через 2 мес после развития экспериментального диабета и сохраняется на определенном уровне в течение 1 года. Это связано с AGE_s, которые формируются в период от нескольких недель при экспериментальном диабете [9].

Способность "гасить" образование NO обнаружена у окисленных AGE_s-форм, которые являются источником свободных радикалов. Эти радикалы взаимодействуют с NO и приводят к его инактивации. Нормализация уровня глюкозы, ликвидация кетоацидоза после назначения инсулинотерапии не приводили к восстановлению нарушенной вазодилатации. Экспериментальным животным в ранние сроки после возникновения сахарного диабета назначали блокатор AGE_s-образования аминогуанидин — отмечено сохранение вазодилатирующего эф-

фекта. Позднее назначение амингуанидина (через 1 мес), когда были сформированы AGE_s, оказалось неэффективным.

Ускоренное образование AGE_s приводит к активации макрофагов, увеличению продукции TNF и IL-1, а также NO в больших концентрациях, который вызывает клеточную деструкцию [40]. Показано, что IL-1 приводит к активации индуцированной NO-синтазы, выделению NO, формированию железодитионитрозильных комплексов в β-клетках, в результате снижалась их инсулиновая секреция и развивался цитотоксический эффект [21]. При воздействии на культуру β-клеток человека комбинацией IL-1, TNF и IFN-γ обнаружен выраженный инсулинигибирующий эффект, связанный с образованием NO. Установлено, что сочетание IL-1 и IFN-γ приводит к синтезу NO, а TNF блокирует его продукцию у человека [23].

Из сказанного выше следует, что гликозилирование белков играет ведущую роль в формировании сосудистых осложнений. Поэтому особую актуальность приобретает поиск веществ, способных замедлить или прекратить гликозилизацию на различных ее уровнях.

В работах [43, 44] описан ингибирующий эффект аскорбиновой кислоты *in vitro* и *in vivo*. При инкубации альбумина с витамином С и глюкозой в течение 3 дней отмечено достоверное снижение гликозилизации. Показано, что витамин С снижает гликозилирование коллагена на 18–30%. При содержании лабораторных животных на диете без витамина С отмечалось достоверное увеличение гликозилирования и утолщение базальных мембран. Лечение больных диабетом в течение 3 нед аскорбиновой кислотой в дозе 0,5 г 3 раза в день показало достоверное снижение уровня фруктозамина по сравнению с группой больных, не получавших дополнительно витамин С.

Обнаружено [15], что инкубация сывороточного альбумина человека с глюкозой и токоферолом в течение 7 дней уменьшала гликозилизацию альбумина. Вероятно, витамин Е как потенциально редуцирующий агент может соединяться с аминокислотными группами белка, предупреждая его гликозилирование на ранних обратимых стадиях. При лечении больных диабетом I типа витамином Е в дозе 600 и 1200 мг/сут в течение 2 мес отмечено дозозависимое снижение содержания ГЛГ и сывороточного альбумина; гликемия при этом не изменялась [18].

Наиболее эффективным и изученным препаратом, задерживающим гликозилирование белка, является амингуанидин. Он реагирует с продуктами Амадори и образует химически неактивные соединения в составе белковой молекулы, которые не подвергаются дальнейшей модификации и соединению с другими молекулами путем ковалентных связей. В экспериментах *in vivo* показано, что амингуанидин эффективно блокирует образование AGE_s, ковалентные соединения молекул друг с другом и коллагеном базальных мембран, а также уменьшает "сшивки" коллагена и восстанавливает функцию протеогликанов на долгоживущих белках базальной мембраны [7, 38, 50]. В длительных экспериментах на крысах было показано, что амингуанидин препятствовал утолщению базальной мембраны клубочков, а также предотвращал развитие и прогрессирование ретинопатии [28]. Он снижал сосудистую проницаемость для белка в тканях глаза, в том числе в сетчатке, нервных волокнах и аорте. После лечения амингуанидином отмечено восстановление артериальной эластичности [30].

В последних работах [33, 34] получены интересные данные о том, что при гликозилизации образуются AGE_s-пептиды, которые способны ускорять оксидизацию ЛПНП, что придает им атерогенные свойства. Назначение амингуанидина предотвращает не только гликозилирование пептидов, но и оксидизацию ЛПНП, что имеет значение в профилактике атеросклероза.

Показано, что AGE_s способны уменьшать активность конститутивной NO-синтазы и образование NO, что приводило к нарушению эндотелиальной релаксации. Был выявлен положительный эффект амингуанидина, который предотвращал вазоконстрикцию вследствие блокады AGE_s-образования [9].

В работе [22] изучалось влияние амингуанидина на цитокининдуцированный синтез NO, который усиливается при сахарном диабете и является причиной повреждения β-клеток и снижения инсулиновой секреции. Амингуанидин предотвращает аккумуляцию цГМФ и образование железонитрозильного комплекса в β-клетках, что доказывает его способность блокировать индуцированную NO-синтазу и защищать β-клетки от повреждающего действия NO.

Влияние амингуанидина на васкулярную активность NO-синтазы было исследовано путем длительного наблюдения за состоянием микроциркуляции после инъекции амингуанидина у здоровых крыс. Оказалось, что амингуанидин подавляет конститутивную форму фермента, что, по-видимому, свя-

зано с блокадой диаминооксидазы. Отмечено формирование микроангиопатий после введения амингуанидина.

Причины дефицита NO в эндотелиальных клетках при сахарном диабете могут быть различны [13]. Во-первых, альдозоредуктазная активность, которая возрастает при диабете, способна конкурировать с NO-синтазой за НАДФН. В результате НАДФН отвлекается в полиоловый путь окисления глюкозы, а NO-синтаза остается в неактивной форме. Назначение ингибиторов альдозоредуктазы повышает синтез NO [42]. Известно, что NO разрушается в присутствии супероксидного радикала [16, 31]. Наличие антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, с помощью которого происходит инактивация супероксидных радикалов, сохраняет продукцию NO и полностью предотвращает дефект релаксации, который наблюдается при сахарном диабете.

Выявлено несколько источников свободных радикалов при диабете, одним из них является аутооксидация глюкозы и AGE_s [26, 31]. Как было сказано ранее, амингуанидин препятствует синтезу AGE_s, способных инактивировать NO-синтазу. Кроме того, амингуанидин уменьшает как гликацию, так и окисление ЛПНП, которые токсически действуют на эндотелий. Назначение амингуанидина улучшает нервную проводимость и предотвращает дефицит кровотока, что связано с его способностью блокировать AGE_s-образование. Однако его негативное свойство блокировать конститутивную форму NO-синтазы должно учитываться и требует дальнейшего изучения. Кроме того, амингуанидин может обладать слабой вазодилатирующей активностью, не связанной с эндотелиальными механизмами [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Викторова Л. Н., Наводный О. А., Городецкий В. К. // Лаб. дело. — 1990. — № 7. — С. 14–16.
2. Денисенко Т. В. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 2. — С. 5–10.
3. Лукьянчиков В. С. // Кардиология. — 1991. — № 11. — С. 88–94.
4. Свистунова О. И., Тумов В. Н. // Клин. лаб. диагн. — 1992. — № 11–12. — С. 22–30.
5. Arbuster D. A. // Clin. Chem. — 1987. — Vol. 33, N 12. — P. 2153–2163.
6. Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34, N 9. — P. 938–941.
7. Brownlee M. // Science. — 1986. — Vol. 232, N 27. — P. 1629–1631.
8. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318, N 20. — P. 1315–1321.
9. Bucala R., Tracey K. J., Cerami A. // J. clin. Invest. — 1991. — Vol. 87, N 2. — P. 432–438.
10. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 119A.
11. Bunn H. F. // Diabetes. — 1981. — Vol. 30, N 7. — P. 613–617.
12. Cameron N. E., Cotter M. A. // Diabet. Med. — 1993. — Vol. 10, N 7. — P. 598–599.
13. Cameron N. E., Cotter M. A. // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 3. — P. 189–224.
14. Cerami A., Vlassara H., Brownlee M. // Metabolism. — 1985. — Vol. 34. — P. 37–44.
15. Ceriello A., Giugliano D., Dello Russo P., Torella R. // Diabet. Metab. — 1988. — Vol. 14, N 1. — P. 40–42.
16. Ceriello A., Quattraro A., Caretta F. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 16, N 4. — P. 318–322.
17. Ceriello A., Quattraro A., Caretta F. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 6, N 4. — P. 318–322.
18. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. et al. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 1. — P. 68–72.
19. Cohen M. P., Urganivia E., Surma M., Wu V. Y. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 95. — P. 765–769.
20. Compagnucci P., Cortechini M. G., Bolli G. et al. // Diabetes. — 1981. — Vol. 30, N 7. — P. 607–612.
21. Corbett J. A., McDaniel M. L. // Ibid. — 1992. — Vol. 41, N 8. — P. 897–903.
22. Corbett J. A., Tilton R. J., Chang K. et al. // Ibid. — N 4. — P. 552–556.
23. Corbett J. A., Kwon G., Miskot T. et al. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 149A.
24. Day J. F., Thorpe S. R., Baynes J. W. // J. biol. Chem. — 1979. — Vol. 254. — P. 595–597.
25. Gilcrease M., Hooven P. L. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 6. — P. 329–333.
26. Gillery P., Monboisse J. C., Maquart F. X., Borel J. P. // Diabet. Metab. — 1988. — Vol. 14. — P. 25–30.

27. Guthrow C. E., Morris M. A., Day J. F. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 4258–4261.
28. Hammes H. P., Uhlmann M., Weis A., Federlin K. // European Association for the Study of Diabetes. Annual Meeting, 29-th. Abstracts.
29. Hanssen K. F., Bangstad H. J., Brinchmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K. // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9, N 8. — P. 697–705.
30. Huijberts M. S. P., Wolttehtuttl B. H. R., Crijns F. R. J. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 96A.
31. Hunt J. V., Dean R. T., Wolff S. P. // Biochem. J. — 1988. — Vol. 256, N 1. — P. 205–212.
32. Kobayashi K., Makasado M., Watanabe J. et al. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 235A.
33. Makita Z., Fun H., Vlassara H. // Ibid. — P. 8A.
34. Makita Z., Fun H., Laggare H. V. // Ibid. — P. 192.
35. Mamo J. C. L., Szeto L., Steiner G. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 6. — P. 339–345.
36. Monnier V. M., Vishwanath V., Frank K. E. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 403–408.
37. Monnier V. M., Hayase F., Njoroge F. G. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 16, N 4. — P. 367–368.
38. Odetti P. R., Borgoglio A., Pascale A. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 7. — P. 796–802.
39. Radoff S., Makita Z., Vlassara H. // Ibid. — 1991. — Vol. 40, N 12. — P. 1731–1738.
40. Robins S. P., Bailay A. J. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol. 48. — P. 76–84.
41. Schnider S. L., Kohn R. R. // J. clin. Invest. — 1980. — Vol. 66. — P. 1179–1181.
42. Stevens M., Dananberg J., Lattimer S. et al. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 149A.
43. Stolba P., Hatle K., Krnakova A. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 529A.
44. Stolba P., Streda M., Vordra K. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 31, N 7. — P. 546A.
45. Tarsio J. F., Reger L. A., Furcht L. T. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 5. — P. 532–539.
46. Vlassara H., Brownlee M., Cerami A. // J. exp. Med. — 1984. — Vol. 60, N 1. — P. 197–207.
47. Vlassara H., Brownlee M., Cerami A. // Diabetes. — 1989. — Vol. 37, N 4. — P. 456–461.
48. Vlassara H. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13, N 11. — Suppl. 4. — P. 1180–1185.
49. Wales J. K. H., Forrest A. R. W. // Diabet. Med. — 1993. — Vol. 10, N 6. — P. 564–567.
50. Williamson J. R., Chang K., Ido Y. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 16, N 4. — P. 369–370.
51. Wittum J. L., Mahoney E. M., Branks M. J. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31, N 4. — P. 283–291.
52. Yamanouchi T., Akanuma Y., Toyota T. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 52–57.

Поступила 20.09.95

◆ ЮБИЛЕЙ

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ВИКТОРА ВАСИЛЬЕВИЧА ТРУСОВА

УДК 616.43:92 Трусов



Профессору Виктору Васильевичу Трусову в апреле 1996 г. исполнилось 60 лет.

После окончания Ижевского медицинского института в 1959 г. он целиком посвятил себя избранному профессиональному направлению — изучению внутренних болезней. Будучи клиническим ординатором, ассистентом, доцентом, профессором, заведующим кафедрой внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, он неизменно совершенствует свое профессиональное мастерство, наращивает научный потенциал, клинический и педагогический опыт.

Большие организаторские способности проф. В. В. Трусова проявились в период его работы деканом Ижевского меди-

цинского института (1966–1969 гг.), проректором по учебной (1971–1975 гг.) и научной (1975–1987 гг.) работе. При его участии в Удмуртской Республике организована рентгено-радиологическая служба, большой вклад он внес также в совершенствование эндокринологической и профпатологической помощи. В последние годы под его руководством открыты отделение эфферентных методов терапии, Ижевский центр международной программы "Диабет", Ижевский эндокринологический центр.

На ранних этапах деятельности научные интересы В. В. Трусова были связаны с оценкой и разработкой новых радионуклидных методов диагностики внутренних заболеваний и паритетной адаптации радиоиммунологических исследований в клинической практике. Определенное место занимали проблемы гастроэнтерологии (поиск новых подходов к терапии язвенной болезни и оценке функционального состояния слизистой оболочки желудка) и кардиологии (изучение гемодинамических и метаболических нарушений при ишемической болезни и выработка рекомендаций по их коррекции).

Проф. В. В. Трусов является одним из ведущих специалистов в области разработки и использования эфферентных методов терапии в клинике внутренних болезней (гемосорбции, плазмафереза, криофереза, лазерного и ультрафиолетового облучения крови).

Особого внимания в последнее десятилетие заслуживают исследования В. В. Трусова в области эндокринологии. Его работы в области использования гемосорбции и плазмафереза в лечении осложненных форм сахарного диабета получили широкое признание.

Под руководством проф. В. В. Трусова изучаются и разрабатываются новые технологии использования природных лечебных факторов Удмуртии. Итоги его научных исследований отражены в 660 публикациях, в том числе 5 монографиях, 9 авторских свидетельствах. Он является титульным редактором 18 монотематических сборников научных работ.

Более 30 докторов и кандидатов наук признательны проф. В. В. Трусову за научное руководство. В. В. Трусов имеет правительственные награды. В 1994 г. он избран членом-корреспондентом Академии технологических наук России. Является председателем диссертационного совета Ижевской медицинской академии, членом редакционной коллегии международного журнала "Диабетология".