

лизму жиров, что закономерно приводило к ускоренной трансформации энергообеспечения сокращающихся мышечных волокон на преимущественное использование углеводов, в основном за счет расходования гликогенного депо в анаэробном гликолитическом пути продукции АТФ. Выявленная нами динамика утилизации основных питательных субстратов в процессе выполнения нагрузочного тестирования при СД 1, вероятно, во многом определяется альтерацией в первую очередь мышечного метаболизма, расстройство которого может быть связано с падением активности окислительных ферментов в миоцитах, снижением плотности митохондрий, изменением композиционного состава мышц с превалированием быстро сокращающихся гликолитических и снижением медленно сокращающихся окислительных типов волокон. Не последнюю роль в данной ситуации играет и доступность энергетических субстратов при рассматриваемой эндокринопатии, поскольку гипергликемия и повышенный уровень лактата снижают степень мобилизации жиров за счет угнетения липолиза и усиления эстерификации свободных жирных кислот в адипозной ткани [2, 3].

Выводы

1. У больных СД 1 в отличие от здоровых лиц, определяется сниженная способность миоцитов к окислительному метаболизму жиров в процессе аэробной фазы физической деятельности.

2. При СД 1, независимо от степени выраженности микроангиопатии, при малой интенсивности кислородного эквивалента мощности нагрузки

(разминочный период) отмечено отсутствие гликогенсберегающего эффекта трансформации обмена веществ на преимущественное использование жирных кислот, наблюдаемого у здоровых лиц.

3. У пациентов, страдающих СД 1, в отличие от здоровых лиц имеет место более высокий темп использования углеводных источников в энергообеспечении мышечной деятельности.

4. Расстройство метаболического ответа у больных СД 1 на аэробную фазу физической нагрузки в значительной мере определяется ускоренной кинетикой утилизации мышечного гликогена и ранним переключением кислородзависимых процессов использования углеводных субстратов на анаэробный гликолиз, что обуславливает, в конечном счете, преждевременное наступление у них анаэробного порога и существенно снижает толерантность к физической нагрузке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З. Р., Чучалин А. Г. // Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1997. — Т. 1. — С. 242—290.
2. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000. — С. 125—149.
3. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П. Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки: Пер. с англ. — Киев, 2001. — С. 11—62.
4. Colberg S. R., Hagber J. M., McCole S. D. et al. // J. Appl. Physiol. — 1996. — Vol. 81, N 5. — P. 2027—2033.
5. Martin I. K., Katz A., Wahren J. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269, N 3, Pt 1. — P. E583—E590.
6. Ward S. A., Tomesko J. L., Holsclaw D. S. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 1999. — Vol. 69, N 5. — P. 913—919.
7. Wasserman K., Hansen J. E., Darryl Y. S. et al. Principle of exercise testing and interpretation. — 3-rd. — Baltimore, 1999. — P. 1—61.

Поступила 04.07.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.4.03:616.378-008.64].015.4

К. В. Антонова¹, Л. В. Недосугова¹, М. И. Балаболкин¹, В. З. Ланкин², А. К. Тихазе², Г. Г. Коновалова²

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОБУКОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

¹Кафедра эндокринологии ФППОВ Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова; ²Лаборатория биохимии свободнорадикальных процессов (руководитель — проф. В. З. Ланкин) НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ, Москва

Учитывая роль липоперекисей в генезе развития атеросклероза, изучали динамику содержания первичных (окисленные липопротейны низкой плотности — окси-ЛПНП) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛПНП, а также активность ферментов антиоксидантной защиты у 30 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа до лечения и на фоне достижения компенсации углеводного обмена, после чего больных рандомизировали либо в группу, получающую антиоксидант пробукол в суточной дозе 1,0 г (20 человек), либо в группу контроля (10 человек) без антиоксидантной терапии. При компенсации углеводного обмена отмечалось снижение окси-ЛПНП и МДА в ЛПНП плазмы (на 30 и 40% соответственно), а также повышение активности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (ГП) — в 2,2 и 1,3 раза соответственно. В группе пациентов, получавших пробукол, снизилась окисляемость ЛПНП на 77% от исходного уровня, уменьшилось содержание окси-ЛПНП и МДА в ЛПНП (на 45 и 68% соответственно), в контрольной группе подобных изменений не выявлено. На фоне пробукола было отмечено снижение индексов НОМА-IR и ISI, что прямо коррелировало с уменьшением уровня окси-ЛПНП ($r = 0,454$, $p < 0,05$) и МДА ($r = 0,549$, $p < 0,05$) в ЛПНП плазмы. Выявлено повышение стимулированной секреции инсулина на фоне применения пробукола, обратно коррелировавшее со снижением окси-ЛПНП ($r = -0,489$, $p < 0,01$) и МДА ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение антиоксиданта пробукола в комплексную терапию пациентов с СД 2-го типа не только позволяет снизить риск прогрессирования атеросклероза, но и приводит к снижению инсулинорезистентности и повышению секреторных возможностей β -клеток, что способствует улучшению гликемического контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, липопротейны низкой плотности, окисленные ЛПНП, малоновый диальдегид, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, индекс чувствительности к инсулину, индекс высвобождения инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА, перекисное окисление липидов.

By taking into account the role of lipid peroxides in the development of atherosclerosis, the authors studied the time course of changes in the content of primary oxidized low-density lipoproteins (oxy-LDL) and secondary (malonic dialdehyde (MDA)) lipid peroxidation (LPO) products in LDL and the activity of antioxidative (AO) defense enzymes in 30 patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2) before and during achieved compensation of carbohydrate metabolism, thereafter the patients were randomized to either a group receiving the antioxidant probucol in a daily dose of 1.0 g (n = 20) or a control group taking no antioxidant therapy (n = 10). With compensated carbohydrate metabolism, plasma LDL showed 30 and 40% reductions in oxy-LDL and MDA, respectively, and 2.2 and 1.3-fold increases in the activity of AO defense enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase), respectively. In the probucol group, there were a decrease in LDL oxygen demand by 77% of the baseline value and 45 and 68% reductions in the LDL levels of oxy-LDL and MDA, respectively; such changes were not revealed in the control group. With administration of probucol, there was a drop in the HOMA-IR and ISI indices, which directly correlated with the lower plasma LDL levels of oxy-LDL ($r = 0.454$; $p < 0.05$) and MDA ($r = 0.549$; $p < 0.05$). With the use of probucol, there was a rise in stimulated insulin secretion, which inversely correlated with the decreases in oxy-LDL ($r = -0.489$; $p < 0.01$) and MDA ($r = -0.44$; $p < 0.05$). The findings suggest that inclusion of the antioxidant probucol into the complex therapy for DM-2 not only reduces the risk of progressive atherosclerosis, but also results in diminished insulin resistance and increased secretory capabilities of β -cells, facilitating better glycemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, low density lipoproteins, oxidized LDL, malonic dialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, insulin sensitivity index, insulin release index, HOMA insulin resistance index, lipid peroxidation.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран. Вместе с тем, по определению G. Reaven [15], СД 2-го типа — хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание, течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД 2-го типа в 4—5 раз чаще по сравнению с общей популяцией. Известно, что *in vitro* присутствие глюкозы усиливает свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [6]. Основным фактором, вызывающим атерогенную модификацию ЛПНП *in vivo*, являются альдегиды — карбонильные соединения, образующиеся при автоокислении глюкозы в условиях гипергликемии (глиоксаль, метилглиоксаль и 3-деоксиглюкозон) [14, 16]. Эти α -оксоальдегиды — чрезвычайно активные соединения, гликирующие белковые структуры, в том числе и липопротеиды, вызывая их окислительную перекисидацию [17]. Поскольку окислительная модификация ЛПНП, индуцируемая неферментным гликозилированием, резко повышает их атерогенность, т. е. способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенистых клеток, становится понятным существование определенной взаимосвязи между скоростью прогрессирования атеросклероза и уровнем гипергликемии при СД. Тяжесть СД 2-го типа с течением времени усугубляется не только прогрессированием микро- и макроангиопатий, но и нарастанием инсулиновой недостаточности, в результате приводящей к необходимости заместительной инсулинотерапии. По статистическим данным, ежегодно 5—10% больных СД 2-го типа нуждаются в переводе на инсулинотерапию, т. е. уже через 10—20 лет от начала болезни каждому больному СД 2-го типа необходим инсулин.

Патогенез СД 2-го типа, по современным представлениям, обусловлен двумя ключевыми нарушениями: развитием инсулинорезистентности периферических тканей-мишеней и неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера инсулинорезистентности. Оба эти дефекта

взаимоусиливают друг друга: за счет компенсаторной гиперинсулинемии усугубляется инсулинорезистентность, из-за снижения чувствительности к инсулину возрастает потребность в его секреции [9]. Развивающаяся в итоге гипергликемия, вызывающая окислительный стресс за счет образующихся при автоокислении глюкозы свободных радикалов, приводит к повреждению фосфолипидного слоя плазматических мембран тканей-мишеней и β -клеток, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет апоптоза β -клеток. Уменьшая выраженность окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, теоретически можно не только замедлить прогрессирование диабетических сосудистых осложнений и инсулиновой недостаточности, но и снизить инсулинорезистентность, способствуя тем самым лучшей компенсации углеводного обмена.

Все вышеизложенное побудило нас исследовать возможные эффекты действия синтетического фенольного антиоксиданта пробукола, известного также как слабое гипополипидемическое средство, на чувствительность к инсулину и секреторные возможности инсулярного аппарата, сопоставив их с антиоксидантной активностью препарата.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин), в течение 5,5 года — 6 лет страдающих СД 2-го типа (средний возраст $57 \pm 9,9$ года, индекс массы тела (ИМТ) $30 \pm 3,4$ кг/м²). На момент начала исследования все больные находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена и получали пероральную сахароснижающую терапию (препараты сульфонилмочевины в виде монотерапии: глибенкламид — 15 человек и гликлазид — 15). Через 2 мес после достижения компенсации углеводного обмена все обследуемые были распределены на 2 группы методом простой последовательной рандомизации 2/1. Больные 1-й группы (20 человек) в течение 2 мес получали дополнительно к сахароснижающей терапии пробукол в суточной дозе 1 г (по 0,5 г 2 раза в день), тогда как пациенты 2-й группы (10 человек) получали в течение того же времени только адекватную для

Таблица 1

Влияние сахароснижающей терапии (продолжительность лечения 2 мес) без включения пробукола (контроль) и с пробуколом на содержание продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови у больных СД 2-го типа

Показатель	Контроль		Больные на пробуколе	
	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес
HbA _{1c} , %	7,07 ± 0,51	8,1 ± 0,5	6,9 ± 0,2	6,9 ± 0,9
ИМТ	29,85 ± 1,03		29,16 ± 0,86	
Возраст/длительность заболевания, годы	56,3 ± 2,4/5,5 ± 0,64		55,4 ± 1,6/5,5 ± 1,0	
Лечение глибенкламидом/гликлазидом	5/5	5/5	10/10	10/10
Продолжительность лаг-фазы окисления ЛПНП, мин	16,57 ± 2,17	15,9 ± 6,19	22,91 ± 1,86	71,2 ± 19,66*
МДА в ЛПНП, нмоль на 1 мг белка	4,8 ± 1,08	7,97 ± 2,4	4,939 ± 0,78	2,076 ± 0,26**
Липопероксиды в ЛПНП, мкмоль на 1 мг белка	106,84 ± 23,69	134,8 ± 21,851	153 ± 23,72	71,8 ± 20,48**
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,4	6,2 ± 0,4	5,5 ± 1,3*
Триглицериды	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,36 ± 0,2	1,96 ± 0,2
ЛПНП	5,15 ± 0,2	5,3 ± 0,4	5,12 ± 0,3	4,7 ± 0,2*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

поддержания состояния компенсации сахароснижающую терапию (контроль). Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1. Перед началом исследования, через 2 мес после достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Police Group (1998 г.) и через 2 мес после начала терапии пробуколом в крови пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), содержание первичных (липогидропероксиды) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов свободнорадикального окисления липидов в ЛПНП, а также активность ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) — в эритроцитах, как описано ранее [5]. Для оценки чувствительности к инсулину до начала антиоксидантной терапии и после ее курса мы использовали расчетные математические модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) [13] и ISI (Insulin Sensitivity Index) [12], которые, по мнению большинства исследователей, наиболее четко коррелируют с "золотым стандартом" в оценке инсулиновой чувствительности — "euglycemic clamp technique" [8].

Для оценки секреторных возможностей инсулярного аппарата применяли индекс базальной секреции инсулина — ISecr HOMA [13] и индекс высвобождения инсулина — Insulino-Genic-Index (IGI), высчитываемый по соотношению площади под кривой инсулинового ответа к площади под кривой колебаний гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [12]. Уровень иммунореактивного инсулина определяли радиоиммунологическим анализом с помощью наборов "Иммунотек" (Венгрия). Статистическую обработку проводили на компьютере с использованием специального статистического пакета SPSS версии 9.0 (SPSS inc., США). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами применяли *t*-критерий Стьюдента. Достоверность динамических изменений исследуемых параметров до и после лечения определяли с помощью непараметрических методов вариационного анализа (критерий Вилкоксона). Различия считали досто-

верными при $p < 0,05$. Все средние значения в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

При достижении субкомпенсации углеводного обмена на фоне достоверного снижения HbA_{1c} (табл. 2) у больных было выявлено достоверное уменьшение (в 1,7 раза) содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления (МДА) в ЛПНП плазмы крови, однако содержание липопероксидов в ЛПНП снизилось незначительно, что может свидетельствовать об уменьшении скорости окислительной деструкции липопероксидов с образованием МДА, т. е. о снижении скорости окислительных процессов (см. табл. 2). Таким образом, компенсация углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа сопровождается очевидным снижением выраженности проявлений окислительного стресса, что подтверждает высказанные нами ранее предположения. Косвенным доказательством справедливости такого заключения является также увеличение активности ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГП) в эритроцитах, поскольку известно, что накопление активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления может вызвать ингибирование этих ферментов [1, 3]. Следовательно, полученные ре-

Таблица 2

Влияние компенсации углеводного обмена на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и содержание первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови у больных СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Декомпенсация ($n = 30$)	Компенсация ($n = 30$)
HbA _{1c} , %	8,1 ± 1,8	7,1 ± 0,9**
Липогидропероксиды в ЛПНП, мкмоль на 1 мг белка	199 ± 19,5	180 ± 44,9
МДА в ЛПНП, нмоль на 1 мг белка	9,0 ± 5,22	5,3 ± 3,26*
СОД, ед. на 1 г Hb	4288 ± 886	9480 ± 1512**
ГП, ед. на 1 г Hb	4,1 ± 0,94	5,4 ± 1,81**

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3

Динамика показателей окислительного стресса, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и чувствительности к инсулину (ISI) на фоне терапии пробуколом

Показатель	Исходно (n = 30)	Больные на пробуколе (n = 20)	Контроль
HbA _{1c} , %	7,1 ± 0,18	6,9 ± 0,9	8,1 ± 0,5
Липопероксиды в ЛПНП плазмы крови, мкмоль на 1 мг белка	138 ± 16,6	75 ± 21,4	135 ± 27,8
МДА в ЛПНП плазмы крови, нмоль на 1 мг белка	5,0 ± 0,58	2,1 ± 0,24	8,8 ± 2,50
НОМА-IR	8,2 ± 1,3	6,4 ± 1,2	7,9 ± 1,45
ISI	33,96 ± 5,99	41,8 ± 7,5	—

зультаты убедительно доказывают роль компенсации углеводного обмена в снижении не только уровня конечных продуктов неферментного гликозилирования, но и основных параметров свободнорадикального окисления, характеризующих выраженность окислительного стресса.

По нашим данным, терапия больных СД 2-го типа пробуколом в дозе 1 г/сут в течение 2 мес сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) снижением содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП (на 10,7 и 8,1% соответственно), что согласуется с результатами исследований о слабом гиполипидемическом действии высоких доз пробукола [2, 3], модифицирующего липопротеины высокой плотности таким образом, что их способность к элиминации холестерина и поглощению его гепатоцитами возрастает [11, 18]. При этом достоверных изменений уровня HbA_{1c} у наших больных не отмечено, что свидетельствует о стабильной компенсации углеводного обмена (см. табл. 1). Поскольку пробукол проявляет свойства активного антиоксиданта в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [2, 3], неудивительно, что продолжительность лаг-фазы Cu²⁺-индуцируемого свободнорадикального окисления ЛПНП, изолированных из плазмы крови больных СД 2-го типа, получавших в течение 2 мес пробукол в дозе 1 г/сут, возросла более чем в 3 раза (см. табл. 1). Одновременно в тех же ЛПНП обнаружено достоверное снижение исходного уровня как первичных (в 2,3 раза), так и вторичных (в 2,1 раза) продуктов свободнорадикального окисления по сравнению с исходным уровнем (до терапии пробуколом), тогда как у больных, получавших в течение 2 мес только сахароснижающую терапию, достоверного изменения этих показателей не отмечено (см. табл. 1). Таким образом, включение синтетического антиоксиданта пробукола в комплексную терапию больных СД 2-го типа способствовало существенному снижению проявлений окислительного стресса и позволило стабилизировать состояние компенсации углеводного обмена без изменения доз используемых сахароснижающих препаратов (см. табл. 1), тогда как в контрольной группе отмечена тенденция к ухудшению гликемического контроля, хотя исходно ни по степени ком-

пенсации углеводного обмена, ни по характеру сахароснижающей терапии больные сравниваемых групп не различались (см. табл. 1).

В группе пациентов, получавших пробукол в течение 2 мес после достижения адекватного гликемического контроля, мы не отметили достоверного снижения HbA_{1c} (табл. 3). Тем не менее при проведении 2-месячного курса терапии пробуколом было достигнуто достоверное ($p < 0,01$) снижение индекса НОМА-IR и соответствующее повышение индекса ISI (см. табл. 3). В контрольной группе пациентов, не получавших пробукол, таких изменений не выявлено. Значимое снижение инсулинорезистентности прямо коррелировало со снижением уровня липопероксидов — $r = 0,454$ ($p < 0,05$) и МДА — $r = 0,549$ ($p < 0,05$) в ЛПНП плазмы крови пациентов, что, по нашему мнению, косвенно свидетельствует о влиянии фенольного антиоксиданта пробукола на чувствительность к инсулину. Во всяком случае, обнаруженная нами прямая корреляция между снижением проявлений окислительного стресса и индексом инсулинорезистентности на фоне применения пробукола подтверждает роль окислительного стресса в развитии инсулинорезистентности и возможность ее коррекции с помощью антиоксидантной терапии.

Мы провели оценку секреторных возможностей инсулярного аппарата в группе пациентов, получавших пробукол, до лечения пробуколом и после 2-месячного курса приема препарата на фоне проведения ОГТТ с определением амплитуды инсулинового ответа на углеводную нагрузку и расчетом индекса высвобождения инсулина (IGI), определяемого по отношению площади под кривой инсулиновой секреции (AUC_{инс}) к площади под кривой колебаний гликемии (AUC_{глюк}) в ходе ОГТТ, а также оценивая индекс базальной секреции инсулина по НОМА (ISecr НОМА).

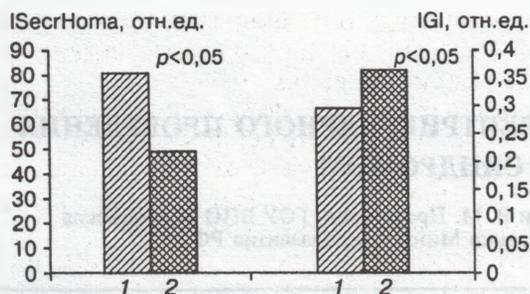
Как видно из табл. 4 и на рисунке, после курса пробукола было достигнуто достоверное снижение базального уровня ИРИ, что согласуется с полученными нами данными о снижении индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). В то же время в ответ на углеводную нагрузку мы получили достоверно более высокий уровень стимулированной секреции инсулина на пике всасывания глюкозы через 1 ч. При этом достоверно возрос и индекс высвобождения инсулина, что свидетельствует о повышении секреторных возможностей инсулярного

Таблица 4

Динамика инсулинового ответа на углеводную нагрузку до и после приема пробукола у пациентов с СД 2-го типа

Показатель	Исходно (до приема пробукола)	Через 2 мес приема пробукола
ИРИ _б , МЕ/мл	18,7 ± 2,3	15,2 ± 1,7*
ИРИ _{1 ч} , МЕ/мл	74,8 ± 5,3	91,9 ± 3,5*
ИРИ _{2 ч} , МЕ/мл	69,3 ± 4,8	82,3 ± 3,2*
ISecr Index (НОМА)	80,7 ± 10,3	48,9 ± 5,5*
AUC _{инс} /AUC _{глюк}	0,301 ± 0,043	0,368 ± 0,049*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.



Изменение индекса базальной секреции инсулина (ISecr HOMA) и индекса IGI на фоне терапии пробуколом.

1 — до лечения; 2 — после лечения.

аппарата на фоне применения фенольного антиоксиданта пробукола. При сопоставлении этих результатов с уровнем липоперекисей и МДА в ЛПНП плазмы наших пациентов до и после терапии пробуколом мы получили обратную корреляцию — $r_{\text{ЛПНП/дири}} = -0,489$ ($p < 0,01$) и $r_{\text{МДА/дири}} = -0,44$ ($p < 0,05$) — между выраженностью окислительного стресса и секреторными возможностями инсулярного аппарата соответственно, что, на наш взгляд, свидетельствует о положительном влиянии пробукола на сохранение остаточной секреции инсулина у пациентов с СД 2-го типа. Ряд авторов отмечают улучшение секреторных возможностей инсулярного аппарата у крыс с диабетом, связанное со снижением проявлений окислительного стресса на фоне применения пробукола [10], а другими исследователями выявлено превентивное влияние пробукола на развитие аллоксанового диабета у крыс, сопровождавшееся повышением активности антиоксидантных ферментов [4]. Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствующие о повышении секреторных возможностей инсулярного аппарата на фоне применения пробукола, совпадают с клинико-экспериментальными данными о снижении токсического действия свободных радикалов на функциональную активность β -клеток при применении этого антиоксиданта. В пользу такого заключения свидетельствуют данные М. Спур и соавт. [7] о токсическом действии липопероксидов на β -клетки и протективном эффекте пробукола на индуцированный ими апоптоз β -клеток.

Выводы

1. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа позволяет снизить активность

процессов свободнорадикального окисления по уровню первичных (липопероксиды) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ в ЛПНП плазмы крови.

2. При применении пробукола в комплексной терапии СД 2-го типа возможна стабилизация гликемического контроля без изменения дозы базовой сахароснижающей терапии.

3. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа сопровождается снижением инсулинорезистентности, прямо коррелирующим со снижением проявлений окислительного стресса.

4. Включение пробукола в комплексную терапию СД 2-го типа сопровождается повышением секреторных возможностей инсулярного аппарата, обратно коррелирующим со снижением продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. — М., 2001.
2. Ланкин В. З., Лупанов В. П., Ляжишев А. А., Ревенко В. М. // Кардиология. — 1991. — Т. 31, № 6. — С. 87–90.
3. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 7. — С. 48–61.
4. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. — М., 2001.
5. Недосугова Л. В., Ланкин В. З., Балаболкин М. И. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2003. — № 8. — С. 152–155.
6. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 6434–6438.
7. Snop M., Hannaet J., Gruppung A., Pipeleers D. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143, N 9. — P. 3449.
8. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. // Am. J. Physiol. — 1979. — Vol. 237. — P. 214–223.
9. DeFronzo R. A. // Diabet. Rev. — 1997. — Vol. 5. — P. 177–269.
10. Gorogawa S., Kajimoto Y., Umayahara Y. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 57. — P. 1–10.
11. Hong S. C., Zhao S. P., Wu Z. H. // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 115, N 1. — P. 29–35.
12. Matsuda A., DeFronzo R. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462–1470.
13. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
14. Phillips S., Thornalley P. // Eur. J. Biochem. — 1993. — Vol. 212. — P. 104–105.
15. Reaven G. M. // Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text / Eds D. Le Roith et al. — Philadelphia, 2000. — P. 604–615.
16. Richard J. P. // Biochem. Soc. Trans. — 1993. — Vol. 21. — P. 549–553.
17. Ruggiero D., Lecomte M., Rellier N. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. 310.
18. Zimetbaum P., Eder H., Frishman W. // J. Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 30. — P. 3–9.

Поступила 25.10.07