

шей ненасыщенности (ДС) достоверно снижены по сравнению с таковыми у здоровых детей.

2. Установлено обеднение ННЖК (на 50 %) фракции НЭЖК у детей, больных ИЗСД, в фазе декомпенсации с кетоацидозом.

3. Характер распределения общей ненасыщенности по фракциям сывороточных липидов может служить показателем степени нарушения метаболических процессов и декомпенсации при ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венчиков А. И., Венчиков В. А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. — М., 1974.
2. Вядро С. С., Мартынова М. И., Левачев М. М. и др. // Труды 2-го Моск. мед. ин-та. — 1981. — Т. 167. — С. 28—31.
3. Ефимов А. С. // Пробл. эндокринологии. — 1985. — № 5. — С. 55—59.
4. Исакова Г. Л. Нарушения липидного обмена на этапах эволюции сахарного диабета у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1970.
5. Лейтес С. М. // Тер. арх. — 1972. — № 5. — С. 16—22.
6. Лисицын Д. М., Позняк Т. И., Разумовский С. Д. // Кинетика и катализ. — 1976. — Т. 17, № 4. — С. 1049—1055.
7. Мазовецкий А. Г., Сунцов Ю. А., Жуковский Г. С. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 3. — С. 11—16.
8. Мартынова М. И., Князев Ю. А. // Вопр. охр. мат. — 1978. — № 7. — С. 12—15.
9. Науменко В. Г., Ганич В. Г., Баглей Е. А. и др. // Клини. мед. — 1985. — № 3. — С. 91—96.
10. Потемкин В. В. // Сов. мед. — 1980. — № 4. — С. 108—110.
11. Разумовская С. Д., Заиков Г. Е. // Озон и его реакции с органическими соединениями. — М., 1975. — С. 75—81.
12. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Сапелькина Л. В. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 5. — С. 32—36.
13. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Позняк Т. И. и др. // Педиатрия. — 1991. — № 2. — С. 22—25.
14. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. — М., 1965.
15. Beach K. W., Brunzell J. D., Congest L. L. et al. // Diabetes. — 1979. — Vol. 28. — P. 838—840.

16. Green A., Hougaard P. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26, N 3. — P. 190—194.
17. Kamada T., Otsuji S. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 7. — P. 585—591.
18. Mambri A. // Ric. Clin. Lab. — 1983. — Vol. 13. — Suppl. 3. — P. 359—362.
19. Nikkila E. // Diabetes and Heart Disease / Ed. R. Jarrett. — Amsterdam, 1984. — P. 133—167.
20. O'Suilli van J. B. // Mt Sinai J. Med. — 1982. — Vol. 49. — P. 163—168.
21. Otsuji S., Baba, Kamada T. // Hormone Metab. Res. — 1984. — Vol. 11. — Suppl. — P. 97—102.
22. Saudek C. D. et al. // Amer. J. Med. — 1979. — Vol. 66. — P. 843—852.

Поступила 13.04.93

T. I. Turkina, L. F. Marchenko, L. V. Sapelkina, T. I. Poznyak, Ye. V. Kiselyova — DISTRIBUTION OF THE TOTAL QUANTITY OF FATTY ACID DOUBLE BONDS IN LIPID COMPONENTS OF THE BLOOD IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

Summary. Children suffering from insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) were examined for unsaturation, that is, total quantity of double bonds in individual fractions of blood serum lipids was assessed. Lipid fractions were isolated by thin-layer chromatography. Unsaturation was assessed by ozonation method. The research was aimed at elucidation of biochemical criteria of the degree of metabolic disorders in children with IDDM and at development of methods for quantitative assessment of such disorders. Thirty-two inpatients with IDDM aged 7 to 15 were examined over time. Control group included 10 healthy age-matched children. Twenty children were examined during compensation stage (group 1), twelve during decompensation with ketoacidosis (group 2). Total unsaturation parameters were found reliably decreased in children with IDDM both during compensation and decompensation stages vs. those in healthy controls. A relative decrease of unsaturated fatty acids in the fraction of unesterified fatty acids ($p < 0.05$) was characteristic of group 2, with the content of their fragments in triglyceride fraction being the maximal ($p < 0.05$). The pattern of total unsaturation distribution in serum lipid fractions may serve as an indicator for metabolic disorders and decompensation in IDDM.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-06.616.13-004.6

М. А. Максумова, И. А. Собенин, М. И. Балаболкин, А. Н. Орехов

АТЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОПОНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ — ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

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

Применение пероральных сахаропонижающих препаратов в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) подверглось существенной критике с момента опубликования в 1970 г. первого сообщения Университетской группы по изучению диабета (УГИД, США), свидетельствующего о том, что эти вещества повышают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом [10]. В то же время другие исследования не подтвердили наблюдения УГИД [3, 11], поэтому определенного мнения о влиянии пероральных сахаропонижающих средств группы сульфонилмочевины на развитие атеросклеротических поражений сосудов не существует. Непосредственное влияние препаратов сульфонилмочевины на процессы атерогенеза не исследовалось.

Основным проявлением ранних атеросклероти-

ческих изменений является накопление липидов в клетках. Ранее было установлено, что сыворотка крови значительной части больных ИНСД способна увеличивать содержание холестерина в культивируемых перитонеальных макрофагах мышей, а также в гладкомышечных клетках непораженной интимы аорты человека, т. е. обладает атерогенными свойствами [1, 8], поэтому изучение влияния сахаропонижающих препаратов на атерогенность сывороток крови больных ИНСД представляет интерес.

В настоящей работе мы изучали влияние препаратов сульфонилмочевины второй генерации на содержание внутриклеточного холестерина в культивируемых перитонеальных макрофагах мышей, а также на атерогенные свойства крови больных, принимающих эти лекарственные средства.

Препарат	Концентрация препаратов, мг/мл				
	0	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
Манинил	100±5	149±4*	139±6*	123±16	105±16
Глибенкламид	100±4	149±14*	123±5	112±11	113±13
Минидиаб	100±4	156±12*	140±10*	129±3*	112±12
Глипизид	100±14	152±8*	136±10*	135±11*	124±9

* Достоверное ($p < 0,05$) возрастание атерогенности.

Материалы и методы

Использованы глипизид и глибенкламид, любезно предоставленные фирмами Италии («Farmitalia Carlo Erba») и ФРГ («Boehringer Mannheim»), и соответствующие им пероральные сахаропонижающие препараты второго поколения — манинил («Veb arzneimittelwerk», Dresden) и минидиаб («Farmitalia Carlo Erba»).

Для оценки влияния препаратов на атерогенность сыворотки крови были обследованы 6 больных (2 мужчин и 4 женщины) с впервые выявленным ИНСД без проявлений ишемической болезни сердца. Возраст больных колебался от 36 до 53 лет, средний уровень холестерина составлял $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л, триглицеридов — $2,79 \pm 1,40$ ммоль/л, среднесуточная гликемия — $6,4 \pm 1,5$ ммоль/л. Длительность заболевания колебалась от 2 до 8 мес. Ранее больные не получали препараты сульфонилмочевины и/или инсулин. У 3 больных было проведено исследование с использованием манинила, у 3 — минидиаба. Кровь брали из локтевой вены утром натощак в количестве 5 мл, затем больной принимал препарат (5 мг) и через 1, 2, 4, 6, 8, 10 ч вновь брали кровь. После образования сгустка кровь центрифугировали, полученную сыворотку крови хранили при -20°C в течение 3–4 дней до исследования.

Перитонеальные макрофаги выделяли от мышей линии BALB/C по методу [1]. После получения клеток перитонеальный смыв центрифугировали. Клеточный осадок ресуспендировали в ростовой среде 199, содержащей 10 % плодной телячьей сыворотки (FCS) с добавлением фунгизона — 2,5 мкг/мл, глутаминовой кислоты — 2 мМ, стрептомицина и пенициллина по 100 ЕД/мл. Клетки сажали в 24-гнездный микротест в концентрации $2 \cdot 10^5$ на 1 см^2 и инкубировали при 37°C в течение 3 ч в CO_2 -инкубаторе в насыщенной водяными парами атмосфере (5 % CO_2 , 95 % воздух).

Для оценки непосредственного влияния препаратов сульфонилмочевины и их фармакопейных аналогов на содержание внутриклеточного холестерина в перитонеальных макрофагах мышей клетки инкубировали в течение 3 ч в среде 199 с 10 % содержанием FCS с добавлением исследуемых препаратов в концентрациях 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} мг на 1 мл среды. Контрольные клетки культивировали в среде 199 с 10 % FCS без добавления препаратов.

Атерогенный эффект сывороток крови больных определяли по накоплению внутриклеточного холестерина при инкубации перитонеальных макрофагов в среде 199, содержащей 10 % сывороток крови больных [9]. По окончании инкубации клетки промывали раствором Хенкса 3 раза. Внутриклеточные липиды экстрагировали смесью гексана и изопропанола 3:2 (объем/объем) по методу [4]. Содержание общего холестерина определяли с помощью набора фирмы «Boehringer Mannheim» (ФРГ), содержание клеточного белка — по методу Lowry [5].

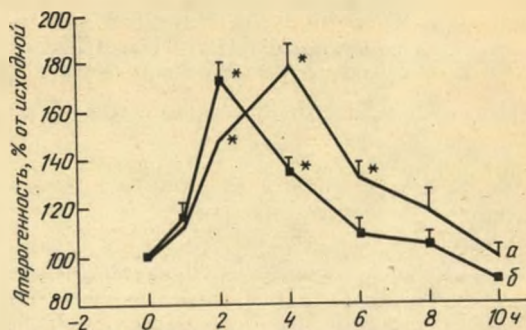
Статистическая обработка проводилась непараметрическим методом одностороннего анализа вариант (ANOVA) с использованием пакета прикладных статистических программ «KwiKstat 2.10».

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены данные о непосредственном влиянии препаратов сульфонилмочевины и их фармакопейных аналогов в концентрациях 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} мг на 1 мл среды на содержание холестерина в культивируемых перитонеальных макрофагах мышей. Глибенкламид и его лекарственная форма манинил давали наибольший эффект в концентрации 10^{-3} мг/мл,

при этом накопление холестерина составляло почти 50 % от исходного его содержания в клетках. Атерогенный эффект глибенкламида и манинила сохранялся при использовании концентрации 10^{-4} мг/мл, в то время как при более низких исследованных концентрациях препаратов накопление внутриклеточного холестерина было недостоверным (см. таблицу).

Другой препарат из группы сульфонилмочевины — глипизид, как и его лекарственная форма — минидиаб, также вызывали в наивысшей исследованной концентрации 1,5-кратное достоверное увеличение содержания внутриклеточного холестерина; атерогенный эффект сохранялся вплоть до концентрации 10^{-5} мг/мл. Для всех исследованных препаратов отмечалась дозовая зависимость атерогенного эффекта (см. таблицу). До приема препарата у 1 больной отмечалась выраженная атерогенность сыворотки крови (содержание внутриклеточного холестерина возрастало более чем в 2 раза в культивируемых макрофагах мышей) и у 3 больных наблюдалась умеренная атерогенность (накопление холестерина составляло до 36 % от его содержания в контроле в культивируемых макрофагах мышей). У 2 больных сыворотки крови были исходно неатерогенны. На фоне приема препарата атерогенный потенциал сывороток крови повысился у всех больных, даже у тех из них, чьи сыворотки исходно обладали атерогенностью, т. е. накопление внутриклеточного холестерина, индуцированное сыворотками крови, увеличивалось. Следует отметить, что независимо от того, вызывали ли сыворотки накопление холестерина клетками до приема препаратов или нет, после приема атерогенность увеличивалась в одинаковой степени.



Атерогенный потенциал сыворотки крови больных ИНСД после однократного применения 5 мг манинила (а) и 5 мг минидиаба (б).

Исходная атерогенность сыворотки крови до приема препарата принята за 100 %
Звездочки — достоверное возрастание атерогенности сыворотки крови, $p < 0,05$

Таким образом, пероральный прием препаратов сульфонилмочевины (манинила и минидиаба) приводил к возрастанию атерогенного потенциала сывороток крови больных ИНСД.

На рисунке представлены данные о динамике атерогенности сыворотки крови под влиянием манинила и минидиаба. Как видно, пик атерогенности сыворотки крови после приема манинила развивался через 4 ч и к 10-му часу снижался до прежнего уровня. При приеме минидиаба пик атерогенности развивался через 2 ч и через 6 ч возвращался к прежнему уровню.

Прием препаратов сульфонилмочевины, по-видимому, может повышать риск развития атеросклероза у больных ИНСД, так как атерогенность сывороток крови больных после приема этих препаратов возрастает. Однако до сих пор не установлено, как влияют препараты сульфонилмочевины на развитие атеросклероза.

Нами обнаружено, что препараты сульфонилмочевины (глибенкламид и глипизид) и их фармакологические аналоги (манинил и минидиаб) непосредственно влияют на содержание холестерина в перитонеальных макрофагах мышей и, таким образом, проявляют атерогенное действие *in vitro*. Такой же эффект, по-видимому, проявляется и *in vivo*, поскольку сыворотки крови больных сахарным диабетом, исходно не обладавшие атерогенным потенциалом, становились атерогенными на фоне однократного приема препарата. Сыворотки крови больных, исходно обладавшие атерогенностью, проявляли усиленное атерогенное действие после приема сульфонилмочевины. Динамика атерогенности сыворотки крови больных на фоне приема препаратов сульфонилмочевины соответствует фармакокинетическим характеристикам данных препаратов. Так, максимальная концентрация манинила при приеме внутрь отмечается через 4–6 ч [6], пик повышения атерогенности при исследовании сыворотки также соответствует 4 ч. Максимальная же концентрация минидиаба достигается через 2 ч после приема препарата внутрь [7], пик повышения атерогенности также соответствует 2 ч.

Таким образом, препараты сульфонилмочевины — глибенкламид и глипизид — оказывают прямое атерогенное действие, которое требует дальнейшего исследования.

Вывод

Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид и глипизид) и их фармакологические аналоги (манинил и минидиаб) дают прямой атерогенный эффект на культивируемых перитонеальных макрофагах мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Собенин И. А., Тертов В. В., Кошински Т. и др. // Кардиология. — 1991. — № 10. — С. 38–41.
2. Berger S. // Meth. Enzymol. — 1979. — Vol. 5. — P. 486–494.
3. Bradley R. F., Dolger H. et al. // J. A. M. A. — 1975. — Vol. 232. — P. 813–827.
4. Hara A., Radin N. S. // Analyt. Biochem. — 1978. — Vol. 90. — P. 420.
5. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265.
6. Melander A., Bitzen P. O., Faber O. et al. // Drugs. — 1989. — Vol. 37. — P. 58–72.
7. Peterson C. M., Sims P. V., Jones R. L. // Diabet. Care. — 1982. — Vol. 5. — P. 497.
8. Slavina E. S., Madanat A. Ya., Syrkin A. L. et al. // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 836.
9. Tertov V. V., Orekhov A. N., Nikitina N. A. et al. // Ann. Med. — 1989. — Vol. 21. — P. 455–459.
10. University Group Diabetes Program // Diabetes. — 1970. — Suppl. 2. — P. 787–830.
11. Whitehouse F. W., Arky R. A., Bell D. I. et al. // Ibid. — 1979. — Vol. 28. — P. 168–170.

Поступила 23.12.91

M. A. Maxumova, I. A. Sobenin, M. I. Balabolkin, A. N. Orekhov — ATHEROGENIC CHARACTERISTICS OF ORAL SUGAR-REDUCING SULFONYLUREA DERIVATIVES

Summary. The authors have examined the effects of sulfonylurea drugs glybenclamide and glipizide and of their analogs manilil and minidiab on cholesterol levels in murine peritoneal macrophages. Both glybenclamide and glipizide had a direct atherogenic effect on cultured murine peritoneal macrophages. A similar effect was observed *in vivo*: blood sera of diabetics after a single intake of 5 mg of manilil or minidiab increased the atherogenic potential of cultured murine peritoneal macrophages.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915-39]-02:615.356:577.161.3

М. И. Балаболкин, Е. В. Михайлова, А. П. Князева, С. С. Панкова

ВЛИЯНИЕ БОЛЬШИХ ДОЗ ТОКОФЕРОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

В развитии сахарного диабета активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сочетании с действием других патогенетических факторов играет важную роль [4, 11].

Избыточное образование свободных радикалов, накопление первичных продуктов липидной перекисидации (гидроперекисей липидов — ГП) и вторичных продуктов (малонового диальдегида — МДА) ослабляет гидрофобные связи мембран клеток организма [1], в частности, β -клеток островков Лангерганса [8], нарушая их проницаемость, разобщая окислительное фосфорили-

рование, вызывает лабильзацию лизосом, что ведет, в конечном счете, к подавлению синтеза проинсулина и гибели β -клеток.

Удобной моделью для исследования липидной перекисидации является эритроцит, состояние мембраны которого отражает процессы, происходящие в мембранах других клеток организма, в частности β -клеток [7, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния ПОЛ у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) в зависимо-