

О. С. Булатова, Я. Ю. Кондратьев, Т. М. Миленская, М. И. Балаболкин, Г. Г. Мамаева, Д. А. Чистяков, Р. И. Туракулов, В. В. Носиков, И. И. Дедов

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС: КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР ГЕНА КАТАЛАЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН и Государственный научный центр РФ "ГосНИИ Генетика" (дир. — член-корр. РАН В. Г. Дебабов), Москва

У 43 больных сахарным диабетом II типа (инсулиннезависимым, ИНСД) наряду с общеклиническим и офтальмологическим обследованием изучены показатели липидного спектра сыворотки крови и перекисного окисления липидов. Определены также активность супероксиддисмутазы эритроцитов и частоты встречаемости аллелей полиморфного маркера гена каталазы (CAT) — двух ключевых ферментов антиоксидантной защиты. При делении больных на 2 группы в зависимости от наличия диабетической ретинопатии ("ДР+" и "ДР-") в группе "ДР+" наблюдались достоверно большая длительность диабета, сдвиг липидного спектра в сторону повышения атерогенности и диспропорция между уровнем малонового диальдегида в сыворотке крови и активностью супероксиддисмутазы. Существенных различий в распределении 7 аллелей гена CAT не найдено. Затем при делении больных на 2 группы в зависимости от длительности ИНСД (больше или меньше 10 лет) указанные выше различия в подгруппах "ДР+" и "ДР-" стали более выраженными. Максимальные и достоверные различия не только метаболических (липидный спектр крови), но и генетических показателей (распространенность одного из аллелей гена CAT) были выявлены между подгруппами "ДР+" с длительностью ИНСД менее 10 лет и "ДР-" с длительностью ИНСД более 10 лет. Таким образом, принимая во внимание такой фактор риска ДР, как длительность диабета, и используя "полярные" клинические фенотипы "случай—контроль", удалось подтвердить участие окислительного стресса в развитии этой ангиопатии и продемонстрировать потенциальные возможности полиморфного маркера гена каталазы в изучении генетической предрасположенности или устойчивости к патологиям, развитие которых зависит от баланса свободных радикалов и антиоксидантной защиты.

General clinical and ophthalmological parameters, serum lipids and lipid peroxides are studied in 43 patients with type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes - NIDDM). The activity of erythrocyte superoxide dismutase (SOD) and incidence of alleles of catalase (CAT) gene polymorphous marker, two key enzymes in antioxidant defense, are assessed. The patients were divided into 2 groups: with and without diabetic retinopathy (DR+ and DR-). The DR+ group was characterized by a longer duration of diabetes, a shift of the lipid spectrum towards a higher atherogenicity, and a disproportion between serum level of malonic dialdehyde and SOD activity. No notable differences in the distribution of 7 alleles of CAT gene were noted. Division of patients into groups with different duration of NIDDM (more or less than 10 years) showed more pronounced differences between the DR+ and DR- groups. Maximal and significant differences in the metabolic (blood lipid spectrum) and genetic parameters (prevalence of a CAT gene allele) were observed between the DR+ subgroup with NIDDM duration of less than 10 years and the DR- subgroup with NIDDM longer than 10 years. Hence, consideration for diabetes duration as a factor of DR risk and use of the case-control "polar" clinical phenotype confirmed the contribution of oxidative stress to development of angiopathy and demonstrated the potentialities of CAT gene polymorphous marker in studies of the genetic liability or resistance to disease depending on the balance between free radicals and antioxidant defense.

Сахарный диабет II типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), является не только наиболее распространенной формой нарушения углеводного обмена с угрожающе быстрым ростом заболеваемости, но и клинически весьма гетерогенной и этиологически мультифакторной патологией с выраженным генетическим компонентом. Как и основное заболевание, сосудистые осложнения сахарного диабета также клинически и генетически гетерогенны и этиологически мультифакторны, а гипергликемия является главным, хотя и не единственным этиологическим фактором (фактором риска) всех хронических осложнений диабета. В последние годы заметно активизировалось изучение генетической предрасположенности или устойчивости к сосудистым заболеваниям. Весьма успешным, несмотря на достаточно противоречивые данные, оказалось изучение ассоциации полиморфных маркеров различных генов-кандидатов с ангиопатиями, в том числе и диабетическими [1].

Диабетическая ретинопатия (ДР) остается одним из серьезнейших осложнений сахарного диабета, приводящим к снижению остроты зрения вплоть до полной его потери и в результате — к инвалидизации, общему ухудшению качества и снижению продолжительности жизни больных. Пролiferативная ДР, как правило, ассоциируется с другими осложнениями диабета, прежде всего с нарушением функции почек, выражающимся в нефропатии (клинической протеинурии) и в ее доклинической стадии — микроальбуминурии [9, 10].

Одним из механизмов структурно-функциональных нарушений, лежащих в основе как специфических диабетических ангиопатий (ретино- и нефропатии), так и общих сосудистых поражений, значительно ускоренных при диабете (атеросклероз), является окислительный стресс [4, 23]. Повышение концентрации глюкозы в крови и в не зависящих от инсулина тканях (эндотелий сосудов, нейроны) сопровождается образованием крайне

реакционноспособных свободных радикалов [11] и ослаблением антиоксидантной защиты [16, 22]. Эти процессы прямо или косвенно участвуют в развитии всех хронических осложнений сахарного диабета, а при ИНСД усугубляются еще и такими специфическими факторами риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия и склонность к тромбозам, представляя классический пример мультифакторных патологий [8]. Связанное с гипергликемией повышение уровня свободных радикалов и неспособность системы антиоксидантной защиты справляться с возрастающей при сахарном диабете нагрузкой особенно пагубны для эндотелиальных клеток [6], а такой важный элемент сетчатки, как перicyты, наиболее чувствителен к повышению концентрации глюкозы [15].

Нами впервые предпринята попытка изучить у больных ИНСД, осложненным ДР, связь между основными клинико-метаболическими показателями и недавно описанным полиморфным маркером [18], располагающимся вблизи гена каталазы (САТ) — одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Хотя работа первоначально не планировалась как популяционно-генетическая, и потому группы "случай" и "контроль" специально не формировали, полученные результаты предполагается применить для планирования специальных исследований в области генетической предрасположенности к диабетическим ангиопатиям с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, в том числе и генов антиоксидантных ферментов.

Материалы и методы

Обследовано 43 больных ИНСД. Комплекс обследований включал как физические и общеклинические показатели: пол, возраст, длительность диабета, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), так и изучение липидного спектра сыворотки крови: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также фибриногена (ФБГ). Количественное определение этих показателей проводили на биохимическом анализаторе "Abbott Spectrum" ("Abbott Laboratories", США). Были определены также коагулограммы (коагулометр фирмы "Schnitger & Gross", Германия), содержание малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови как показатель перекисного окисления липидов по методу [21] и активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов методом [17] в модификации [2].

Офтальмологическое обследование больных с оценкой патологических изменений проводили в соответствии с классификацией [13], используя следующую шкалу: ДР0 — признаки ретинопатии отсутствуют; ДР1 — неproлиферативная ретинопатия (простая, фоновая — характеризуется наличием микроаневризм, ретинальных кровоизлияний, твердых экссудативных очагов); ДР2 — препролиферативная (характеризуется наличием венозных аномалий, мягких экссудативных очагов, множеством ретинальных кровоизлияний, наличием ишемических зон с тенденцией к локальной неоваскуляризации, а также образованием шунтов); ДР3 — пролиферативная (характеризуется распространенной неоваскуляризацией, обширными пре-

ретинальными кровоизлияниями, кровоизлияниями в стекловидное тело, ретинальным фиброзом). В соответствии с этой шкалой всех больных ИНСД разделили впоследствии на 2 основные категории: "ДР+" — диабет, осложненный ретинопатией (формы/стадии ДР1—ДР3), и "ДР—" — диабет без ретинопатии (ДР0).

Выделение геномной ДНК из венозной крови обследованных осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции [12]. Амплификацию полиморфного участка ДНК вблизи гена САТ проводили с помощью полимеразной цепной реакции [18] на амплификаторе РНС-2 ("Techne", Великобритания). Продукты полимеразной цепной реакции разделяли с помощью электрофореза в 12% полиакриламидном геле и окрашивали серебром [19]. В работе использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq, полученную от НПО "Биотех" (Москва). Синтетические олигонуклеотиды получены от В. П. Вейко (ГНЦ РФ "ГосНИИ Генетика").

Сравнение частот встречаемости аллелей гена САТ в различных группах обследованных лиц проводили с использованием точного критерия Фишера, для определения достоверности различий клинико-лабораторных данных применяли одно- или двусторонний *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ основных физических, клинических, метаболических и генетических показателей у больных ИНСД проводили поэтапно. Первоначально все больные были разделены клинически на 2 группы: имеющие четкие признаки базальной, препролиферативной или пролиферативной ДР (группа "ДР+"; $n = 27$) и больные без ретинопатии (группа "ДР—" ; $n = 16$). На этом этапе анализа выявлено существенное различие в длительности диагностированного диабета (табл. 1). Средняя продолжительность ИНСД, осложненного ретинопатии

Таблица 1

Основные физические и метаболические показатели в общих группах больных ИНСД с наличием (ДР+) и отсутствием (ДР-) ДР

Показатель	ДР+ ($n = 27$)	ДР- ($n = 16$)	p
Пол (м/ж)	2/25	3/13	нд
Возраст, годы	$58,4 \pm 6,0$	$57,3 \pm 7,7$	нд
Возраст начала диабета, годы	$45,8 \pm 8,2$	$49,3 \pm 8,0$	нд
Длительность диабета, годы	$12,6 \pm 5,5$	$7,9 \pm 6,1$	$<0,02$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,3 \pm 3,6$	$30,7 \pm 5,5$	нд
ОХ, ммоль/л	$6,5 \pm 1,7$	$6,3 \pm 2,0$	нд
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$<0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,3$	нд
ТГ, ммоль/л	$2,8 \pm 1,7$	$3,1 \pm 1,5$	нд
ФБГ, ммоль/л	$2,7 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,8$	нд
МДА, ммоль/л	$4,8 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,6$	нд
СОД, усл. ед/мл	115 ± 36	104 ± 40	нд
АД систолическое, мм рт. ст.	147 ± 16	161 ± 18	$<0,02$
АД диастолическое, мм рт. ст.	88 ± 9	92 ± 8	нд

Примечание. Здесь и в табл. 3 данные представлены как среднеарифметическое значение $\pm$ стандартное (среднеквадратичное) отклонение; нд — различия недостоверны ($p > 0,05$).

тией, была более чем в 1,5 раза выше по сравнению с продолжительностью диабета у больных без этой ангиопатии. По возрасту и соотношению мужчин и женщин (последние преобладали в обеих группах) больные групп "ДР+" и "ДР—" существенно не различались. Достоверные различия в длительности ИНСД, связанной главным образом с возрастом манифестации диабета (более ранним в группе "ДР+"), по-видимому, и обуславливают развитие ретинопатии, являясь при ИНСД одним из ее основных факторов риска [10]. Корреляция ДР с возрастом начала и длительностью ИНСД найдена также в немецкой популяции [24]. Кроме того, в нашем исследовании больные группы "ДР+" имели достоверно более высокий средний уровень ЛПВП (см. табл. 1), повышение которого относительно ЛПНП считается при ИНСД макроангиопротективным фактором [20]. Наблюдалось изменение концентрации и других компонентов липидного профиля крови, однако различия из-за небольшого объема выборки и столь характерной для ИНСД вариабельности этих показателей [20] были недостоверными. Такой потенциальный фактор риска ангиопатий, как степень компенсации углеводного обмена (и его количественный показатель — уровень $Hb A_{1c}$), мы не анализировали, тем более что некоторые исследователи также не придают этому показателю первостепенного значения при ИНСД из-за его слабой корреляции с другими факторами риска и самой сосудистой патологией [24]. Возможно, более важным для оценки риска ангиопатий у больных диабетом является не столько усредненный показатель гликемии, каким служит уровень гликированного гемоглобина, сколько суточная амплитуда колебаний гликемии, особенно ее пики после приема пищи [7].

Артериальная гипертензия является не только одной из характерных особенностей ИНСД, но и фактором риска диабетических микро- и макроангиопатий вообще и ДР в частности [9, 10]. Наличие и тяжесть ДР, особенно при ИНСД, тесно связаны с гипертонией [24], поэтому в группе "ДР+" можно было ожидать более высоких значений АД по сравнению с группой "ДР—". Мы же, напротив, наблюдали в этой группе больных его снижение по сравнению с больными без ретинопатии, причем различие в уровнях систолического давления, даже несмотря на малые выборки, было достоверным (см. табл. 1). Этот парадокс можно объяснить, если допустить применение в группе больных с ретинопатией более интенсивной гипотензивной терапии по сравнению с больными без ретинопатии (кстати, имеющими меньшую длительность диабета, а также меньший опыт и мотивацию самоконтроля и выполнения рекомендаций наблюдающего врача). В любом случае эти результаты требуют проведения дополнительного исследования с более полным контролем всех факторов, потенциально влияющих на липидный спектр крови, АД, гемостаз и функции эндотелия сосудов в целом.

В этих же группах больных было изучено распределение аллелей гена САТ. Впервые описанный В. В. Носиковым и соавт. полиморфный маркер вблизи гена САТ [18] в русской (точнее, в московской) популяции представлен семью аллелями, причем один из них, длиной 161 пара нуклеотидов (п. н.), найден пока только у больных сахарным

диабетом. Поскольку 7 аллелей могут образовывать 28 индивидуальных генотипов, а нами обследовано всего 43 больных ИНСД, в дальнейшем в разных группах больных мы сравнивали распределение частот встречаемости только аллелей гена САТ. Группы "ДР+" и "ДР—" по распространенности аллелей достоверно не различались (табл. 2), поэтому на основании этих данных нельзя судить о случайном или неслучайном распределении полиморфного маркера, т. е. невозможно сделать вывод ни о наличии, ни об отсутствии ассоциации этого генетического кандидата с ДР. Такая ситуация обусловлена, во-первых, малой величиной обследованных выборок, а во-вторых — несоответствием сравниваемых групп принципу "случай—контроль", обычно используемому при изучении на популяционном уровне генетической предрасположенности или устойчивости к патологии.

Поскольку 2 группы достоверно различались по длительности ИНСД (см. табл. 1), являющейся одним из основных факторов риска ДР, на следующем этапе анализа результатов мы разделили всех больных не по клиническим признакам ретинопатии, а по длительности ИНСД, и уже в каждой из этих групп выделили подгруппы имеющих ("ДР+") и не имеющих ("ДР—") ретинопатию (табл. 3 и 4). И, наконец, из этих 4 подгрупп больных мы выбрали 2, максимально различающиеся по длительности диабета и выраженности ДР: 1) наличие ретинопатии при сравнительно небольшой длительности ИНСД; 2) отсутствие ретинопатии при существенно большей длительности основного заболевания (см. табл. 3). Такой подход к формированию максимально различающихся ("полярных") фенотипов патологии и ее отсутствия с использованием неперекрывающихся критериев отбора больных уже был использован и оправдал себя при изучении генетической предрасположенности к диабетической нефропатии, позволив четко идентифицировать один из генетических маркеров предрасположенности и устойчивости к этой микроангиопатии в московской популяции [14]. В настоящей работе на втором этапе анализа результатов за точку разделения была выбрана длительность ИНСД, равная 10 годам, поскольку именно эта величина является медианой данного показателя в общей группе больных ИНСД. Все больные в зависимости от длительности диабета также были разделены на 2 основные группы: 1-я — длительность диабета до 10 лет включительно ("ИНСД $\leq$ 10 лет"; $n = 22$); 2-я — длительность диабета 10 лет ("ИНСД $>$ 10 лет"; $n = 21$). Как и ожидалось, в ка-

Таблица 2
Распространенность (в %) аллелей гена САТ в общих группах больных ИНСД с наличием (ДР+) и отсутствием (ДР—) ДР

Аллель	ДР+ ($n = 27$)	ДР- ($n = 16$)
161 п. н.	0	1,9
163 п. н.	15,6	11,1
165 п. н.	21,9	18,5
167 п. н.	21,9	25,9
169 п. н.	21,9	25,9
171 п. н.	9,4	13,0
173 п. н.	9,4	3,7

Примечание. Различия между группами недостоверны ($p > 0,05$).

Основные физические и метаболические показатели у больных ИНСД с наличием (ДР+) и отсутствием (ДР-) ДР в зависимости от длительности основного заболевания

Показатель	Длительность ИНСД ≤ 10 лет			Длительность ИНСД > 10 лет		
	ДР+ (n = 11)	ДР- (n = 11)	p	ДР+ (n = 16)	ДР- (n = 5)	p
Пол (м/ж)	0/11	2/9	нд	2/14	1/4	нд
Возраст, годы	58,5 ± 4,0	55,2 ± 7,9	нд	58,4 ± 7,2	61,8 ± 5,4	нд
Возраст начала диабета, годы	51,3 ± 5,4	50,8 ± 8,5	нд	42,1 ± 7,7	46,0 ± 6,2	нд
Длительность диабета, годы	7,2 ± 2,5**	4,4 ± 3,1	<0,05	16,3 ± 3,4	15,8 ± 1,3	нд
ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 3,9	31,9 ± 5,7	нд	29,2 ± 3,5	28,2 ± 4,8	нд
ОХ, ммоль/л	6,8 ± 2,0*	7,1 ± 1,8	нд	6,3 ± 1,5	4,7 ± 1,4	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,5*	1,2 ± 0,3	нд	1,5 ± 0,4	0,9 ± 0,2	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,3*	4,1 ± 1,4	нд	3,6 ± 1,1	3,0 ± 1,0	нд
ТГ, ммоль/л	3,0 ± 1,9	3,7 ± 1,4	нд	2,6 ± 1,5	1,8 ± 0,9	нд
ФБГ, ммоль/л	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,5	нд	2,8 ± 1,1	2,7 ± 1,1	нд
МДА, ммоль/л	4,8 ± 1,3	5,4 ± 1,7	нд	4,9 ± 1,6	6,0 ± 1,4	нд
СОД, усл. ед/мл	116 ± 34	102 ± 39	нд	115 ± 39	109 ± 48	нд
АД систолическое, мм рт. ст.	147 ± 20*	158 ± 18	нд	146 ± 13	166 ± 17	<0,05
АД диастолическое, мм рт. ст.	87 ± 11	92 ± 9	нд	89 ± 8	92 ± 8	нд

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с подгруппой больных с длительностью ИНСД более 10 лет без ретинопатии (подход "случай—контроль").

ждой из этих групп соотношение больных с ретинопатией ("ДР+") и без нее ("ДР-") было различным и оказалось смещенным в сторону преобладания этой микроангиопатии при увеличении длительности основного заболевания: 1/1 при небольшой длительности ИНСД и 3/1 при достоверно большей его длительности (см. табл. 3).

Несмотря на весьма небольшой объем исследованных выборок больных, дальнейшее разделение их на подгруппы оправдано необходимостью формирования групп с максимально выраженными фенотипами "случай" и "контроль" с учетом длительности ИНСД как основного фактора риска ДР. Такой подход позволил выявить более четкие различия физических, клинических и метаболических показателей между ИНСД, осложненным ("ДР+") и не осложненным ("ДР-") ретинопатией (см. табл. 3). Особенно наглядно это проявилось в группе больных с максимальной длительностью диабета, где наиболее атерогенный липидный спектр крови был характерен для больных с ретинопатией. Эти результаты согласуются с данными других исследова-

телей, нашедших при ИНСД ассоциацию ДР с повышенными уровнями ОХ и ТГ [24]. Для больных ИНСД с ретинопатией (особенно с большей длительностью диабета) также характерно снижение АД по сравнению с больными без ретинопатии.

Наиболее существенные различия липидного спектра наблюдались при анализе групп "случай" (длительность ИНСД ≤ 10 лет и наличие ретинопатии) и "контроль" (длительность ИНСД > 10 лет без ретинопатии) (см. табл. 3). Даже несмотря на малые выборки ($n = 11$ и $n = 5$), эти различия были достоверны. При этом следует иметь в виду, что ДР является микроангиопатией, а для ИНСД более характерны макроангиопатии, ассоциирующиеся с атерогенным липидным спектром крови. Нельзя, однако, исключать и возможность этиопатогенетической гетерогенности ДР при ИНСД, как это имеет место в случае диабетической нефропатии [5], когда к микроангиопатии присоединяется поражение крупных сосудов. Вообще же нарушение липидного обмена играет важную роль в развитии не только макро-, но и микроангиопатий. В последнем случае это может осуществляться, по-видимому, за счет взаимного влияния дислипидемии и окислительного стресса на гемостаз [3], а при ДР, например, путем активации процессов коагуляции, приводящих к тромбозу капилляров сетчатки, развитию ишемии и неоваскуляризации.

В нашем исследовании концентрация фибриногена имела слабовыраженную тенденцию к повышению у больных ИНСД с ДР (см. табл. 1 и 3). Уровень МДА, считающегося одним из показателей окислительного стресса вообще и перекисного окисления липидов в частности, был ниже у больных с ретинопатией как в общей группе (см. табл. 1), так и при разделении больных по длительности диабета (см. табл. 3). Напротив, активность СОД эритроцитов у больных с ретинопатией в среднем была выше (см. табл. 1 и 3). Несмотря на недостоверность различий, диспропорция между уровнями МДА в сыворотке и активностью СОД в эритроцитах сохранялась независимо от поправки на длительность диабета. Можно предположить, что это

Таблица 4

Распространенность (в %) аллелей гена САТ у больных ИНСД с наличием (ДР+) и отсутствием (ДР-) ДР в зависимости от длительности основного заболевания

Аллель	Длительность ИНСД ≤ 10 лет		Длительность ИНСД > 10 лет	
	ДР+ (n = 11)	ДР- (n = 11)	ДР+ (n = 16)	ДР- (n = 5)
161 п. н.	0	0	3,1	0
163 п. н.	13,6	22,7	9,4	0
165 п. н.	22,7	31,8	15,6	0
167 п. н.	13,6*	9,1	34,4	50
169 п. н.	36,4	18,2	18,8	30
171 п. н.	13,6	9,1	12,5	10
173 п. н.	0	9,1	6,3	10

Примечание. Различия между группами "ДР+" и "ДР-" недостоверны ($p > 0,05$). * — $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой больных с длительностью ИНСД более 10 лет без ретинопатии (подход "случай—контроль").

обусловлено более интенсивным глюкозоиндуцированным окислительным стрессом при развитии ретинопатии и как следствие компенсаторным повышением активности СОД (ключевого фермента антиоксидантной защиты), как это было показано на культивируемых в условиях высокого содержания глюкозы в клетках эндотелия сосудов [6]. Кроме того, на оба вышеуказанных показателя могут влиять также пищевые, поведенческие и медикаментозные факторы.

При разделении всех больных на 2 основные группы в зависимости от длительности ИНСД неравномерность распределения аллелей гена САТ в подгруппах больных с наличием и отсутствием ретинопатии была более выраженной (см. табл. 4) по сравнению с такими же больными, но не дифференцированными по длительности диабета (см. табл. 2). Несмотря на то что в каждой возрастной группе подгруппы "ДР+" и "ДР—" по распространенности аллелей гена каталазы между собой различались недостоверно, сравнение по этому показателю подгрупп "случай" и "контроль" выявило существенное различие для аллеля 167 п. н. (см. табл. 4). Однако из-за малых величин обследованных групп интерпретация полученных результатов затруднена, и их следует рассматривать как предварительные. Обнаруженное нами различие в частоте встречаемости одного из 7 аллелей гена САТ нуждается в дополнительной проверке на значительно большем клиническом материале.

Несмотря на предварительный характер полученных результатов, они подтверждают важную роль окислительного стресса в развитии диабетических ангиопатий (в частности, ретинопатии) и указывают на необходимость дальнейшего изучения этого полиморфного маркера генов САТ и других антиоксидантных ферментов для оценки генетической предрасположенности к хроническим осложнениям сахарного диабета. Более того, полученные результаты могут стать основой для последующего дизайна молекулярно-генетических исследований диабетических ангиопатий на популяционном уровне, включающих специальные тесты для оценки окислительного стресса и антиоксидантного статуса больных.

Выводы

1. Из всех изученных физических, клинических и метаболических показателей у больных ИНСД основным и прямым фактором риска ДР оказалась длительность диабета.

2. Смещение липидного спектра крови у больных с ретинопатией в сторону повышения атерогенности, особенно при увеличении длительности диабета, и диспропорция между уровнями перекисного окисления липидов (МДА) и антиоксидантной за-

щиты (СОД) свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в развитии ДР при ИНСД.

3. Использование максимально выраженных клинических фенотипов "случай" (быстрое развитие ретинопатии) и "контроль" (устойчивость к развитию ретинопатии при большей длительности диабета) позволило выявить достоверное различие в распределении одного из аллелей полиморфного маркера гена САТ при развитии ретинопатии даже в малых выборках обследованных больных.

4. Полученные результаты указывают на необходимость разработки специального комплексного подхода для дальнейшего изучения полиморфных маркеров генов-кандидатов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты, как потенциальных факторов риска диабетических ангиопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев Я. Ю., Носиков В. В., Дедов И. И. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 34—51.
2. Чевари С. // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678—681.
3. Barrowcliffe T. W., Gutteridge J. M., Gray E. // Agents and Actions. — 1987. — Vol. 22. — P. 347—348.
4. Baynes J. W. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 405—412.
5. Brocco E., Fioretto P., Mauer M. et al. // Kidney int. — 1997. — Vol. 63. — Suppl. — P. S40—S44.
6. Ceriello A., dello Russo P., Amstad P., Cerutti P. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 471—477.
7. Ceriello A. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 188—191.
8. Colwell J. A. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 1. — P. 1—4.
9. Cruickshanks K. J., Ritter L. L., Klein R., Moss S. E. // Ophthalmology. — 1993. — Vol. 100. — P. 862—867.
10. Gall M.-A., Rossing P., Skott P. et al. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 655—661.
11. Hunt J. V., Wolff S. P. // Free Radic. Res. Commun. — 1991. — Vol. 12—13, Pt 1. — P. 115—123.
12. Johns M. B., Paulus-Thomas J. E. // Analyt. Biochem. — 1989. — Vol. 80. — P. 276—278.
13. Kohner E. M. // Brit. med. J. — 1993. — Vol. 307. — P. 1195—1199.
14. Kondratiev Y., Demurov L., Chugunova L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — Suppl. 1. — P. A296.
15. Li W., Liu X., Yanoff M. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 39. — P. 537—547.
16. Maxwell S. R. J., Thomason H., Sandler D. et al. // Ann. Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 34, Pt 6. — P. 638—644.
17. Nishikimi N. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol. 46. — P. 846.
18. Nosikov V. V., Gavrillov D. K., Chumakov I. M. // European Society of Human Genetics. Annual Meeting, 27-th: Book of Abstracts. — Berlin, 1995. — P. 245.
19. Sajantilla A., Budowle B., Strom M. et al. // Amer. J. hum. Genet. — 1992. — Vol. 50. — P. 816—825.
20. Taskinen M.-R. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — Suppl. 2. — P. 12—17.
21. Uchiyama M., Michara M. // Analyt. Biochem. — 1978. — Vol. 86. — P. 271—278.
22. van Dam P. S., van Asbeck B. S., Erkelens D. W. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 181—192.
23. Vijayalingam S., Parthiban A., Shanmugasundaram K. R., Mohan V. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13. — P. 715—719.
24. Zander E., Heinke P., Herfurth S. et al. // Exp. clin. Endocr. Diabet. — 1997. — Vol. 105. — P. 319—326.

Поступила 28.05.98