

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. // Диабетология. — 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.

В настоящее время отмечается существенный рост распространенности диабетического поражения почек в связи с широкой распространенностью сахарного диабета — СД (4–5% от общей популяции), непрерывным ростом заболеваемости СД, а также увеличением продолжительности жизни данного контингента больных [3]. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается достаточно медленно, и только на выраженной стадии патологии почек у больного появляются жалобы, связанные с ней, когда радикально помочь больному не всегда представляется возможным. При этом вопросы лекарственной профилактики ДН по-прежнему остаются открытыми. В медицинской литературе представлено большое количество данных, доказывающих наличие нефропротективного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) разного химического строения (каптоприла, рамиприла, фозиноприла) [2, 6]. Гипотетический механизм нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ у пациентов с СД типа 1 и артериальной гипертензией (АГ) связывают с устранением "медиаторов" прогрессирования почечной патологии и снижением артериального давления (АД), что сопровождается улучшением систолической и диастолической функций левого желудочка в сочетании со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, значительная часть которого приходится на почечный кровоток [4, 7]. Однако поражение почек при СД типа 1 весьма специфично, так как максимально выражены иммунометаболические сдвиги в организме пациента, приводящие к особому поражению сосудов почек и почечной ткани. При этом в режимах лекарственной профилактики ДН отсутствуют лекарственные средства, целенаправленно воздействующие на иммунометаболические нарушения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения нового отечественного лекарственного средства из группы модификаторов биологического ответа глутоксима ("Фарма ВАМ", Санкт-Петербург, разрешение на медицинское применение утверждено приказом Минздрава РФ № 279 от 22.09.98) в режиме лекарственной профилактики ДН у пациентов с СД типа 1 и АГ, предусматривающем применение тканеспецифичного ингибитора АПФ фозиноприла (моноприл; BMS, США).

Материалы и методы

Настоящее клинико-фармакологическое исследование является проспективным сравнительным с параллельным дизайном. Его проводили в соответствии с "Правилами качественных клинических испытаний в РФ", утвержденными Фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ (протокол № 8 от 26.06.97). Целевую популяцию исследования составили 86 пациентов с СД типа 1 и АГ (52 мужчины и 34 женщины; средний возраст $37,4 \pm 1,2$ года; масса тела $68,2 \pm 0,78$ кг; рост $175,84 \pm 0,13$ см; возраст дебюта СД $10,82 \pm 0,27$ года). Критерии компенсации СД в исследуемой популяции пациентов соответствовали предложенным European Diabetes Policy Group в 1998 г. АГ у

пациентов с СД типа 1 диагностировали на основании классификации ВОЗ—МОГ 1999 г. (по данным суточного мониторирования АД — СМАД; систолическое АД среднее $162,82 \pm 6,82$ мм рт. ст., диастолическое АД среднее $102,34 \pm 5,36$ мм рт. ст.). Распределение пациентов по целевым группам в соответствии с очередностью их включения в исследование проводили с учетом формирования рандомизационного списка: 1-я (контрольная) группа ($n = 40$) — больные, получавшие интенсифицированную инсулинотерапию — ИТ (инсулин "короткого" действия, Хумулин R, перед приемами пищи и инсулин "средней" длительности действия, Хумулин Н, в 7 и 22 ч; среднесуточная доза инсулина 44 ± 2 ЕД) и фозиноприл (среднесуточная доза $14,2 \pm 0,7$ мг 1 раз в сутки в 22 ч) с учетом титрования дозы) в течение 6 нед; 2-я группа — больные, получавшие ИТ, фозиноприл и глутоксим (10 мг в сутки внутримышечно в 14 ч 1 раз через 2 сут; курс лечения глутоксимом на фоне ИТ и приема фозиноприла в течение 6 нед составил 20 дней, всего 10 инъекций).

С учетом временного фактора оценивали показатели центральной гемодинамики на основании данных СМАД (прибор "Meditech АВРМ-04", Венгрия). Индекс нестабильности действия (ИНД) разработанных режимов лечения оценивали по методике Л. И. Ольбинской, Б. А. Хапаева. Для оценки влияния фозиноприла на фоне ИТ на глюкодинамику у больных АГ и СД определяли содержание глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) определяли колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре с программным обеспечением ТЕСО-84 (США). С целью оценки возможности применения разработанного режима лекарственной профилактики ДН использовали программу скрининга ДН (Сент-Винсентская декларация). Выявление ДН начинали с общеклинического анализа мочи. Концентрацию белка в моче определяли с использованием пробы с сульфосалициловой кислотой. В случае отсутствия протеинурии проводили исследование мочи на микроальбуминурию с помощью аппарата ДСА-2000 (фирма "Байер"). Для избежания погрешностей при суточном сборе мочи использовали метод оценки микроальбуминурии по отношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (методика S. Marshall). С целью оценки влияния лекарственных средств на состояние внутриклубочковой гемодинамики применяли методы диагностики повышенного внутриклубочкового давления: определение фильтрационной фракции, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга—Тареева), а также эффективного почечного плазмотока (ЭПП), определяемого по расчетной формуле на основании данных об эффективном почечном кровотоке — ЭПК (способ Н. Bazzak, радиоизотопная ренография с гиппураном, меченным ¹³¹I). Одновременно регистрировали уровень креатинина в сыворотке крови кинетическим методом по реакции Яффе (метод Н. Bartels, J. Cook). Оценка гормонального профиля пациентов включала в себя исследование уровней гормонов оси гипотиз—кора надпочечни-

Таблица 1

Изменение показателей почечной гемодинамики у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глутоксима ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глутоксим
СКФ, мл/мин	105,02 $\pm$ 5,74	110,66 $\pm$ 5,19*	117,07 $\pm$ 2,86***
ЭПК, л/мин $\cdot$ 1,73 м ²	807,98 $\pm$ 52,65	874,44 $\pm$ 50,97**	955,42 $\pm$ 28,29***
ЭПП, мл/мин	307,83 $\pm$ 8,56	321,27 $\pm$ 11,35+	345,63 $\pm$ 11,57***
ПСС, дин $\cdot$ с/см ⁻⁵	10806,48 $\pm$ 529,13	9915,75 $\pm$ 460,19*	9378,89 $\pm$ 170,84**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: + — недостоверные различия, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ков—кортизола, АКТГ, а также транспортных белков для кортизола — альбумина, транскортина методом радиоиммунологического анализа (наборы СП "Белорис").

Оценка иммунного статуса больных включала в себя выделение лимфоцитов в градиенте плотности (А. Воуи, 1968). Определение уровня IgG, IgA и IgM осуществляли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Поверхностные маркеры клеточной мембраны выявляли с помощью метода проточной цитометрии (проточный цитофлуориметр "Coulter Epics" фирмы "Beckman Coulter", США). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) основано на изменении величины светового рассеяния раствора полиэтиленгликоля вследствие осаждения им ЦИК из сыворотки крови. Для определения синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) использовали иммуоферментный метод с применением моноклональных антител к интерлейкинам (ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург).

В доказательствах превосходства разработанного режима лекарственной профилактики ДН над стандартным, согласно правилам ICN и другим документам по гармонизации статистического анализа, использовали двустороннюю гипотезу. Статистическую обработку частных значений проводили в 2 этапа с помощью стандартных методов вариационной статистики в среде Microsoft Excell. Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента. Данные представлены как $M \pm SEM$; p — вероятность допустимой ошибки.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в группе пациентов с СД типа 1 и АГ преобладают

лица с недостаточным ночным снижением систолического, диастолического и среднего АД (non-dippers), о чем свидетельствуют показатели суточного индекса (СИ) в контрольной группе ($M \pm SEM = 2,45 \pm 0,035\%$). Применение пролекарства фозиноприла в 22 ч сопровождалось статистически достоверной ($p < 0,001$) нормализацией фазограммы суточного АД (СИ для фозиноприла $M \pm SEM = 17,21 \pm 0,57\%$; $p < 0,001$). ИНД для фозиноприла составил 0,07. Включение глутоксима в режимы лекарственной профилактики у пациентов с СД типа 1 и АГ сопровождалось достоверным увеличением показателей СИ и ИНД (СИ и ИНД составили $M \pm SEM = 14,78 \pm 1,66\%$, ИНД = 0,03). Регистрация показателей почечной гемодинамики у пациентов с СД типа 1 и АГ продемонстрировала наличие признаков ДН, соответствующих клинической характеристике IV стадии ДН [3] с характерными нарушениями почечной гемодинамики: снижение СКФ, ЭПК, ЭПП при увеличении почечного сосудистого сопротивления (ПСС). Отмечено увеличение соотношения альбумин/креатинин мочи. Применение фозиноприла приводило к статистически значимым увеличению СКФ, ЭПК и снижению ПСС при выявленной тенденции к повышению ЭПП. Включение в режим фармакотерапии глутоксима во 2-й группе сопровождалось дальнейшим увеличением показателей СКФ, ЭПК, ЭПП и снижением ПСС, достоверно отличавшихся от аналогичных показателей в 1-й группе (табл. 1).

Проведен статистический анализ показателей гормонально-метаболического профиля (табл. 2). Обнаружена утренняя гипергликемия, несмотря на введение экзогенного инсулина. Одновременно выявлено уменьшение содержания кортизола в сыворотке крови в утренние часы. Зарегистрировано

Таблица 2

Динамика показателей гормонально-метаболического профиля и протеинурии у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глутоксима ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глутоксим
Минимальный уровень глюкозы, ммоль/л	11,92 $\pm$ 0,77	4,91 $\pm$ 0,43***	4,01 $\pm$ 1,55***
Максимальный уровень глюкозы, ммоль/л	19,93 $\pm$ 0,93	8,59 $\pm$ 0,58**	5,48 $\pm$ 0,59***
Hb A _{1c} , %	10,13 $\pm$ 0,48	8,39 $\pm$ 0,44**	7,11 $\pm$ 0,38***
АКТГ, пмоль/мл	55,77 $\pm$ 1,97	40,13 $\pm$ 4,49**	32,29 $\pm$ 3,49***
Кортизол, нмоль/л	392,55 $\pm$ 12,89	702,41 $\pm$ 10,99**	691,39 $\pm$ 12,74**
Альбумины, %	39,25 $\pm$ 0,08	48,46 $\pm$ 2,14**	50,04 $\pm$ 2,29***
Транскортин, мкмоль/л	0,56 $\pm$ 0,016	0,601 $\pm$ 0,009*	0,62 $\pm$ 0,012**
Креатинин, мкмоль/л	86,37 $\pm$ 4,58	78,62 $\pm$ 2,91*	73,26 $\pm$ 1,68***
Протеинурия, г/сут	1,58 $\pm$ 0,019	1,01 $\pm$ 0,127***	0,63 $\pm$ 0,166***
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	12,11 $\pm$ 0,09	1,74 $\pm$ 0,08***	1,71 $\pm$ 0,07***

уменьшение утренней концентрации транскортина и альбумина. Применение фозиноприла у больных с ДН приводило к статистически достоверному снижению максимального и минимального уровней глюкозы и $Hb A_{1c}$. Прием фозиноприла способствовал восстановлению секреции гормонов и транспортных белков. Добавление в разработанный режим лекарственной профилактики глутокси́ма сопровождалось нормализацией показателей гормонально-метаболического профиля пациентов. В группе больных, длительно принимавших фозиноприл, зарегистрировано статистически достоверное устранение микроальбуминурии с последующим снижением отношения альбумин/креатинин мочи на фоне приема глутокси́ма (см. табл. 2).

У больных СД типа 1 и АГ выявлены тенденции к снижению количества Т-клеток ($CD3^+$), статистически значимое уменьшение количества $CD16^+$, наличие недостаточности по количеству $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$. Одновременно обнаружено увеличение количества $CD72^+$, апоптотических $CD95^+$, уровня IgM, IgG, IgA, ЦИК и провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ-1. Отмечалось увеличение индексных показателей, что свидетельствует об интенсификации функциональной активности В-лимфоцитов (табл. 3). В группе пациентов, принимавших фозиноприл, обнаружены достоверные различия с исходными показателями содержания лейкоцитов, лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, индекса $CD4^+/CD8^+$, $CD72^+$, IgA, уровень которых статистически значимо увеличивается при наличии лишь тенденции к повышению количества $CD16^+$ и $CD25^+$. Одновременно отмечаются статистически значимое уменьшение количества апоптотических $CD95^+$, IgG, ЦИК и тенденция к снижению содержания провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ-1. Расчет индексных показателей показал, что на фоне приема фозиноприла отмечается снижение исходно повышенной функциональной активности В-лимфоцитов. При добавлении в режим фармакотерапии глутокси́ма наблюдается статистически достоверная нормализация всех иммунологических показателей.

Обнаруженное в ходе настоящего исследования более выраженное снижение максимального и минимального уровня глюкозы плазмы крови и $Hb A_{1c}$ на фоне приема фозиноприла может свидетельствовать о наличии в механизме его действия гормонально-метаболической составляющей. Механизм достижения стабильного профиля глюкозы на фоне приема фозиноприла, обеспечивающий предотвращение прогрессирования ДН, может быть связан с наличием в спектре его фармакологической активности антиглюкокортикоидного эффекта. Представляется вероятным, что создается определенный диапазон концентраций кортизола, обеспечивающий отсутствие перmissive эффекта глюкокортикоидов в отношении катехоламинов, что способствует улучшению центральной и почечной гемодинамики и обеспечивает уменьшение уровня гликемии. Антипротеинурический эффект фозиноприла способствует созданию более высокой концентрации транспортных белков для кор-

Таблица 3

Динамика показателей иммунологических тестов у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глутокси́ма ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глутокси́м
Лейкоциты, $10^9/л$	$4,51 \pm 0,056$	$5,24 \pm 0,056^{**}$	$6,47 \pm 0,059^{***}$
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,518 \pm 0,012$	$2,07 \pm 0,021^{**}$	$2,12 \pm 0,021^{***}$
$CD3^+$, $10^9/л$	$0,85 \pm 0,004$	$1,036 \pm 0,002^{**}$	$1,37 \pm 0,0038^{***}$
$CD4^+$, $10^9/л$	$0,77 \pm 0,0017$	$0,85 \pm 0,001^{**}$	$0,93 \pm 0,001^{***}$
$CD8^+$, $10^9/л$	$0,23 \pm 0,0007$	$0,25 \pm 0,001^{**}$	$0,56 \pm 0,002^{***}$
$CD4^+/CD8^+$	$3,099 \pm 0,02$	$2,85 \pm 0,04^{**}$	$1,56 \pm 0,006^{***}$
$CD16^+$, %	$9,49 \pm 0,24$	$9,77 \pm 0,57^*$	$13,27 \pm 0,96^{***}$
$CD25^+$, $10^9/л$	$8,92 \pm 0,09$	$9,49 \pm 0,03^*$	$30,44 \pm 0,78^{***}$
$CD72^+$, $10^9/л$	$0,55 \pm 0,003$	$0,50 \pm 0,0003^*$	$0,43 \pm 0,001^{***}$
$CD95^+$, $10^9/л$	$9,49 \pm 0,24$	$10,77 \pm 0,57^*$	$13,27 \pm 0,96^{***}$
IgA, г/л	$1,85 \pm 0,0006$	$1,89 \pm 0,0002^*$	$1,92 \pm 0,0001^{***}$
IgM, г/л	$1,74 \pm 0,0004$	$1,74 \pm 0,0003^*$	$1,15 \pm 0,0001^{***}$
IgG, г/л	$15,54 \pm 0,19$	$14,41 \pm 0,04^{**}$	$11,78 \pm 0,07^{***}$
Индексы:			
IgG/B	$25,06 \pm 0,13$	$24,79 \pm 0,21^*$	$19,69 \pm 0,72^{**}$
IgA/B	$4,35 \pm 0,002$	$4,29 \pm 0,002^{**}$	$3,73 \pm 0,014^{***}$
IgM/B	$2,52 \pm 0,001$	$2,44 \pm 0,001^{**}$	$2,39 \pm 0,001^{***}$
(IgG + A + M)/B	$31,82 \pm 0,14$	$32,52 \pm 0,15^*$	$28,77 \pm 0,24^{**}$
ЦИК, отн. ед.	$4,36 \pm 0,03$	$4,19 \pm 0,06^*$	$1,66 \pm 0,03^{***}$
ФНО α , пг/мл	$127,93 \pm 3,3$	$110,22 \pm 4,4^{***}$	$103,25 \pm 1,1^{***}$
ИЛ-1, пг/мл	$40,23 \pm 0,36$	$39,44 \pm 0,22^*$	$32,84 \pm 0,23^{***}$

тизола со снижением активной фракции гормона, что может также обеспечивать уменьшение перmissive эффекта. Одновременно гипотетически возможно уменьшение синтеза АПФ на генетическом уровне, опосредуемого глюкокортикоидами через гормонорецепторные взаимодействия, что также способствует улучшению внутрисосудистой гемодинамики [1]. Устранение повреждающего воздействия гипергликемии на микроциркуляторное русло почек является важным фактором, способствующим наряду с блокадой АПФ уменьшению стойкой гиперфильтрации, гиперперфузии почек вследствие снижения ПСС при уменьшении спазма выносящей артериолы и увеличения ЭПП и ЭПК. Вероятно, антиглюкокортикоидный эффект фозиноприла обеспечивает снижение концентрации ИЛ-1 и ФНО α , что приводит к уменьшению выраженности апоптотического процесса как в эндотелии сосудистой стенки, так и в почечной паренхиме, что препятствует прогрессированию нефросклероза.

Бивалентные биологические эффекты глутокси́ма, заключающиеся в модулирующем воздействии на внутриклеточные процессы тиолового обмена [5] и тем самым определяющие регуляцию генетических и метаболических процессов в клетках эндотелия сосудов почек, β -клетках островков поджелудочной железы и иммунокомпетентных клетках, обусловлены усилением трансмембранной передачи сигнала от инсулина через активацию PI3-киназы и пострецепторной передачи сигнала при ко-стимуляции через $CD28^+$ Т-клеток хелперной субпопуляции ($CD4^+$), восстановлением активности

Th2-типа с увеличением синтеза ИЛ-2 и подавлением активности Th1-типа с уменьшением синтеза ИЛ-1, ФНО α . Глутоксим может способствовать увеличению активности антиапоптогенных факторов в клетках иммунной системы, β -клетках поджелудочной железы и эндотелиальных клетках (протоонкогенов Bcl-XL, Bcl-2, факторов PDX-1 и C/EBP), приводящему к усилению их репарационного потенциала при увеличении активности апоптогенных факторов (гена *baх*, экспрессии гена *p53*, *c-fos*-гена, Fas-зависимого механизма, МАП-зависимого пути активации ядерных транскрипционных факторов — *c-jun*-зависимой активации AP1, а также ATF2, NFkB), что обеспечивает дифференцированное воздействие на нормальные и трансформированные клетки.

Таким образом, механизм нефропротективного действия при комбинированном применении фозиноприла и глутоксима на фоне ИТ включает в себя восстановление нормального функционирования клеток эндотелия клубочков и почечного эпителия и защиту их от губительного воздействия гормонально-метаболических, иммунных и гемодинамических нарушений, которые имеют место при СД типа I и АГ.

Выводы

1. Продемонстрирована выраженная эффективность комбинированного применения ингибитора АПФ фозиноприла и модификатора биологического ответа глутоксима в отношении показателей почечной гемодинамики при СД типа I и АГ.

2. Обнаружено наличие связи между стабилизацией показателей почечной гемодинамики, с одной стороны, и белкового спектра плазмы крови, устранением протеинурии, с другой стороны, на фоне приема фозиноприла и глутоксима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П. П. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 3. — С. 51–53.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Шереметьева О. В. // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 22–26.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
4. Ивлева А. Я., Моисеев В. С. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 4. — С. 52–58.
5. Кожеев Л. А., Белохвостов А. С., Антонов В. Г. и др. // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 54–57.
6. Шестакова М. В., Мухин Н. А., Дедов И. И. и др. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 50–55.
7. Fujiwara C., Padilka R., Latz R. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 286–293.

Поступила 27.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.11-006.2-031.14-07:616.154:577.175.5/6

Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, А. А. Пищулин, Т. Н. Тодуа, В. Г. Шлыкова

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ГОНАДАХ У БОЛЬНЫХ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОБЕ С БУСЕРЕЛИНОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Взаимоотношения между секрецией гонадотропных гормонов гипофиза, состоянием андрогенной, глюкокортикоидной функций надпочечников и стероидогенной функцией яичников исследовали у 21 больной с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и 7 здоровых женщин в условиях стимуляции гонадотропной секреции агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелином. Показано, что в условиях стимуляции секреция кортизола не изменяется. В зависимости от исходного уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГА-С) выявлено изменение секреции дегидроэпиандростерона и его предшественника 17-ОН-прегненолона. При нормальном исходном уровне ДГА-С содержание гормонов увеличивается, при высоком содержании не изменяется. Стимуляция гонадотропной секреции приводит к большей диссоциации в секреции ЛГ и ФСГ у больных с СПЯ, увеличивая отношение ЛГ/ФСГ, наиболее выраженное у больных с нормальным исходным уровнем ДГА-С. Уровень ароматазной активности в условиях стимуляции увеличивается у больных с высоким исходным уровнем ДГА-С и остается без изменения у другой группы больных. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что стимуляция гонадотропной секреции бусерелином может сопровождаться активацией синтеза андрогенов надпочечников у части больных с СПЯ. В зависимости от исходной андрогенной активности надпочечников стимуляция гонадотропной секреции бусерелином сопровождается повышением ароматазной активности.

Relationships between the secretion of gonadotropic hormones of the pituitary gland, the androgenic and glucocorticoid functions of the adrenals and the steroidogenic function of the ovaries were studied in 21 patients with the ovarian polycystic syndrome (OPS) and in 7 healthy women in test with buserelin, a gonadotropin-releasing agonist. When stimulated with cortisole, the secretion remained unchanged. Depending on the baseline level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS), a change was found in the secretion of dehydroepiandrosterone (DHA) and its precursor 17-OH-pregnenolone. With the normal baseline level of DHAS, the content of hormones increases while with its high level, their content does not change. The stimulation of gonadotropic secretion results in a higher dissociation in the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in patients with OPS, by increasing the LH/FSH ratio that is most significant in patients with the normal level of DHAS. Under stimulation, aromatase activity becomes higher in patients with high DHAS levels and remains unchanged in the other group of patients. The findings may lead to the conclusion that buserelin-induced stimulation of gonadotropic secretion may be accompanied by the activated synthesis of adrenal androgens in some patients with OPS. Depending on the baseline androgenic activity of the adrenals, buserelin-induced stimulation of gonadotropic secretion is attended by a higher aromatase activity.