

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.322.03:617.735-02:616.379-008.64]-07

М. И. Балаболкин, М. С. Никишова, А. К. Волкова, Л. В. Недосугова, М. Ф. Белоярцева, М. В. Зуева, И. В. Цапенко, А. С. Беглярова, И. А. Рудько

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ ГРУППЫ ФЛАВОНОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2**

Кафедра эндокринологии ФППО (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ММА им. И. М. Сеченова, кафедра общей патологии (зав. — проф. А. А. Кубатиев) РМАПО, МНИИГБ им. Гельмгольца (дир. — проф. А. М. Южаков)

*Окислительный стресс играет важную роль в развитии диабетической ангиопатии, ферменты антиоксидантной (АО) защиты: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза защищают клетки от свободных радикалов. Обследовали 40 пациентов с уровнем гликированного гемоглобина меньше 7,5% с непролиферативной ретинопатией. Обнаружено положительное воздействие АО флавоноидного ряда: танакана и дикувертина на прогрессирование диабетической ретинопатии и уровень АО защиты.*

*Oxidative stress plays an important role in the development of diabetic angiopathy. Antioxidative enzymes, such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase protect cells from free radicals. Forty patients with a level of glycated hemoglobin of < 7.5% and preproliferative retinopathy were examined. The flavonoid antioxidants tanakan and diquertin were found to have a positive impact on the progression of diabetic retinopathy and the level of antioxidant defense.*

В последние годы возрастает интерес к изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных заболеваниях, в том числе сахарном диабете (СД). Одним из основных механизмов структурно-функциональных нарушений, лежащих в основе диабетической ангиопатии, является окислительный стресс. Аутоокисление глюкозы повышает образование свободных радикалов [7]. Продукты ПОЛ токсичны для клеток сосудов сетчатки и служат одной из главных причин развития микроангиопатий [4]. Важность контроля уровня гликемии при СД типа 2 является объектом для изучения в ряде обширных исследований (Kumamoto, UKPDS) [5, 6]. В основе патогенеза диабетической ретинопатии (ДР) лежат взаимодействия генетических, иммунологических и обменных нарушений, приводящих к изменению структуры сосудистой стенки. Адекватная сахароснижающая терапия является необходимым, но недостаточным условием для полной нормализации уровня ПОЛ. В настоящее время для борьбы с избыточным образованием свободных радикалов в клинической практике применяются антиоксиданты (АО). Актуальным является изучение влияния АО природного происхождения из группы флавоноидов на процессы ПОЛ и течение микроангиопатии у больных СД типа 2.

**Материалы и методы**

Обследовали 40 больных СД типа 2 с длительностью заболевания от 13,5 до 18 лет с ДР с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) меньше 7,5%. Из них 20 находились на инсулинотерапии, 20 принимали ПССП (диабетон, сиофор, манинил). Препролиферативная (ПП) ДР подтверждена офтальмоскопическим исследованием.

В зависимости от типа назначенных флавоноидов больных разделили на две равные группы: одни из них получали дикувертин по 120 мг/сут и 60 мг/

сут, другие — танакан по 120 мг/сут. Группу сравнения составили 10 больных СД типа 2 с ПП ДР, находившиеся в состоянии компенсации углеводного обмена, без терапии флавоноидами. Выраженность окислительного стресса определяли по уровню супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы спектрофотометрическим методом в лаборатории перекисного окисления липидов (зав. лабораторией — проф. В. З. Ланкин, РКНПК Минздрава РФ). Все обследуемые параметры определяли до начала терапии и через 3 мес после лечения. Отобрали группу больных с ПП ДР для оценки влияния дикувертина и танакана на течение ДР, учитывая незначительную эффективность многочисленных препаратов при терапии тяжелых изменений глазного дна (пролиферативная форма ДР). При обследовании пациентов использовали прямую и обратную офтальмоскопию, исследование с 3-зеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, а также электрофизиологические (ЭФИ) методы — электроретинографию (ЭРГ) (исследования проводили в отделениях МНИИГБ им. Гельмгольца). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы "SPSS 9,0". Результаты исследования выражали как  $M \pm SD$ . Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . В тех случаях, когда характер распределения неизвестен, использовали непараметрические методы: критерий Вилкоксона и Манна—Уитни.

**Результаты и их обсуждение**

В нашей работе использовали новый отечественный препарат флавоноидной природы дикувертин (ДКВ, дигидрокверцетин, таксифолин)-3, 3, 4, 5, 7 — пентагидроксифлавонол, который получают из измельченной древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* T) и лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L). На фоне лечения как дикувертином, так

Таблица 1

Уровень АО-ферментов эритроцитов у больных СД типа 2 до и после лечения диквертином и танаканом

| Показатель         | СОД, ед/г гем   |                  | Каталаза, мкмоль/мин/мг гем |                  | ГП, ед/мл    |               |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|------------------|--------------|---------------|
|                    | до              | после            | до                          | после            | до           | после         |
| Танакан            | 4000,25 ± 1297" | 5181,6 ± 1526*** | 213,5 ± 38"                 | 243,2 ± 51***    | 4,51 ± 0,7"  | 4,8 ± 0,97*** |
| Диквертин          | 3559,1 ± 905'   | 4457,5 ± 1174*** | 211,2 ± 62"                 | 249,45 ± 48,7*** | 4,98 ± 0,98" | 5,2 ± 0,9***  |
| Контрольная группа | 4681,4 ± 443,5  |                  | 272,9 ± 99,5                |                  | 4,9 ± 0,5    |               |

Примечание. Сравнение уровня ферментов до и после лечения: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,003$ ; \*\*\* —  $p > 0,05$ ; с контрольной группой: ' —  $p < 0,01$ ; " —  $p < 0,05$ ; "" —  $p > 0,05$ .

Таблица 2

Динамика биопотенциалов сетчатки после лечения диквертином в дозе 60 мг/сут

| Срок обследования | ЭРГ         |              | РЭРГ, Гц    |           |           | МЭРГ        |
|-------------------|-------------|--------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
|                   | α-волна     | β-волна      | 12          | 32        | 40        |             |
| До лечения        | 50,0 ± 23,2 | 143,0 ± 44,1 | 24,3 ± 8,3  | 5,8 ± 2,0 | 3,9 ± 1,2 | 16,4 ± 4,2  |
| 2 мес             | 57,0 ± 20,3 | 154,3 ± 53,2 | 20,6 ± 9,4  | 5,3 ± 1,8 | 3,0 ± 0,9 | 20,4 ± 4,8  |
| 6 мес             | 52,6 ± 21   | 159,2 ± 46,8 | 21,6 ± 7,9* | 5,5 ± 0,8 | 3,1 ± 1,1 | 18,3 ± 3,7* |

и танаканом не выявлено достоверного повышения уровня ГП эритроцитов (табл. 1). Уровень СОД и каталазы в эритроцитах больных СД типа 2 достоверно ниже такового в контрольной группе практически здоровых добровольцев, аналогичных по полу и возрасту. После терапии танаканом и диквертином наблюдается статистически значимое повышение ферментов СОД и каталазы, приближающееся к уровню этих ферментов в эритроцитах контрольной группы. На фоне терапии диквертином отмечено достоверное снижение уровня HbA1c с  $7,16 \pm 0,84$  до  $6,57 \pm 0,83\%$  ( $p < 0,05$ ). После приема танакана выявлена тенденция к понижению уровня HbA1c с  $7,06 \pm 0,94$  до  $6,9 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,1$ ). В группе сравнения показатели HbA1c практически не изменились.

В группе пациентов, получавших диквертин в суточной дозе 120 мг в течение 3 мес, выявлена ПП ДР в 37 глазах, в 3 глазах пролиферативная ДР с неоваскуляризацией. В 25 глазах отмечена васкулярная ПП ДР, в 12 — экссудативно-геморрагическая. На фоне проведенной терапии диквертином в 33 глазах не выявлено офтальмоскопических изменений по сравнению с исходным состоянием. В 7 глазах отмечена положительная динамика. При этом в 4 глазах уменьшилась экссудативная активность, в 2 глазах уменьшился центральный отек сетчатки, в 1 глазу наступила резорбция петехиальных геморрагий. Ни у одного больного не выявлено прогрес-

сирования процесса. Таким образом, в 82,5% случаев отмечена стабилизация ДР, а в 17,5% — положительная динамика.

Известно [1—3], что по динамике данных ЭФИ можно судить о благоприятном или неблагоприятном течении ДР. При проведении ЭФИ (табл. 2) до курса лечения выявлены изменения функциональной активности сетчатки, типичные для ретинального электрогенеза при ПП ДР, а именно: резкое угнетение α-волны ЭРГ и ритмической ЭРГ (РЭРГ) и значительно более умеренные изменения β-волны и макулярных ответов сетчатки. На фоне приема диквертина 120 мг/сут отмечена стабилизация функциональной активности наружных слоев сетчатки. Амплитуды волн низкочастотной РЭРГ, а также β-волны практически не изменились. В то же время макулярные ответы и амплитуда α-волны несколько снизились, соответственно на 12,5 и на 7%, что, вероятно, указывает на некоторое снижение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки (табл. 3).

При офтальмоскопическом исследовании в группе пациентов, получавших диквертин в дозе 60 мг в сутки, положительная динамика отмечалась в 42,8% случаев, в 57,2% случаев состояние глазного дна осталось без изменений. По данным ЭФИ на фоне терапии в среднем по группе выявлялась четкая положительная динамика для α- и β-волн общей ЭРГ на одиночные вспышки света, средняя амплитуда

Таблица 3

Динамика биопотенциалов сетчатки после лечения диквертином в дозе 120 мг/сут

| Срок обследования    | ЭРГ          |              | РЭРГ, Гц   |           |            | МЭРГ        |
|----------------------|--------------|--------------|------------|-----------|------------|-------------|
|                      | α-волна      | β-волна      | 12         | 32        | 40         |             |
| До лечения           | 62,25 ± 30,8 | 133,0 ± 28,6 | 17,8 ± 8,8 | 4,8 ± 2,1 | 2,0 ± 0,93 | 16,0 ± 4,1  |
| 4 мес                | 57,9 ± 31,5  | 132,4 ± 35,3 | 17,5 ± 7,9 | 4,8 ± 2,3 | 1,7 ± 0,78 | 14,0 ± 3,7* |
| Нижняя граница нормы | 150          | 150          | 45         | 15        | 8          | 20          |

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием.

Таблица 4

Динамика биопотенциалов (в мкВ) сетчатки после лечения танаканом

| Срок обследования | ЭРГ              |                 |                | РЭРГ. Гц        |               |               | МЭРГ            |
|-------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|
|                   | $\alpha$ -волна  | $\beta$ -волна  |                | 12              | 32            | 40            |                 |
|                   |                  | 20%             | 80%            |                 |               |               |                 |
| До лечения        | 62,25 $\pm$ 32,6 | 302 $\pm$ 24,5  | 136 $\pm$ 57,5 | 23,65 $\pm$ 9,0 | 8,5 $\pm$ 4,9 | 3,5 $\pm$ 1,7 | 18,67 $\pm$ 3,8 |
| 4 мес             | 60,15 $\pm$ 25,7 | 227 $\pm$ 46,6* | 151 $\pm$ 54,9 | 18,9 $\pm$ 8,9* | 7,1 $\pm$ 2,7 | 4,0 $\pm$ 1,6 | 16,7 $\pm$ 2,83 |

Таблица 5

Динамика биопотенциалов (в мкВ) сетчатки в группе контроля

| Срок обследования | ЭРГ             |                | РЭРГ, Гц        |               |               | МЭРГ            |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|
|                   | $\alpha$ -волна | $\beta$ -волна | 12              | 32            | 40            |                 |
| До наблюдения     | 61,4 $\pm$ 21,6 | 138 $\pm$ 31,5 | 23,3 $\pm$ 8,0  | 8,5 $\pm$ 4,5 | 3,7 $\pm$ 1,8 | 17,0 $\pm$ 3,5  |
| Через 3 мес       | 56,4 $\pm$ 24,7 | 118 $\pm$ 24*  | 21,0 $\pm$ 7,9* | 7,8 $\pm$ 3,0 | 3,4 $\pm$ 1,6 | 14,5 $\pm$ 2,8* |

которых сразу после окончания курса лечения возросла соответственно на 14 и 8% от исходной. Через 6 мес после лечения величина а-волны практически вернулась к первоначальной, а b-волна продолжала возрастать, превышая в среднем на 11% исходные значения для данной группы больных.

Индивидуальный анализ данных пациентов выявил, что положительная динамика а- и b-волн ЭРГ наблюдалась у 69% больных. Амплитуда а-волны у них возрастала в среднем на 34% (как сразу после лечения, так и через 6 мес). Величина b-волны ЭРГ увеличивалась на 23% сразу после курса лечения и на 37% от исходной — через 6 мес после него. Небольшое снижение амплитуды обнаружено для обеих волн в 31% случаев (в среднем на 20—23% для а- и на 11—19% для b-волны ЭРГ), что, однако, не отразилось на общей положительной динамике данных по группе, как указано выше. Макулярная ЭРГ (МЭРГ) существенно возросла по амплитуде практически у всех больных. Возрастное увеличение амплитуды ЭРГ (как общей, так и макулярной) свидетельствует о положительной реакции на лечение диквертином, о некотором снижении ишемизации сетчатки.

В группе 15 пациентов (30 глаз) с ПП ДР, получавшей танакан, в 20 глазах выявлена васкулярная фаза ПП ДР, в 10 глазах — экссудативно-геморрагическая, в 10 глазах — экссудативная макулопатия. На фоне приема танакана в 6,6% случаев отмечены улучшение состояния сетчатки и повышение зрительных функций. Результаты ЭФИ в группе больных, получавших танакан, свидетельствовали о некотором положительном эффекте от проведенного курса лечения, наиболее выраженном для b-волны ЭРГ (табл. 4). До курса лечения в 80% случаев амплитуда b-волны в этой группе больных регистрировалась субнормальной (не более 90% от нижней границы нормы), а в 20% случаев — супернормальной, в среднем на 21% превышая верхнюю границу нормальных значений. После курса лечения танаканом амплитуда b-волны селективно возросла (на 11%) у больных с исходно сниженными ответами сетчатки и снизилась до нормальных значений (с 302 до 227 мкВ) при супернормальных

значениях этого потенциала. Таким образом, наблюдалось улучшение показателей, характеризующих функциональное состояние внутренних слоев сетчатки. Отмечено некоторое повышение функциональной активности клеточных элементов центральных отделов сетчатки, выразившееся в увеличении амплитуды высокочастотной РЭРГ в среднем на 14%, что может быть связано с уменьшением центрального отека сетчатки. У больных, имеющих супернормальную МЭРГ, она снижалась до нормальных значений параллельно возрастанию величины РЭРГ на 40 Гц, что является электрофизиологическим критерием уменьшения макулярного отека сетчатки.

В группе сравнения, состоявшей из 10 пациентов (20 глаз), после 3 мес наблюдения в 8 глазах не выявлено офтальмоскопических изменений по сравнению с первоначальным осмотром. В 12 глазах отмечена отрицательная динамика. При этом в 2 глазах наблюдалось появление новых петехиальных геморрагий. В 7 глазах выявлено увеличение отека сетчатки в макулярной зоне. Увеличилась экссудативная активность сетчатки в 3 глазах. В 7 глазах отмечено уменьшение остроты зрения на 0,1. Таким образом, в 60% случаев наблюдалось ухудшение состояния сетчатки, в 35% случаев — уменьшение зрительных функций. При ЭФИ уже к концу 3-го месяца наблюдения мы выявили у пациентов дальнейшее снижение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки (табл. 5). Амплитуда а-волны ЭРГ снизилась в среднем на 8%, b-волны — на 14%, низкочастотной РЭРГ — на 10%, высокочастотной РЭРГ — на 8%, макулярные ответы — на 15%. Вероятно, это обусловлено дальнейшим прогрессированием ДР.

## Выводы

1. Флавоноиды диквертин и танакан повышают активность ферментов АО-защиты: СОД и каталазы.

2. Флавоноиды танакан и диквертин способствуют замедлению прогрессирования ПП ДР и улучшению электрофизиологических показателей сетчатки. При оценке комплекса офтальмологических

данных можно отметить, что оптимальной дозой диквертина является 60 мг/сут.

3. Препараты диквертин и танакан сравнимы по эффективности и могут применяться в лечении ДР. Преимуществом диквертина являются относительно невысокая стоимость и доступность его природного сырьевого материала в нашей стране.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Л. К., Зайцева Н. С., Слепова О. С. и др. // Офтальмохирургия. — 1994. — № 2. — С. 25—28.
2. Комплексная клиничко-электрофизиологическая характеристика пролиферативной ретинопатии при диабетиче-

ской ретинопатии: Пособие для врачей / Нероев В. В., Зуева М. В., Цапенко И. В. и др. — М., 2000.

3. Цапенко И. В. Ритмическая электроретинография: физиологические особенности и роль в диагностике заболеваний сетчатки: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1995.
4. Morisaki N., Watanabe S. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1994. — Vol. 42. — P. 142—145.
5. Turner R., Cull C., Holman R. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 136—145.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249—1258.
7. Wolff S. P., Dean R. T. // Biochem. J. — 1987. — Vol. 245. — P. 243—250.

Поступила 02.09.02

© М. Ю. ГОРШУНСКАЯ, О. М. БЕЛЕЦКАЯ, 2003

УДК 616.379-008.64-092-074

М. Ю. Горшунская, О. М. Белецкая

## ФУНКЦИЯ $\beta$ -КЛЕТОК И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра эндокринологии и детской эндокринологии (зав. — проф. О. М. Белецкая) Харьковской медицинской академии последипломного образования

С помощью гомеостатической модели оценки (НОМА) изучены функция  $\beta$ -клеток (ФБК) и резистентность к инсулину (ИР) в гетерогенной по гликемическому контролю и длительности заболевания группе женщин, больных сахарным диабетом типа 2 с проявлениями метаболического синдрома. Охарактеризована также степень корреляции НОМА-индексов с параметрами глюкозного и липидного гомеостаза в сыворотке крови натощак (базальная гликемия, составляющие липидного профиля, содержание гидропероксидов в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП). Изучение углеводного и липидного обмена проведено унифицированными биохимическими методами, уровень инсулина в крови определен радиоиммунологическим методом. Установлен переменный характер ФБК, обратно коррелирующий с уровнем глюкозы крови натощак, а именно, повышенная базальная инсулинемия при нормогликемии (по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц) и ее снижение по мере увеличения гипергликемии. Верифицированная НОМА-анализом ИР высокозначимо ассоциировалась с уровнем глюкозы натощак и сохранялась даже при нормогликемии, обнаружена также прямая корреляция НОМА-ИР-индекса с параметрами липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП) и активность липидной пероксидации (содержание гидропероксидов в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП). Полученные результаты согласуются с концепцией "глюкотоксичности" и обосновывают ее доминирование над "липотоксичностью" в генезе дисфункции  $\beta$ -клеток.

*Beta-cell function (BCF) and insulin resistance (IR) assayed by HOMA analysis were evaluated in type 2 diabetic women with signs of the metabolic syndrome, different glycemic control, and duration of diabetes. Correlations of HOMA indices with fasting blood glucose (FBG) and serum lipid parameters (lipid profile, VLDL + LDL and HDL hydroperoxides) were estimated. Glucose and lipid metabolic parameters were studied by universal biochemical methods, blood insulin was measured by radioimmunoassay. There was a significant negative correlation between BCF and FBL levels. IR verified by HOMA analysis was highly associated with FBG levels and it persisted even under good glycemic control. HOMA IR values positively correlated with lipid profiles (total cholesterol, LDL cholesterol) and lipid peroxidation activity (VLDL + HDL hydroperoxides). The results agree with the glucotoxicity concept and validate its predominance over lipotoxicity in the genesis of beta-cell dysfunction.*

Нарушение нормальной взаимосвязи между функцией  $\beta$ -клеток (ФБК) и чувствительностью к инсулину является центральным в патогенезе гипергликемии при сахарном диабете (СД) типа 2 [1, 8, 11]. Вместе с тем количественное определение вклада недостаточной секреции инсулина и ухудшенной к нему чувствительности в клинической практике до последнего времени было затруднено в связи со сложностью и трудоемкостью методов "золотого стандарта" (гликемический и гипергликемический зажимы, внутривенный тест толерантности к глюкозе). В настоящее время имеется информация, свидетельствующая о возможности использования простых способов оценки ФБК и резистентности к инсулину (ИР), которые подобны или превосходят методы "золотого стандарта" по ряду аспектов [4, 10]. Так, гомеостатическая модель оценки (НОМА — Homeostasis Model Assessment) обеспечивает простое неинвазивное определение ФБК и ИР, имеющее силу как для популяции [3, 15], так и для больных СД при анализе естественного течения заболевания [9], прогнозировании вторичной сульфаниламидорезистентности [15], определении эффектов фармакологического воздействия [12].

Целью настоящего исследования было определение НОМА-анализом ФБК и ИР у больных СД типа 2 с дислипидемией и повышенной перокси-