

24. Uwaifo G. I., Fallon E. M., Chin J. et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 2081—2087.
 25. Wallace T. A., Levy J. C., Matthews D. R. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, N 6. — P. 1487—1495.

26. Yeckel C. W., Weiss R., Dziura J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1096—1101.

Поступила 21.11.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-056.257-092-07:616.153.915

Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко

РОЛЬ АДИПОКИНОВ И НЕЭСТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ¹

Отдел биохимии (руководитель — доктор мед. наук проф. А. Д. Денисенко) ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН

Целью исследования служило выявление возможной роли адипокинов — биологически активных белков жировой ткани (лептин и адипонектин) и незэтерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности (ИР). В исследование было включено 157 пациентов (90 женщин и 67 мужчин) в возрасте $57,5 \pm 9,2$ года. Пациенты по показателю ИР — индексу НОМА были разделены на 3 равные группы. Выяснилось, что у обследуемых с высоким индексом НОМА наблюдается увеличение уровня жирных кислот, лептина и снижение адипонектина. При этом, согласно регрессионному анализу, все эти показатели являются его независимыми детерминантами. Однако анализ данных в группах пациентов с различной массой тела выявил, что у лиц с ожирением в развитии ИР может играть роль повышение концентраций жирных кислот и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения — повышение уровня жирных кислот и снижение адипонектина.

Таким образом, можно предположить, что лептин, адипонектин и незэтерифицированные жирные кислоты могут влиять на развитие ИР, однако их вклад зависит от выраженности ожирения.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, адипокины, адипонектин, лептин, незэтерифицированные жирные кислоты, ожирение.

D. A. Tanyansky, E. M. Firova, L. V. Shatilina, A. D. Denisenko

ROLE OF ADIPOKINES AND NONESTERIFIED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE

Department of Biochemistry, Research Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences

The purpose of the study was to reveal a possible role of adipokines, biologically active adipose tissue proteins (leptin and adiponectin) and nonesterified fatty acids in generating insulin resistance (IR). One hundred and fifty-seven patients (90 females and 67 males) aged 57.5 ± 9.2 years were enrolled in the study. According to the HOMA index for IR, the patients were divided into 3 equal groups. The examinees with a high HOMA index were found to have elevated levels of fatty acids, leptin and decreased concentrations of adiponectin. At the same time according to the linear regression analysis, all these indices are its independent determinants. However, analysis of the data in the groups of patients with different body weight revealed that the increased concentrations of fatty acids and leptin may play a role in the development of IR in subjects with obesity while the higher level of fatty acids and lower adiponectin may be involved in patients without noticeable obesity.

Thus, it may be assumed that leptin, adiponectin and nonesterified fatty acids may affect the development of IR; however, their contribution depends on the degree of adiposity.

Key words: insulin resistance, adipokines, adiponectin, leptin, nonesterified fatty acids, obesity.

Как известно, сниженная чувствительность тканей к инсулину, или инсулинорезистентность (ИР), не только играет важную роль в развитии сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и может быть патогенетическим фактором целого ряда заболеваний и нарушений, таких, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипотеинемия, нарушение свертываемости и фибринолитических свойств крови [18]. В таком случае эти нарушения объединяют в единый комплекс с названием "метаболический синдром" [19]. В патогенезе метабо-

лического синдрома особую роль играют также ожирение и/или абдоминальный тип распределения жировой ткани, которые способствуют развитию ИР [4]. Поэтому не удивительно, что среди механизмов развития ИР при метаболическом синдроме особое внимание уделяется изменению содержания в крови адипокинов — биологически активных белков, продуцируемых жировой тканью (фактор некроза опухолей- α , лептин, адипонектин, висфатин и пр.) [17]. Кроме того, в развитии ИР важную роль могут играть незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), продуцируемые в ходе липолиза как жировой тканью, так и в русле крови липопротеинами, богатыми триглицеридами (ТГ) [13]. Однако не выяснено, каков вклад каждого из этих веществ в развитие ИР, а также то, в какой степени изменение их концентрации связано с наличием ожирения и с патогенезом ИР. Изучению этих вопросов и посвящено настоящее исследование. Из адипокинов были рассмотрены лептин и адипонектин.

¹Работа поддержана грантом РФФИ № 06-04-90818.

Информация для контактов:

Танянский Дмитрий Андреевич, научный сотрудник отдела биохимии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН
 Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12
 E-mail: dmitryt@aiem.sp.ru

Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены 157 пациентов (90 женщин и 67 мужчин) в возрасте от 29 до 83 лет (в среднем $57,5 \pm 9,2$ года). У всех больных на момент поступления была диагностирована АГ согласно критериям, представленным на 7-м докладе Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению АГ (JNC 7) [10]. У 90 (57%) пациентов наблюдалась стабильная стенокардия I–III функциональных классов, 36 (23%) пациентов находились на лечении с СД 2-го типа, диагностированном согласно критериям ВОЗ 1999 г. [19]. Заболевание у всех обследованных находилось в стадии компенсации и субкомпенсации, без выявленных осложнений. На момент обследования пациенты соблюдали диету с ограничением углеводов, без приема сахароснижающих препаратов. Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и выше) имело место у 67 (43%) человек, среди них ожирение II и III степени — у 20 (30%) и 4 (6%) пациентов соответственно. В исследование не включали лиц, принимающих липидснижающие лекарства, а также больных с холестазом и гиперфункцией щитовидной железы.

ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. Уровни глюкозы и показатели липидного спектра (кроме НЭЖК) определяли в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Затем сыворотки заморозили и хранили при -20°C для дальнейшего определения содержания адипонектина, лептина, инсулина и НЭЖК.

Показатели липидного спектра крови — общий холестерин (ОХС) и ТГ определяли наборами реактивов "Биокон" (Германия) на анализаторе ChemWell (США) [5, 8]. Концентрацию холесте-

на липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли прямым методом с использованием антител к ЛПВП набором реактивов "Биокон" (Германия) на анализаторе ChemWell (США). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридлянда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ [12]. Интегральный показатель коэффициента атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ [1]. Концентрацию НЭЖК определяли колориметрическим методом с помощью ферментных наборов фирмы "Randox" на спектрофотометре СФ-26 "ЛОМО" (Россия) [14].

Концентрацию глюкозы определяли на биохимическом анализаторе EOS-BRAVO ("Hospitex", Швеция) глюкозооксидазным методом. Содержание инсулина и лептина определяли при помощи "сэндвич"-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы "DRG" (Германия) на микропланшетном ридере "Elx800" фирмы "ФинБио" (Финляндия). Для более точной оценки степени ИР использовали индекс НОМА (Homeostatis model assessment), определенный по формуле: $\text{НОМА} = \text{инсулин (в мкЕД/мл)} \cdot \text{глюкоза (в ммоль/л)} / 22,5$ [6].

Концентрацию адипонектина определяли при помощи конкурентного варианта ИФА на наборах фирмы "BioVendor" (Чехия) на микропланшетном ридере "Elx800" фирмы "ФинБио" (Финляндия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на компьютере с использованием пакета программ "Statistica 6.0". Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). В статистическом анализе все параметры, за исключением возраста и показателей антропометрии, для увеличения нормальности их распределения трансформировали в

Таблица 1

Клинико-метаболические параметры у пациентов с различными значениями индекса НОМА ($M \pm SD$)

Показатели	Тертили индекса НОМА			p^*
	I ($n = 52$)	II ($n = 52$)	III ($n = 53$)	
Индекс НОМО	$1,11 \pm 0,24$ (0,59–1,54)	$2,09 \pm 0,41$ (1,55–2,98)	$5,19 \pm 1,96$ (3,00–12,93)	—
Мужчины/женщины	23/29	18/34	26/27	—
Возраст, годы	$59,63 \pm 10,77$	$57,31 \pm 8,18$	$55,58 \pm 8,19$	Н. д.
ИМТ, кг/м^2	$26,01 \pm 3,97$	$30,02 \pm 4,32^{***}$	$31,41 \pm 5,13^{***}$	$< 0,0001$
Окружность талии/окружность бедер	$0,92 \pm 0,11$	$0,97 \pm 0,09^{**}$	$1,0 \pm 0,07^{***}$	$< 0,0001$
Лептин, нг/мл	$9,80 \pm 8,91$	$21,17 \pm 18,53^{***}$	$23,13 \pm 22,99^{***}$	$< 0,0001$
Адипонектин, мкг/мл	$7,70 \pm 4,09$	$6,00 \pm 3,68^*$	$4,82 \pm 2,29^{***}$	$< 0,0001$
Частота СД 2-го типа, %	3,85	25 ^{***}	39,62 ^{***}	—
Глюкоза, ммоль/л	$5,09 \pm 0,59$	$5,70 \pm 1,27^*$	$6,81 \pm 2,18^{***,*}$	0,0001
Инсулин, мкЕД/мл	$4,90 \pm 1,02$	$8,44 \pm 2,13^{***}$	$18,14 \pm 9,33^{***,*}$	$< 0,0001$
НЭЖК, ммоль/л	$0,27 \pm 0,11$	$0,36 \pm 0,15^{**}$	$0,45 \pm 0,22^{***}$	$< 0,0001$
ОХС, ммоль/л	$6,19 \pm 1,46$	$6,49 \pm 1,81$	$7,01 \pm 1,82^*$	0,026
ТГ, ммоль/л	$1,84 \pm 1,0$	$2,96 \pm 2,30^{**}$	$3,48 \pm 2,80^{***}$	$< 0,0001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,10 \pm 0,19$	$1,01 \pm 0,14^{**}$	$0,98 \pm 0,11^{***}$	$< 0,0001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,24 \pm 1,54$	$4,13 \pm 1,45$	$4,44 \pm 1,77$	Н. д.
КА	$4,95 \pm 1,79$	$5,57 \pm 2,28$	$6,19 \pm 2,19^{**}$	0,003

Примечание. ♦ — значения достоверности различий среди групп, определенные согласно однофакторному дисперсионному анализу. Различия достоверны по сравнению с 1-й группой при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ и по сравнению со 2-й группой при: * — $p < 0,001$. Н. д. — различия не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2

Корреляционный анализ: связь индекса НОМА с клинико-метаболическими показателями до и после выравнивания по полу, возрасту и ИМТ

Параметр	Без выравнивания	После выравнивания по полу, возрасту и ИМТ
Возраст, годы	-0,2*	—
ИМТ, кг/м ²	0,44*	—
Окружность талии/окружность бедер	0,41*	0,18*
Лептин, нг/мл	0,31*	0,27*
Адипонектин, мкг/мл	-0,38*	-0,23*
НЭЖК, ммоль/л	0,46*	0,37*
ТГ, ммоль/л	0,38*	0,17*
ОХС, ммоль/л	0,22*	0,18*
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,37*	-0,25*
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,02	0,08
КА	0,31*	0,23*

Примечание. * — корреляции достоверны при $p < 0,05$.

логарифмированную форму. Анализ отличий антропометрических и метаболических показателей в группе с различными тертилями индекса НОМА, а также при анализе в группах с разными ИМТ и индексом НОМА оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA test). Для попарных сравнений использовали апостериорный критерий Bonferroni (Post hoc Bonferroni test). Для относительных величин (частота СД 2-го типа, соотношение полов) применяли критерий χ^2 . Для выявления связей индекса НОМА с различными показателями также проводили корреляционный анализ по Пирсону и множественный регрессионный анализ. Уровень значимости при этом считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как представлено в табл. 1, пациенты со сниженной чувствительностью к инсулину (II и III тертили индекса НОМА) имеют более высокий ИМТ и более выраженное абдоминальное распре-

деление жировой ткани. Кроме того, у этих больных наблюдается увеличение содержания ТГ и ОХС и уменьшение ХС ЛПВП. Корреляционный анализ (табл. 2) подтверждает эти взаимосвязи и указывает на независимую от ИМТ связь индекса НОМА с абдоминальным фенотипом ожирения и атерогенными изменениями липопротеинового спектра. Эти изменения согласуются с известными представлениями о тесной взаимосвязи между абдоминальным ожирением и ИР, а также о важной роли ИР в развитии атерогенной дислипотеинемии при ожирении [2, 18]. Однако механизмы развития ИР при ожирении остаются малоизученными. Одним из подходов к изучению данной проблемы является исследование роли веществ, продуцируемых жировой тканью, таких, как НЭЖК и адипокины. По данным табл. 1 видно, что снижение чувствительности тканей к инсулину сопровождается увеличением в крови содержания НЭЖК и лептина и снижением концентрации адипонектина. Согласно корреляционному анализу (см. табл. 2), каждый из этих факторов имеет независимые от ИМТ связи с ИР. В литературе также представлены сведения о независимой от ИМТ связи ИР с концентрациями НЭЖК [13], лептина [9] и адипонектина [3]. Иными словами, можно говорить о том, что изменение уровней НЭЖК и адипокинов является отражением не только ожирения, но и ИР, а следовательно, можно предполагать участие этих веществ в развитии ИР. Однако малоизученным остается вопрос, могут ли эти вещества участвовать в патогенезе ИР у лиц с нормальной массой тела, или изменение их концентрации в развитии ИР имеет большее значение при ожирении. В табл. 3 приведены данные по содержанию НЭЖК, лептина и адипонектина у пациентов с различной массой тела и индексом НОМА. Как показано, при ИР уровни НЭЖК и лептина изменяются только у лиц с ожирением (ИМТ ≥ 28 кг/м²), в то время как концентрация адипонектина — у обследуемых без выраженного ожирения (ИМТ < 28 кг/м²). По данным корреляционного анализа (табл. 4), уровень НЭЖК все же связан с ИР у пациентов с ИМТ < 28

Таблица 3

Содержание в крови НЭЖК, лептина и адипонектина у пациентов в группах с различными значениями ИМТ и индекса НОМА ($M \pm SD$)

Показатель	Пациенты с нормальной и избыточной массой тела (ИМТ < 28 кг/м ²)		Пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 28 кг/м ²)		p^*
	НОМА $< 1,5$	НОМА $> 2,5$	НОМА $< 1,5$	НОМА $> 2,5$	
N	36	16	15	45	—
Мужчины/женщины	15/21	9/7	7/8	21/24	—
Возраст, годы	59,58 $\pm$ 12,47	57,56 $\pm$ 9,72	59,47 $\pm$ 5,67	55,42 $\pm$ 7,92	Н. д.
ИМТ, кг/м ²	23,91 $\pm$ 2,32	25,41 $\pm$ 1,70	31,03 $\pm$ 2,38***	33,19 $\pm$ 4,11***	$< 0,0001$
Индекс НОМА	1,05 $\pm$ 0,24	4,23 $\pm$ 1,09***	1,22 $\pm$ 0,18	5,11 $\pm$ 2,20***	$< 0,0001$
НЭЖК, ммоль/л	0,27 $\pm$ 0,11	0,38 $\pm$ 0,16	0,27 $\pm$ 0,12	0,47 $\pm$ 0,22***	$< 0,0001$
Лептин, нг/мл	8,88 $\pm$ 8,39	11,16 $\pm$ 8,63	12,34 $\pm$ 10,11	27,12 $\pm$ 25,36***	$< 0,0001$
Адипонектин, мкг/мл	8,47 $\pm$ 4,19	5,09 $\pm$ 3,03**	5,39 $\pm$ 2,57*	4,77 $\pm$ 2,04	$< 0,0001$

Примечание. * — значения достоверности различий среди групп, определенные согласно однофакторному дисперсионному анализу. Различия достоверны по сравнению с лицами без ожирения в каждой из категорий НОМА при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. Различия достоверны по сравнению с инсулинчувствительными лицами в каждой из категорий ИМТ при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. Н. д. — различия не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 4

Связь индекса НОМА с содержанием НЭЖК, лептина и адипонектина у пациентов с различным ИМТ¹

Параметр	Пациенты с нормальной и избыточной массой тела (ИМТ < 28 кг/м ²)	Пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 28 кг/м ²)
НЭЖК, ммоль/л	0,28*	0,41*
Лептин, нг/мл	0,22	0,32*
Адипонектин, мкг/мл	-0,29*	-0,14

Примечание. ¹ — приведены значения частных корреляций Пирсона с контролями по полу, возрасту и ИМТ; * — корреляции достоверны при $p < 0,05$.

кг/м², хотя данная корреляция имеет меньшую выраженность по сравнению с группой пациентов, страдающих ожирением. Таким образом, можно предполагать, что у пациентов без выраженного ожирения НЭЖК и адипонектин участвуют в развитии ИР, но адипонектин, в отличие от НЭЖК и лептина, не связан с развитием ИР у пациентов с ожирением. Причина выявленных различий связей содержания НЭЖК и адипокинов с ИР при различной степени избытка массы тела остается неизвестной. Однако можно предположить, что в основе данных отличий могут лежать различия в выработке жировой тканью других веществ (например, других адипокинов), которые, также оказывая воздействие на чувствительность к инсулину, могут снижать эффекты лептина и адипонектина на ИР. Вместе с тем, согласно другому исследованию [3], уровень адипонектина уменьшался при ИР как у лиц с нормальной массой тела, так и у пациентов с ожирением. В цитируемой работе, по-видимому, это объяснялось тем, что концентрация адипонектина у пациентов с ожирением и без ИР, была такой же высокой, как у пациентов с нормальной массой тела без ИР. По нашим данным (см. табл. 3), уровень адипонектина у пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину и ожирением был в значительной степени снижен. Таким образом, по-видимому, важной причиной отсутствия влияния адипонектина на ИР у пациентов с ожирением в нашем исследовании является низкий разброс его концентрации в этой группе и, соответственно, низкая степень его воздействия.

Для оценки вклада НЭЖК и адипокинов в развитие ИР был проведен регрессионный анализ. Выяснилось, что после постановки в модель ИМТ, возраста, концентраций адипонектина, лептина, НЭЖК, ТГ, ОХС и его липопротеиновых подфракций, на индекс НОМА оказывали влияние уровни адипонектина ($\beta = -0,27$, $p < 0,001$), лептина ($\beta = 0,19$, $p < 0,03$) и НЭЖК ($\beta = 0,24$, $p < 0,01$). Индекс НОМА определялся этими показателями на 38% ($r^2 = 0,38$, $p < 0,0001$). Исследований, в которых одновременно изучали влияние НЭЖК и различных адипокинов на развитие ИР, мы не встречали. Однако нам известна работа, в которой также было показано, что адипонектин и лептин являются независимыми предикторами ИР [15]. О том, что НЭЖК и адипокины могут быть патогенетическими факторами развития ИР, свидетельствуют проспективные исследования [11, 16]. Данные о влиянии НЭЖК и лептина на чувстви-

тельность тканей к инсулину хорошо известны и отражены в многочисленных обзорах [9, 13]. Вместе с тем в вопросе о влиянии адипонектина на инсулин-чувствительность остается много не ясного. Предполагается, что адипонектин оказывает данный эффект путем стимулирующего воздействия на окисление НЭЖК и захват глюкозы в скелетных миоцитах [7], а также посредством уменьшения продукции глюкозы гепатоцитами [20]. Эти эффекты, в свою очередь, не связаны с воздействием адипокина на трансдукцию инсулинового сигнала. Сигнальные пути воздействия адипонектина и его биологическая роль остаются невыясненными. Однако выявленная в настоящей работе связь адипонектина с ИР, которая вносит дополнительный вклад к известному влиянию НЭЖК и лептина на этот показатель, заставляет предположить, что уменьшение уровня адипонектина играет важную роль в развитии ИР.

Выводы

1. Содержание НЭЖК, лептина и адипонектина в крови изменяется не только при ожирении, но и при наличии ИР.

2. На основании результатов регрессионного анализа можно говорить о независимой роли жирных кислот, лептина и адипонектина в развитии ИР.

3. У лиц с ожирением в развитии ИР может играть роль повышение концентраций жирных кислот и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения — повышение уровня жирных кислот и снижение адипонектина.

Авторы выражают благодарность ст. науч. сотр. отдела биохимии НИИЭМ РАМН, доктору мед. наук Н. Г. Никульчевой за ценные критические замечания, высказанные по данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. — СПб., 1999.
2. Фролова Ю. В., Агеева Е. В., Виноградова Е. В. и др. // Мед. акад. журн. — 2005. — Т. 5, № 4. — С. 43–49.
3. Abbasi F., Chu J., Lamendola C. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 585–590.
4. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome // Endocr. Pract. — 2003. — Vol. 9. — P. 240–252.
5. Allain C., Poon L., Chan C. et al. // Clin. Chem. — 1974. — Vol. 20. — P. 470–475.
6. Borona E., Targher G., Albericci M. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 57–63.
7. Bruce C. R., Mertz V. A., Heigenhauser G. J. F., Dyck D. J. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 3154–3160.
8. Bucolo G., David H. // Clin. Chem. — 1973. — Vol. 19. — P. 476–482.
9. Ceddia R. B., Koistinen H. A., Zierath J. R. // FASEB J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1163–1176.
10. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 1206–1252.
11. Duncan B. B., Schmidt M. I., Pankow J. S. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2473–2478.
12. Friedwald W., Levy R., Fredrickson D. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–509.
13. Lewis G. F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 201–229.
14. Matsubara C., Nishikawa Y., Yoshida Y., Takamura K. // Anal. Biochem. — 1983. — Vol. 130. — P. 128–133.
15. Matsubara M., Katayose S., Maruoka S. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 343–350.
16. Paolisso G., Tataranni P. A., Foley J. E. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1213–1217.

17. Qatani M., Lazar M. // Genes Dev. — 2007. — Vol. 21. — P. 1443–1455.
 18. Raven G. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
 19. World Health Organization Report. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part

- 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — WHO, 1999.
 20. Zhou H., Song X., Briggs M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 338. — P. 793–799.

Поступила 28.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.921.5-06:616.379-008.64]-053.2-084:615.371]-078.33

М. П. Костинов¹, Т. В. Скочилова², А. А. Тарасова², В. А. Воробьева², Т. И. Коровкина²,
 И. В. Лукачев¹, И. Ю. Юшкова³, Н. Е. Ястребова¹

УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

¹ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН; ²ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия; ³Тюменская областная клиническая инфекционная больница

Изучали динамику формирования поствакцинальных антител (АТ) к смеси полисахаридов (ПС) *S. pneumoniae* у 100 детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, вакцинированных препаратом Пневмо 23 (72 человека, 1-я группа) и его сочетанием с субъединичной вакциной Гриппол (28 человек, 2-я группа). Через 1–1,5 мес защитный уровень АТ ≥ 40 усл. ед./мл выявлен у 95,1% пациентов 1-й группы и 85,2% больных 2-й группы, а через 1 год — соответственно у 55,1 и 37% пациентов ($p > 0,05$). Уровень образования IgG-АТ к смеси ПС не зависит от возраста пациентов, длительности СД 1-го типа, наличия поздних диабетических осложнений. Установлена зависимость формирования поствакцинальных АТ от исходного уровня АТ: у пациентов с очень низким (< 10 усл. ед./мл) и низким (10–20 усл. ед./мл) содержанием АТ после введения пневмококковой вакцины уровень IgG-АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* в ранние сроки увеличивался в 8,8–4,1 раза, а через 1 год превышал исходные значения в 4,8–2,8 раза соответственно. Предлагается считать условно защитным уровнем IgG-АТ к смеси ПС *S. pneumoniae* ≥ 20 усл. ед./мл.

Ключевые слова: вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекции, дети и подростки с сахарным диабетом 1-го типа, антитела к *S. pneumoniae*.

M. P. Kostinov¹, T. V. Skochilova², A. A. Tarasova², V. A. Vorobyeva², T. I. Korovkina², I. V. Lukachev¹, I. Yu. Yushkova³,
 N. Ye. Yastrebova¹

THE LEVEL OF ANTIBODIES TO PNEUMOCOCCAL VACCINE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

¹I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences; ²Nizhni Novgorod State Medical Academy; ³Tyumen Regional Clinical Infectious Diseases Hospital

The trend in the formation of postvaccinal antibodies (Ab) to a mixture of *S. pneumoniae* polysaccharides (PS) was studied in 100 Pnevmo 23-vaccinated children and adolescents with type 1 diabetic (T1D) (Group 1, $n = 72$) and its combination with the subunit vaccine Grippol (Group 2, $n = 28$). Following 1–1.5 months, the protective level of Ab ≥ 40 conventional units (CU/ml) was revealed in 95.1 and 85.2% of Groups 1 and 2, respectively; and after 1 year, this was in 55.1 and 37%, respectively ($p > 0.05$). The level of formation of IgG Ab to a PS mixture did not depend on the age of patients, the duration of T1D, the presence of late diabetic complications. A relationship was found between the formation of postvaccinal Ab and their baseline level: in patients with very low (< 10 CU/ml) and low (10–20 CU/ml) levels of Ab after administration of pneumococcal vaccine, the level of IgG Ab to a *S. pneumoniae* PS mixture increased by 8.8–4.1 times in the early periods and exceeded the baseline levels by 4.8–2.8 times, respectively. The putative protective level of IgG Ab to a *S. pneumoniae* PS mixture is proposed to be ≥ 20 CU/ml.

Key words: vaccination against pneumococcus and influenza infection, children and adolescents with type 1 diabetes, antibodies to *S. pneumoniae*.

Присоединение интеркуррентных инфекций у больных сахарным диабетом (СД) приводит к декомпенсации и утяжелению течения заболевания, способствуя развитию осложнений. Одним из способов профилактики инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии является вакцинация. Поствакцинальный иммунитет у пациентов с СД после введения пневмококковой вакцины не отличается от такового у здоровых людей. Уро-

вень антител (АТ) не зависит от возраста, пола, продолжительности заболевания, дозы инсулина, концентрации гликозилированного гемоглобина, наличия сосудистых осложнений диабета [2, 3]. В то же время остается неизученной зависимость динамики уровня АТ от их исходного значения, сочетанного введения вакцин против пневмококковой и гриппозной инфекции, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 130 детей и подростков с СД 1-го типа в возрасте от 2 до 18 лет. Им проводили интенсифицированную терапию человеческими препаратами инсулина в среднем $0,88 \pm 0,03$ ЕД/кг/сут. Пациентов распределили на 3 группы: 1-ю группу (72 человека) вакцинировали

Информация для контактов:

Лукачев Игорь Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН
 Адрес: 105064, Москва, Мал. Казенный пер., 5а
 Телефон: 8-495-917-41-49
 I_Loukachev@arambler.ru