

Уровень ПОБ в плазме крови больных сахарным диабетом типа 1 и здоровых детей

Группа доноров	Число доноров	$E_{240\text{ нм}}$	$E_{274\text{ нм}}$	$E_{363\text{ нм}}$
Спонтанное ПОБ				
Больные диабетом	12	$1,71 \pm 0,25^*$	$2,01 \pm 0,43$	$1,40 \pm 0,002^*$
Здоровые	12	$0,99 \pm 0,34$	$1,58 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,03$
Fe-зависимое ПОБ				
Больные диабетом	12	$5,52 \pm 0,065$	$3,71 \pm 0,68$	$7,84 \pm 0,03^*$
Здоровые	12	$5,73 \pm 0,21$	$3,43 \pm 0,38$	$5,49 \pm 0,63$

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$.

крови детей, больных сахарным диабетом, повышено образование конечных продуктов ПОБ, связанных с длиной волны 240 нм. Увеличение по сравнению со здоровыми детьми составляет 73%. Такое же повышение выявлено для кетон-динитрофенилгидразонов (363 нм), также конечных продуктов ПОБ. Не отмечено достоверных различий в образовании продуктов ПОБ, регистрируемых при длине волны 274 нм. При индукции ПОБ *in vitro* ионами Fe^{2+} в сочетании с H_2O_2 наблюдалось лишь увеличение образования кетон-динитрофенилгидразонов при 363 нм в плазме крови детей, больных диабетом, в среднем на 50%. По остальным показателям различия были недостоверны.

Одной из актуальных проблем современной диабетологии является обнаружение клеточных маркеров, которые адекватно отражают метаболические и биохимические процессы, происходящие при сахарном диабете. С определенной долей уверенности можно сказать, что таковыми могут быть продукты окислительной деструкции не только мембранных липидов, но и белков. Усиление процессов перекисного окисления при сахарном диабете, выразившееся в повышении продуктов ПОБ у детей, больных сахарным диабетом, по сравнению со здоровыми детьми в среднем на 70% указывает на выход из-под контроля защитно-приспособительных реакций организма на клеточном уровне. Это означает нарушение ионного механизма регуляции ферментных систем, обеспечивающих клеточный гомеостаз, что играет важную роль в пато-

генезе заболевания и приводит к активации целого ряда сосудоповреждающих факторов.

По мнению ряда авторов, окислительная модификация белков плазмы крови отражает общую направленность окисления белков во всем организме и может носить избирательный специфический характер при различных заболеваниях [1, 4]. Поскольку повышение уровня ПОБ в плазме крови, обнаруженное у детей, больных сахарным диабетом, очень значительно, не исключено, что этот показатель сможет служить тестом глубины метаболических нарушений при сахарном диабете. Вполне возможно, что коррекция процессов ПОБ при сахарном диабете будет иметь важное значение в терапии этого заболевания и снижении риска сосудистых осложнений, которые его сопровождают.

Выводы

1. Установлено, что при сахарном диабете типа 1 в плазме крови у детей повышается уровень продуктов ПОБ.

2. Интенсивность окислительной модификации белков плазмы крови отражает степень метаболических нарушений в тканях при сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И., Мохосеева И. М. // Биохимия. — 1989. — Т. 54, № 2. — С. 179—186.
2. Дубинина Е. Е., Шугалей И. В. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 71—81.
3. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24—26.
4. Дубинина Е. Е., Морозова М. Г., Леонова Н. В. и др. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398—409.
5. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Пробл. эндокринол. — 1985. — Т. 31, № 1. — С. 3—9.
6. Кондратьев Я. Ю., Носиков В. В., Дедов И. И. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 43—51.
7. Лисицина Т. А., Васильева И. М., Дурнев А. Д. // Докл. АН. — 1999. — Т. 365, № 2. — С. 263—266.
8. Любичкий О. Б., Давыдов Б. В., Ельшанский И. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 565—570.
9. Татьянаенко Л. В., Богданов Г. Н., Варфоломеев В. Н. и др. // Там же. — С. 551—558.
10. Giugiano D., Acompora R., O'Onofrio F. // Diabet. Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 445—453.
11. Levine R. T., Garland D., Oliver C. N. et al. // Meth. Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P. 464—478.
12. Oberley L. W. // Free Rad. Biol. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 113—124.
13. Stadman E. R. // Ibid. — 1990. — Vol. 9. — P. 315—325.

Поступила 28.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915

О. Н. Потеряева, Л. Е. Панин, О. П. Шевкопляс, О. С. Воронова, Н. Е. Костина, Л. М. Поляков

ЛИПОПРОТЕИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

НИИ биохимии, Научный центр клинической и экспериментальной медицины, Новосибирск

Изучали качественный и количественный состав липопротеинов сыворотки крови у больных сахарным диабетом типа 2. Проведен корреляционный анализ между показателями липидного обмена и другими характеристиками больных (индекс Кетле, длительность диабета, степень его компенсации,

The qualitative and quantitative composition of serum lipoproteins was studied in patients with type 2 diabetes mellitus. A correlation analysis was made between lipid metabolic and other indices (Quetle index, a history of diabetes, the degree of its compensation, age, carbohydrate metabolism). The patients воз-

раст, углеводный обмен). У больных выявлено увеличение содержания атерогенных фракций липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП). При этом количественно увеличивались их липидный (холестерин, триглицериды) и белковый (аполипопротеин В) компоненты. Антиатерогенные фракции — липопротеины высокой плотности (ЛПВП₂ и ЛПВП₁), наоборот, снижались. Изменения качественного состава связаны с увеличением уровня триглицеридов ЛПВП и снижением содержания аполипопротеина А-1. Корреляционная связь, выявленная между содержанием липопротеинов различных классов и их компонентов (белков и липидов) с показателями углеводного обмена, длительностью заболевания, индексом массы тела, стадией декомпенсации диабета подтверждает гипотезу о вовлечении атерогенных фракций липопротеинов в этиологию и патогенез сахарного диабета типа 2.

Среди многих факторов риска при сахарном диабете (СД) типа 2 чаще других встречаются гиперлипидемия и ожирение. Диабетическая дислипидемия осложняет течение заболевания и требует фармакологической коррекции [1, 2].

Недавно нами было показано, что атерогенные фракции липопротеинов (ЛП) плазмы крови обладают контринсулиновым эффектом, связанным со снижением поглощения глюкозы периферическими тканями, в первую очередь мышцами [7]. Кроме того, ЛП низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) снижали продукцию инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Носителем контринсулинового эффекта оказался аполипопротеин В (апоВ), который имеет с инсулином общие антигенные детерминанты и, вероятно, конкурирует с ним за специфические инсулиновые рецепторы [6].

Целью настоящего исследования было изучение качественного и количественного состава ЛП сыворотки крови у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 больных СД типа 2 (24 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 45 лет до 71 года (в среднем $55,0 \pm 5,0$ года) с различными сосудистыми осложнениями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, диабетическая нефропатия). Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и результатов биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД. Больные проходили лечение в стационаре клиники Научного центра клинической и экспериментальной медицины.

Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет (в среднем 5,5 года). Длительность заболевания до 6 лет включительно была у 20 больных. При первом обследовании в состоянии декомпенсации находились 20 пациентов.

Относительную массу тела оценивали по индексу Кетле (ИК), который рассчитывали по формуле: масса тела (в кг)/рост (в м²). Согласно данному критерию, в группе обследуемых 2 больных имели нормальную массу тела (ИК = 20–25), 24 пациента — избыточную массу тела (ИК = 25–30), у 14 больных было ожирение (ИК > 30). Индекс чувст-

were found to have higher levels of atherogenic lipoprotein fractions [very low-density lipoproteins (VLDL) and low-density lipoproteins (LDL)], their lipid (cholesterol and triglycerides) and protein (apolipoprotein B) components being increased. On the contrary, the antiatherogenic fractions of high-density lipoproteins (HDL₂ and HDL₁) are decreased. The changes in the qualitative composition are associated with the higher levels of HDL triglycerides and with the lower levels of apolipoprotein A-1. The correlation found between the content of lipoproteins of different classes and their components (proteins and lipids) and the indices of carbohydrate metabolism, the duration of disease, the body mass index, the stage of diabetes decompensation supports the hypothesis that the atherogenic lipoprotein fractions are involved in the etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.

вительности глюкозы к инсулину рассчитывали как отношение глюкоза/С-пептид [12]. Кроме того, рассчитывали традиционный индекс атерогенности общий холестерин (ХС_{общ}) — ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП)/ХС ЛПВП, индекс Авогаро апоВ/апоА-1 и отношения ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП, ХС/триглицериды (ТГ).

В контрольную группу вошло 16 человек (9 женщин и 7 мужчин) в возрасте 40–61 года с показателями углеводного и липидного обменов в пределах возрастной нормы.

В обеих группах определяли концентрации глюкозы глюкозооксидазным методом, фруктозамина колориметрическим методом, ХС_{общ}, ХС ЛПВП, ТГ и ТГ ЛПВП сыворотки крови энзиматическими методами ("Bioscop", Германия) на полуавтоматическом анализаторе ("Boehringer Mannheim", Германия). Содержание С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом ("Immunotech", Чехия). Определение суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови проводили турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самой [4].

Диск-электрофорез ЛП сыворотки крови человека осуществляли в полиакриламидном геле. Процентное содержание ЛП рассчитывали после элюирования фракций тритоном X-100 [8].

Для иммуноферментного анализа апоА-1, апоВ и антитела к ним были получены в НИИ биохимии СО РАМН. Твердофазный иммуноферментный анализ проводили непрямой методом [9, 10].

Изучали корреляционную связь между показателями липидного обмена и другими характеристиками больных СД типа 2 (ИК, длительность диабета, степень его компенсации, возраст больных, показатели углеводного обмена).

Полученные данные обработаны статистически с использованием стандартного пакета программ "Statistica for Windows", версия 6, включая корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

В группе больных СД типа 2 концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак варьировала от 4,8 до 18,2 ммоль/л (в среднем $10,5 \pm 0,6$ ммоль/л), содержание С-пептида — от 328,2 до 2736,0 пмоль/л ($888,7 \pm 102,6$ пмоль/л). У 50% больных концентрация С-пептида превышала нормальные значе-

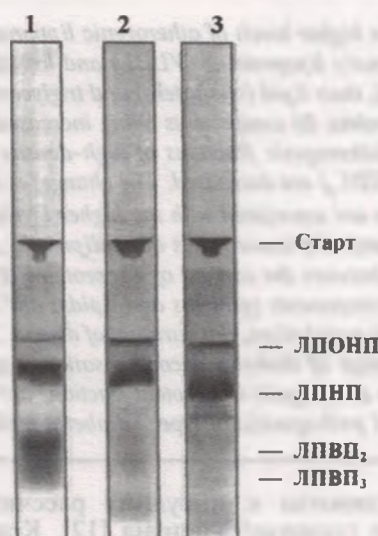


Рис. 1. Электрофореграммы ЛП, полученные методом диск-электрофореза в ступенчатом полиакриламидном геле от образцов сывороток крови.

1 — контрольная группа; 2, 3 — больные СД типа 2.

ния. Содержание С-пептида прямо зависело от ИМТ ($R = 0,87$, $p < 0,01$). Индекс чувствительности глюкозы к инсулину имел минимальное значение, равное 4,9, и максимальное, равное 44,0 (в среднем $19,1 \pm 2,9$), что в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе ($10,2 \pm 0,9$). Содержание фруктозамина изменялось от 204,0 до 461,4 мкмоль/л (в среднем $307,1 \pm 13,4$ мкмоль/л).

При изучении фракционного состава ЛП сыворотки крови больных СД типа 2 были выявлены изменения во всех классах (рис. 1). Изменялась подвижность ЛП в геле, что, возможно, указывает на изменение размера и заряда липопротеиновых частиц в результате гликирования, окисления или изменений в белковом составе [3, 11]. Полоса, соответствующая ЛПОНП, практически отсутствовала на электрофореграмме здоровых лиц и отчетливо проявлялась при СД типа 2. ЛПНП у больных, как правило, были представлены широкой и более интенсивно окрашенной полосой. Полосы, соответствующие фракциям ЛПВП₂ и ЛПВП₃, были разными и выражены менее отчетливо.

В табл. 1 представлено содержание различных классов ЛП сыворотки крови в процентах. У больных СД типа 2 доля атерогенных классов ЛП была выше (ЛПОНП — на 42%, ЛПНП — на 15,2%); содержание антиатерогенных ЛП, наоборот, было снижено (ЛПВП₂ — на 56%, ЛПВП₃ — на 13%).

В группах больных с ИМТ > 30 (14 человек) и больных с длительностью диабета более 6 лет (15 человек) процентное содержание ЛПОНП положительно коррелировало с возрастом пациентов (соответственно $R = 0,78$ и $R = 0,61$; $p < 0,01$). В группе больных без ожирения (26 человек) ИМТ положительно коррелировал с уровнем ЛПОНП ($R = 0,89$, $p < 0,001$), в то же время наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость от процентного содержания ЛПВП₂ ($R = 0,7$, $p < 0,01$), апоА-I ($R = 0,81$, $p < 0,001$). В этой же группе процентное содержание ЛПНП и концентрация апоВ отрицательно коррелировали с уровнем ЛПВП₃ ($R = 0,74$, $R = 0,67$; $p < 0,01$), а отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП отрицательно коррелировало с уровнем апоА-I ($R = 0,71$, $p < 0,01$) и положительно коррелировало с индексом Авогаро ($R = 0,76$, $p < 0,01$). Более высокое содержание в крови ЛПОНП выявлено при компенсированной форме СД типа 2 (20 человек) по сравнению с декомпенсированной (соответственно $26,3 \pm 2,6$ и $19,1 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$). Процентное содержание ЛПНП было выше у больных с декомпенсированной формой СД типа 2 (соответственно $56,4 \pm 2,4$ и $48,2 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$). При длительности заболевания более 6 лет обратная корреляционная зависимость наблюдалась между продолжительностью заболевания и содержанием ЛПВП₂ ($R = 0,69$, $p < 0,05$), отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП, наоборот, возрастало ($R = 0,88$, $p < 0,05$), что, возможно, указывает на прогрессирующее течение атеросклеротического процесса у больных СД типа 2. У больных с концентрацией глюкозы в пределах нормы содержание ЛПВП₂ составило $14,9 \pm 1,7\%$. При повышении уровня сахара в крови оно снижалось до $9,3 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Наибольший интерес представляет выявленная положительная корреляционная связь между процентным содержанием ЛПНП и концентрацией в сыворотке крови фруктозамина ($R = 0,67$, $p < 0,05$). Обнаружена положительная зависимость между уровнем ЛПНП и индексом чувствительности инсулина к глюкозе ($R = 0,65$, $p < 0,05$). Такая зависимость у больных СД типа 2 подтверждает экспериментально установленный факт снижения чувствительности инсулиновых рецепторов к гормону под влиянием ЛПНП [6, 7].

Увеличение концентрации апоВ-содержащих ЛП в сыворотке крови при СД типа 2, возможно, является результатом нарушения связывания модифицированных ЛПНП с рецепторами, обусловленного снижением аффинитета к скэвенджер-рецепторам и уменьшением количества последних [1, 11]. Содержание суммарной фракции ЛПОНП и

Таблица 1

Содержание ЛП различных классов в сыворотке крови у больных СД типа 2

Группа обследованных	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃	ЛПНП + ЛПОНП, мг%
	%				
Больные СД	22,4 ± 1,8	53,2 ± 2,0	10,4 ± 1,2	13,9 ± 1,1	877 ± 40
Контрольная группа	12,9 ± 1,05	44,6 ± 1,8	24,5 ± 2,0	18,0 ± 1,4	496 ± 29
<i>p</i>	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,001

Таблица 2

Показатели липидного обмена в сыворотке крови у больных СД типа 2

Группа обследованных	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ ЛПВП, ммоль/л	апоА-I, мг/дл	апоВ, мг/дл
Больные СД	2,39 ± 0,26	6,2 ± 0,28	1,23 ± 0,06	0,77 ± 0,11	79,1 ± 6,5	101,8 ± 5,4
Контрольная группа	0,90 ± 0,08	5,47 ± 0,2	1,44 ± 0,13	0,20 ± 0,04	106,0 ± 10,1	84,6 ± 7,4
<i>p</i>	< 0,001	Недостаточно	Недостаточно	< 0,001	< 0,01	< 0,01

ЛПНП у больных было достоверно выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Определение отдельных липидных показателей сыворотки крови также выявило ряд изменений (табл. 2). Уровни общего ХС и α -ХС в группе больных СД типа 2 достоверно не отличались от контроля. Только у 30% больных содержание общего ХС в сыворотке крови было выше нормы, а у 5% пациентов концентрация ХС ЛПВП была снижена. Основные и наиболее выраженные изменения касались ТГ, что согласуется с результатами других авторов [5, 12–14]. Концентрация ТГ у больных СД типа 2 в 2,7 раза превышала таковую в контрольной группе, а в стадии декомпенсации увеличивалась в 3,5 раза. Отношение $\text{ХС}_{\text{общ}}/\text{ТГ}$ у больных СД типа 2 было значительно ниже ($p < 0,001$). Таким образом, этот показатель вполне может быть использован наряду с другими общепризнанными индексами (рис. 2).

В последнее время в литературе появились данные о насыщении триглицеридами фракции ЛПВП [5]. Мы провели исследование содержания ТГ ЛПВП в сыворотке крови (см. табл. 2). Если уровни ХС ЛПВП достоверно не различались в основной и контрольной группах, то концентрация ТГ ЛПВП у больных СД типа 2 была достоверно выше, чем у здоровых лиц. Подобное изменение в составе липопротеиновых частиц данного класса нарушает выполнение функции, ответственной за удаление ХС из периферических тканей [5, 13].

Имелось достоверное различие между группами по содержанию основных белков ЛПНП и ЛПВП. Из табл. 2 видно, что концентрация апоВ была выше, а апоА-I — ниже у больных СД типа 2 по сравнению со здоровыми лицами. Достоверность различий возрастала при расчете индекса Авогаро ($p = 0,02$). В группе больных (12 человек) с нормальным содержанием в сыворотке крови ТГ концентрация апоВ составила $90,3 \pm 6,5$ мг/дл, а в группе пациентов с высоким содержанием ТГ (более 1,7 ммоль/л) — $114,5 \pm 6,0$ мг/дл ($p < 0,01$), индекс Авогаро составил соответственно 0,98 и 1,42 ($p < 0,01$), α -ХС 1,48 и 1,04 ($p < 0,01$), индекс атерогенности — 3,04 и 5,58 ($p < 0,01$), ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП — 3,07 и 5,03 ($p < 0,01$). В группе с высоким содержанием ТГ выявлена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем С-пептида, а также между содержанием ЛПНП + ЛПОНП и фруктозамина (соответственно $R = 0,87$ и $R = 0,82$; $p < 0,001$). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией апоВ и процентным содержанием ЛПВП₂ ($R = 0,78$, $p < 0,05$); апоВ и апоА-I ($R = 0,8$, $p < 0,05$). В группе с содержанием С-пептида менее 934 пмоль/л (23 человека) ИМТ обратно коррелировал с уровнем апоА-I ($R = 0,71$, $p < 0,01$).

Среди больных с декомпенсированным СД типа 2 основную часть составили пациенты с высокими значениями ИМТ ($R = 0,77$, $p < 0,05$). Наличие отрицательной корреляционной зависимости между концентрацией апоА-I и ИМТ ($R = 0,71$, $p < 0,05$) может свидетельствовать о снижении продукции инсулина поджелудочной железой в ответ на низкое содержание в крови этого белка, что было показано в эксперименте [6].

Индексы, представленные на рис. 2, отражающие нарушения липидного обмена при СД типа 2, были чувствительными к колебаниям показателей липидного обмена и достоверно ($p < 0,001$) отличались от таковых в группе здоровых лиц. Отношение ХС/ТГ в группе больных СД типа 2 было ниже ($3,4 \pm 0,3$), чем в контроле ($6,6 \pm 0,6$), а индексы Авогаро (соответственно $1,2 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,04$), индекс атерогенности ($4,1 \pm 0,4$ и $2,3 \pm 0,2$) и отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП ($4,0 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 0,5$), наоборот, были увеличены.

Избыточная масса тела и ожирение — постоянные спутники СД типа 2. В нашей работе ИМТ положительно коррелировал с содержанием в крови ЛПОНП — основного маркера абдоминального ожирения. И, наоборот, чем больше ИМТ, тем меньше были концентрации в крови ЛПВП₂, апоА-I и ХС ЛПВП. Это свидетельствует о непосредственной связи выраженности инсулинорезистентности и процесса атерогенеза с массой тела. Содержание С-пептида также прямо зависит от ИМТ: чем тучнее пациент, тем больше концентрация С-пептида у него в крови, т. е. жировая ткань действительно вызывает или утяжеляет инсулинорезистентность.

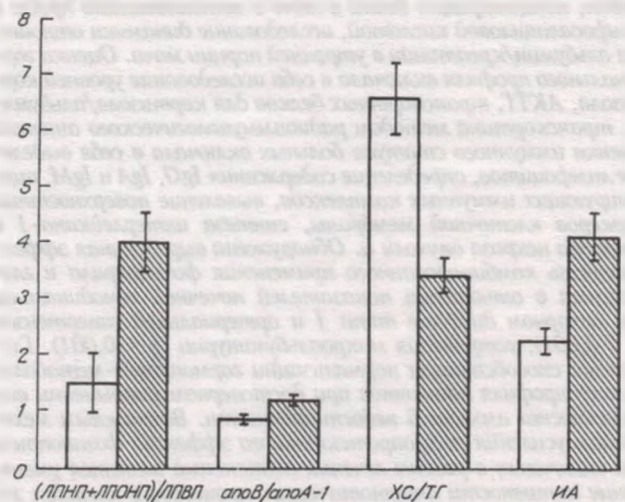


Рис. 2. Индексы основных показателей липидного обмена при СД типа 2.

Светлые столбики — здоровые лица (контроль), штрихованные — больные СД.

Выводы

1. У больных СД типа 2 содержание атерогенных фракций ЛП (ЛПОНП и ЛПНП) изменяется в сторону увеличения, при этом количественно увеличиваются их липидный (ХС, ТГ) и белковый (апоВ) компоненты. Содержание антиатерогенных фракций ЛП (ЛПВП, и ЛПВП₂), наоборот, снижается. Изменения качественного состава связаны с увеличением уровня ТГ ЛПВП и снижением концентрации апоА-I.

2. Выявленная корреляционная зависимость между содержанием ЛП различных классов и их компонентов (белков и липидов) с показателями углеводного обмена, длительностью заболевания, ИМТ, стадией декомпенсации диабета подтверждает гипотезу о вовлечении атерогенных фракций ЛП в этиологию и патогенез СД типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Введение в диабетологию. — М., 1994.

2. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
3. Денисенко Т. В. // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 2. — С. 5—10.
4. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
5. Курашвили Л. В., Семечкина Е. А., Адонина Т. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 10—12.
6. Панин Л. Е., Останина Л. С., Атучина Н. В. // Бюл. экпер. биол. — 1994. — № 9. — С. 258—261.
7. Панин Л. Е., Останина Л. С., Колпаков А. Р. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 6. — С. 12—16.
8. Поляков Л. М., Панин Л. Е. // Лаб. дело. — 1975. — № 2. — С. 131—137.
9. Поляков Л. М., Потеряева О. Н., Панин Л. Е. // Там же — 1991. — № 9. — С. 24—26.
10. Поляков Л. М., Потеряева О. Н., Панин Л. Е. // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 89—92.
11. Дисоби J. // Диабетогрфия. — 1997. — № 10. — С. 8.
12. Hu Z., Lu Y., Mao T. // Chung Hua Nei Ko Tsa Chih. — 1997. — Vol. 36, N 3. — P. 173—176.
13. Kaseta J. R., Skafar D. F., Ram J. L., Jaber S. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 124—132.
14. Verges B. L. // Diabet. Metab. — 1999. — Vol. 25. — Suppl. 3. — P. 32—40.

Поступила 13.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-085.2/3

И. В. Сарвилина, Ю. С. Макляков, Н. Н. Каркищенко

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии (зав. — проф. Ю. С. Макляков) Ростовского государственного медицинского университета. Институт новых технологий РАМН, Москва

В ходе настоящего исследования была поставлена задача разработки эффективного режима лекарственной профилактики диабетической нефропатии. Проведены оценка эффективности применения ингибитора АПФ фозиноприла и модификатора биологического ответа глютоксима у 86 пациентов с сахарным диабетом типа 1 с артериальной гипертензией с применением методов суточного мониторирования АД, оценки состояния почечной гемодинамики (радиоизотопная ренография, креатинин крови по реакции Яффе, проба Реберга—Тареева), определения содержания глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом, уровня HbA_{1c} колориметрическим методом, концентрации белка в моче с использованием пробы с сульфосалициловой кислотой, исследование динамики отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Оценка гормонального профиля включала в себя исследование уровней кортизола, АКТГ, транспортных белков для кортизола/альбумина, транскортина методом радиоиммунологического анализа. Оценка иммунного статуса больных включала в себя выделение лимфоцитов, определение содержания IgG, IgA и IgM, циркулирующих иммунных комплексов, выявление поверхностных маркеров клеточной мембраны, синтеза интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α . Обнаружена выраженная эффективность комбинированного применения фозиноприла и глютоксима в отношении показателей почечной гемодинамики при сахарном диабете типа 1 и артериальной гипертензии ($p < 0,001$), устранения микроальбуминурии ($p < 0,001$). Глютоксим способствовал нормализации гормонально-метаболического профиля пациентов при достоверном уменьшении выраженности иммунной недостаточности. Возможным механизмом усиления нефропротективного эффекта фозиноприла при включении в режим лечения глютоксима является уменьшение активности апоптотических процессов в клетках эндотелия клубочков и почечного эпителия вследствие устранения запускающих их гормонально-метаболических, иммунных и гемодинамических факторов.

The present study aimed to develop the effective regimen of drug prevention of diabetic nephropathy. The efficacy of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor fozinopril and the biological response modifier glutoxim used in 86 patients with type 1 diabetes mellitus was evaluated by 24-hour blood pressure monitoring, by evaluating renal hemodynamics (radioisotopic renography; the Jaffe test for blood creatinine; the Rehberg-Tareyev test), by measuring the content of capillary blood glucose by the glucose oxidase test, the level of HbA_{1c} by the colorimetric assay, the urinary concentration of protein by the sulfosalicylic acid test, by examining the time course of changes in the albumin/creatinine in the morning urinary sample. The assessment of the hormonal profile included immunoradiometric assay of the levels of cortisol, ardenocorticotrophic hormone, transport proteins or cortisol/albumin and transcortin. The evaluation of the patients' status involved isolation of lymphocytes, measurement of IgG, IgA, and IgM, circulating immune complexes, detection of cell membrane surface markers, synthesis of interleukin-1 and tissue necrosis factor- α . The combined use of fozinopril and glutoxim was found to be highly effective in normalizing renal hemodynamic parameters in type 1 diabetes mellitus and arterial hypertension ($p < 0.001$) and in eliminating microalbuminuria ($p < 0.001$). Glutoxim promoted normalization of the hormonal and metabolic profile in the patients by significantly ameliorating the symptoms of immunodeficiency. The possible mechanism of potentiating the nephroprotective effect of fozinopril with glutoxim included into the treatment regimen was the low rates of apoptotic processes in the glomerular and renal epitheliocytes due to the elimination of their triggering hormonal, metabolic, immune, and hemodynamic factors.