

6. Томилина Т. А., Абдурахманов М., Маликов З. В. // Компенсаторно-приспособительные процессы в клетках внутренней среды. — Ташкент, 1988. — С. 67—71.
7. Шусдзиарра В. // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. — М., 1989. — С. 87—106.
8. Bolaffi J. L., Rodd G., Ma Yanhui, Grodsky G. M. // Endocrinology. — 1990 — Vol. 126, N 3. — P. 1750—1755.
9. McCulloch D. K., Raghu P. K., Koerker D. J. et al. // Metabolism, 1989 — Vol. 38, N 7. — P. 702—707.
10. Pipeleers D. G., Schit F. C., In't Veld P. A. et al. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117, N 3. — P. 824—833.
11. Schraveldijk C. F. H., Foriers A., Hoodhe-Peters E. L. et al. // Ibid. — P. 841—848.
12. Steger R. W., Kienast S. G. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 8. — P. 942—948.

Поступила 20.11.92

Yu. M. Kolesnik, A. V. Abramov — ENDOCRINAL FUNCTION OF THE PANCREAS IN RATS WITH DIABETES MELLITUS

## AND SPECIFIC FEATURES OF THIS FUNCTION ADAPTATION TO HYPOXIA

The present research was aimed at examination of the endocrinal system of the pancreas in diabetes mellitus, adaptation to hypoxia, and their combination in rats in order to elucidate the relationships between A, B, and D cells under various conditions. The status of Langerhans islet cells was assessed by radioimmunoassay, measurements of blood hormones, and by immunologic method for their quantitative detection in cells. Development of the early stages of diabetes mellitus was found to be associated with a marked restructuring of the total endocrinal system of the gland. Reduction of insulin level was paralleled by a compensatory activation of glucagon- and somatostatin-producing systems. Islet cell changes under such conditions were characterized by sex-specific features. Adaptation to hypoxia was found to have a favorable effect on the course of diabetes mellitus in rats, this manifesting by an increase of blood and B cell insulin levels, by inhibition of islet destruction process, and by reduced production of glucagon and somatostatin.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092.9-06:/616.13/.14+616.155.25]-02:615.356:577.161.3

Г. Ф. Задкова, Т. Ю. Авакян, Х. М. Марков

## ВЛИЯНИЕ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА НА РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ, АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПРОСТАЦИКЛИН — ТРОМБОКСАН У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Лаборатория патофизиологии (зав.— проф. Х. М. Марков) НИИ педиатрии РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) вызывает ряд серьезных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе различного рода ангиопатии, сопровождающиеся резкими нарушениями процессов тромбообразования, тонуса сосудов, циркуляции крови в тканях [5, 9]. Именно они — главная причина, приводящая больных СД к инвалидности и летальным исходам.

Важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности тромбоцитов (их агрегации) играют простаноиды, в особенности простагландин (ПГ) и тромбоксан ( $\text{TxA}_2$ ). Активация же перекисного окисления липидов (ПОЛ), имеющая место при СД [18], может существенно влиять на биосинтез указанных соединений через образование их предшественников — простагландин (ПГ)-эндоперекиси, модификацию активности ПГ-синтезирующих ферментов в целом [12, 13].

В нормально функционирующей клетке существует, как известно, система антиоксидантной защиты, активность которой при различных патологических состояниях снижается, способствуя усилению ПОЛ. Одним из естественных антиоксидантов в организме является  $\alpha$ -токоферол —  $\alpha$ -Т (витамин Е), содержание которого в тромбоцитах при СД значительно снижается [14]. С помощью антиоксидантов, в частности  $\alpha$ -Т, можно осуществлять регуляцию процессов ПОЛ, корректируя тем самым имеющиеся при данной патологии мембранные нарушения и влияя на активность ПГ-метаболизирующих ферментов.

Для эффективного блокирования процессов ПОЛ необходимо такое соединение, которое могло бы в нужной и равномерной концентрации достичь всех органов и тканей. Масляный раствор витамина Е, применяемый в медицинской практи-

ке, не может удовлетворить этим требованиям из-за невозможности его введения в кровяное русло. В связи с этим несомненный интерес представляет новая эмульсия  $\alpha$ -Т, приготовленная на основе биосовместимых эмульгаторов, которую можно вводить внутривенно. В настоящей работе изучено влияние данной формы  $\alpha$ -Т на развитие микроангиопатии, агрегацию тромбоцитов и функционирование системы ПГ<sub>2</sub>— $\text{TxA}_2$  в сосудистой стенке и тромбоцитах при СД в динамике заболевания.

### Материалы и методы

Работа проведена на 80 крысах-самцах линии Вистар 2-месячного возраста.

**Воспроизведение СД.** СД вызывали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (фирмы «Sigma», США) в дозе 60 мг на 1 кг массы животного [16]. Препарат разводили в цитратном буфере (рН 4,2) непосредственно перед инъекцией в объеме 0,5 мл. Контрольным животным тем же способом вводили цитратный буфер в том же объеме. Воду и корм давали животным *ad libitum* в течение 6 нед. До введения стрептозотоцина и на 1, 2, 4 и 6-й неделях после его введения, а также перед забоем животных определяли содержание глюкозы в крови (ортотолуидиновым методом), содержание глюкозы, белка, азота кетонов и значение рН в свежей порции мочи с помощью стандартных полосок Medi-Test («Macherey-Nage», ФРГ). По наличию протеинурии судили о развитии нефропатии, в основе которой, как известно, лежат поражения сосудов почек — диабетическая ангиопатия.

**Введение эмульсии  $\alpha$ -Т.** Стерильную эмульсию  $\alpha$ -Т вводили в хвостовую вену крыс в дозе 1 мг на 100 г массы животного с интервалом 48 ч в течение 6 нед. Крысы были разделены на 5 групп: 1-я — животные, которым вводили цитратный буфер; 2-я — те же условия плюс  $\alpha$ -Т; 3-я — животные с СД; 4-я — животные с СД без ангиопатии, которым вводили  $\alpha$ -Т; 5-я — инъекция стрептозотоцина плюс  $\alpha$ -Т после развития диабетической нефропатии.

**Выделение тромбоцитов.** Животных на ночь оставляли без пищи. На следующий день под легким эфирным нарко-

Сопоставление соматического состояния и показателей обмена у контрольных животных и животных с СД при введении  $\alpha$ -Т до начала (А) и в конце (Б) эксперимента ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=5)	Контроль + $\alpha$ -Т (n=5)	СД (n=8)	СД + $\alpha$ -Т (n=7)	Осложненный СД + $\alpha$ -Т (n=10)
Масса тела, г:					
А	262,0 $\pm$ 15,1	330,0 $\pm$ 15,1	280,0 $\pm$ 22,3	315,7 $\pm$ 28,0	266,0 $\pm$ 14,4
Б	448,2 $\pm$ 30,3*	438,0 $\pm$ 28,0**	304,4 $\pm$ 20,5	299,0 $\pm$ 27,9	260,5 $\pm$ 4,1
Прибавка массы тела (А, Б)	186,2 $\pm$ 22,7	108,0 $\pm$ 21,5	22,4 $\pm$ 21,0	-16,4 $\pm$ 27,9	-6,0 $\pm$ 14,2
Глюкоза крови, мг/дл:					
А	84,9 $\pm$ 4,9	93,2 $\pm$ 9,1	89,4 $\pm$ 6,1	99,3 $\pm$ 9,7	106,6 $\pm$ 5,0
Б	107,8 $\pm$ 7,2**	125,8 $\pm$ 15,3**	324,0 $\pm$ 21,6*	294,7 $\pm$ 15,5*	400,3 $\pm$ 17,3
Прирост содержания глюкозы (А, Б)	23,8 $\pm$ 6,1	32,6 $\pm$ 12,2	234,6 $\pm$ 13,8	195,4 $\pm$ 12,6	292,0 $\pm$ 27,4
Выделение с мочой (Б):					
глюкозы, мг/дл	—	—	500	500—1000	500—1000
белка, мг/дл	—	—	30—100	—	—
кетонных тел	—	—	30 % сл.	20 % сл.	10 % сл.
рН мочи	6,6 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,1	6,1 $\pm$ 0,1	6,6 $\pm$ 0,2

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различий показателей до начала и в конце эксперимента внутри групп: одна —  $p < 0,001$ , две —  $p < 0,05$ .

зом производили пункцию их брюшной аорты. Кровь собирали в пластиковые пробирки с антикоагулянтом следующего состава: цитрат Na 93 мМ, лимонная кислота 7,0 мМ, D-глюкоза 140 мМ (рН 6,5) в соотношении 6:1 и центрифугировали 5 мин при 100 g. Обогащенную тромбоцитами плазму разводили антикоагулянтом в соотношении 1:1 и центрифугировали 10 мин при 350 g. Осадок ресуспендировали в свежеприготовленном буфере, содержащем 150 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,37 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 5 мМ D-глюкозы, 10 мМ HEPES-Na (рН 6,55), 0,35 % БСА и 0,1 мг/мл апиразы. Затем тромбоциты вновь осаждали, как описано выше, но в буфере без апиразы и при рН 7,4. Подсчет клеток осуществляли на анализаторе тромбоцитов (фирмы «Modata», Швеция).

**Агрегация тромбоцитов.** Агрегацию тромбоцитов производили по методу G. Vogt и M. Cross [2], используя двухканальный агрегометр фирмы «Payton Asc» (США). Суспензию тромбоцитов ( $2 \cdot 10^8$  в 1 мл) помещали в кювету агрегометра и инкубировали в течение 1 мин при 37 °С, постоянно перемешивая (90 об/мин). Затем добавляли индуктор агрегации (АДФ) и регистрировали изменение светопропускания (оптической плотности) на самописце. Светопропускание суспензии и среды принимали соответственно за 0 и 100 % агрегации, а максимум светопропускания после добавления индуктора — за максимум агрегации. Кроме этого параметра, определяли лаг-фазу, скорость агрегации, время полумаксимальной агрегации.

**Содержание  $\alpha$ -Т в тромбоцитах** определяли по методу [17].

**Биосинтез простаноидов из  $^{14}\text{C}$ -арахидоновой кислоты.** Биосинтез ПГ $_2$  и ТхА $_2$  в стенке аорты и тромбоцитах соответственно исследовали по ранее описанному нами методу [1].

## Результаты и их обсуждение

Развитие СД характеризовалось выраженной гипергликемией, полиурией, полидипсией, глюкозурией и кетонурией. Протеинурия отмечалась у животных 3-й и 5-й групп. Введение  $\alpha$ -Т сразу после развития СД (4-я группа крыс) предотвращало или отдаляло возникновение сосудистых осложнений (судя по отсутствию протеинурии), улучшало физическое состояние животных, но не изменяло уровня глюкозы в крови и моче. В 5-й группе крыс с СД введение  $\alpha$ -Т на фоне развившейся нефропатии (через 6 нед после инъекции стрептозотоцина) приводило к значительному снижению протеинурии (см. таблицу).

В 3-й группе животных с СД имело место значительное снижение содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах по сравнению с контрольными животными

(1-я группа). При этом агрегация тромбоцитов у них была вдвое выше, чем у здоровых крыс (рис. 1). У животных с СД (3-я и 5-я группы) отмечалось существенное повышение биосинтеза ТхА $_2$  в тромбоцитах и снижение образования ПГ $_2$  в стенке аорты (более выраженные у животных с возникшими сосудистыми осложнениями — 5-я группа), что приводило к значительному снижению отношения ПГ $_2$ /ТхА $_2$ .

Введение  $\alpha$ -Т животным 2-й группы не влияло ни на содержание этого антиоксиданта в тромбоцитах, ни на агрегацию тромбоцитов, ни на продукцию простаноидов (см. рис. 1, рис. 2). Введение  $\alpha$ -Т сразу после развития СД (4-я группа) приводило к повышению содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах, некоторому снижению агрегации тромбоцитов и незначительному повышению коэффициента ПГ $_2$ /ТхА $_2$  по сравнению с животными с СД, не получавшими  $\alpha$ -Т (3-я группа). Однако все эти показатели значительно отличались от показателей у здоровых животных (1-я группа; см. рис. 1, 2).

Наибольшие изменения всех изученных показателей под влиянием  $\alpha$ -Т имели место у крыс 5-й группы, т. е. при введении его на фоне развившихся сосудистых осложнений (см. рис. 1, 2). Антиоксидантная терапия в течение 6 нед приводила к нормализации содержания  $\alpha$ -Т в мембранах тромбоцитов и агрегации тромбоцитов. У животных этой группы  $\alpha$ -Т разнонаправленно изменял продукцию ПГ $_2$  в аорте и ТхА $_2$  в тромбоцитах: образование ПГ $_2$  возрастало, а ТхА $_2$  понижалось, что приводило к двукратному повышению отношения ПГ $_2$ /ТхА $_2$  по сравнению с таковым у животных с СД, не получавших  $\alpha$ -Т (3-я группа).

ПГ $_2$  и ТхА $_2$  образуются из одних и тех же ПГ-эндоперекисных субстратов (ПГН $_2$ ), которые синтезируются из арахидоновой кислоты ( $\text{C}_{20:4\omega_6}$ ) через ряд процессов, катализируемых ПГ-эндопероксидазным комплексом, включающим циклооксигеназную и пероксидазную активность [3]. Арахидоновая кислота высвобождается из клеточных пулов мембранно-связанной фосфолипидной А $_2$  [11]. Витамин Е ( $\alpha$ -Т) может оказывать влияние как антиоксидант или регулятор

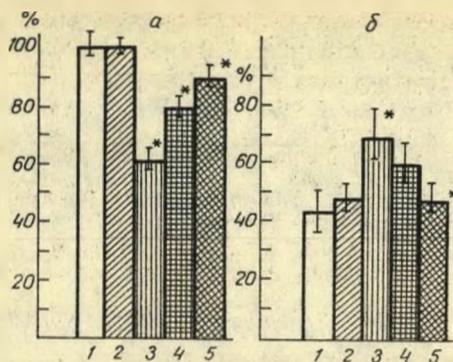


Рис. 1. Влияние  $\alpha$ -Т на содержание  $\alpha$ -Т в тромбоцитах (а) и их агрегацию (б).

Здесь и на рис. 2: 1 — контроль; 2 — контроль +  $\alpha$ -Т; 3 — СД; 4 — СД +  $\alpha$ -Т; 5 — осложненный СД +  $\alpha$ -Т. Звездочка —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

образования свободных радикалов на различные этапы формирования ПГ-эндоперекисей и дальнейшую трансформацию их в простаноиды. Есть основания полагать, что направленность этого влияния и неоднородность действия  $\alpha$ -Т на активность ПГ-синтезирующих ферментов в различных тканях зависят от интенсивности в них процессов ПОЛ [3]. Так, в наших и других [6] работах показано, что витамин Е снижает синтез  $\text{TxA}_2$  в тромбоцитах и повышает образование  $\text{PGI}_2$  в сосудах у животных с СД. Аналогичные сдвиги под влиянием  $\alpha$ -Т в образовании  $\text{PGI}_2$  и  $\text{TxA}_2$  установлены V. Gilbert и соавт. [7] и у животных без СД при изменении содержания  $\alpha$ -Т в диете: дефицит  $\alpha$ -Т вызывал усиление продукции  $\text{TxA}_2$  в тромбоцитах и снижал образование  $\text{PGI}_2$  в сосудах, а высокое содержание  $\alpha$ -Т в пище повышало синтез  $\text{PGI}_2$  [4].

Считают [15], что уменьшение образования  $\text{TxA}_2$  под влиянием  $\alpha$ -Т происходит за счет снижения активности фосфолипазы  $\text{A}_2$  и, следовательно, недостаточного образования арахидоновой кислоты для его синтеза. Это предположение подтверждается снижением содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах тромбоцитов у животных с СД под действием  $\alpha$ -Т [15]. Однако наши данные свидетельствуют о влиянии  $\alpha$ -Т и непосредственно на активность  $\text{TxA}_2$ -

синтетазы, так как образование классических ПГ ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ ) в тромбоцитах животных с СД под влиянием  $\alpha$ -Т оставалось в пределах нормы. Специфическое повышение активности  $\text{TxA}_2$ -синтетазы продуктами ПОЛ отмечалось также и другими авторами.  $\text{PGI}_2$ -синтетаза, наоборот, ингибируется перекисами липидов [19]. Активация ПОЛ при СД способствует снижению продукции  $\text{PGI}_2$  в сосудистых стенках, а  $\alpha$ -Т как антиоксидант может стимулировать его синтез, что и имело место в наших исследованиях.

Показательно, что изменение баланса  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  под влиянием  $\alpha$ -Т было более выраженным у животных с проявлениями микроангиопатии. Именно у этих крыс до введения  $\alpha$ -Т имело место значительное увеличение синтеза  $\text{TxA}_2$  и сниженное образование  $\text{PGI}_2$ , что сопровождалось повышением агрегационной способности тромбоцитов. Антиоксидантная терапия приводила к нормализации содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах и их агрегационной способности, что может быть следствием нормализации  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  в системе тромбоцит—сосудистая стенка.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что характерная для СД активация процессов ПОЛ, связанная с нарушением клеточной антиоксидантной защиты (снижение содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах), приводит к изменению сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия, выражающемуся в значительном повышении базальной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Важную роль в этом процессе играет изменение отношения  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  в сторону значительного преобладания  $\text{TxA}_2$  с его сильным проагрегационным и сосудосуживающим действием. Особое значение в данном случае имеет тот факт, что увеличение продуктов ПОЛ вызывает, с одной стороны, торможение синтеза  $\text{PGI}_2$ , а с другой — повышение активности  $\text{TxA}_2$ -синтетазы (см. выше). Такое увеличение синтеза  $\text{TxA}_2$  в тромбоцитах при СД наряду с нарушениями структуры сосудистой стенки, ее проницаемости и подавлением синтеза антиагрегационного, сосудорасширяющего  $\text{PGI}_2$  может вести к нарушению микроциркуляции, образованию внутриорганных пристеночных тромбов, ишемии тканей [10]. Отсюда следует, что изменения в метаболизме арахидоновой кислоты — предшественника простаноидов в тромбоцитах и сосудистой стенке — могут иметь существенное патогенетическое значение в развитии микроангиопатии при СД. Обоснованность этого предположения подчеркивается изложенными выше данными о предотвращении возникновения и/или обратном развитии микроангиопатии при СД под действием внутривенного введения  $\alpha$ -Т, нормализующего баланс указанных простаноидов и физиологические свойства тромбоцитов. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать новую эмульсию  $\alpha$ -Т в качестве лечебного и профилактического средства при диабетической и, возможно, других формах ангиопатий в клинике.

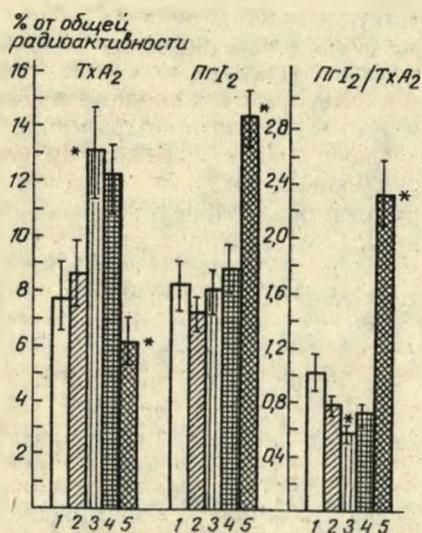


Рис. 2. Влияние  $\alpha$ -Т на биосинтез простаноидов у крыс с СД.

## Выводы

1. Развитие СД у крыс сопровождалось формированием диабетической нефропатии на фо-

не снижения содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах, повышения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, нарушения функционирования системы  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  в сосудистой стенке и тромбоцитах.

2. Внутривенное введение новой эмульсии  $\alpha$ -Т сразу после развития диабета задерживало формирование микроангиопатии, но не нормализовало полностью функциональную активность тромбоцитов и образование простаноидов в сосудисто-тромбоцитарной системе.

3. Шестинедельное введение  $\alpha$ -Т после развития микроангиопатии приводило к обратному развитию сосудистых осложнений, нормализации содержания  $\alpha$ -Т в тромбоцитах, их агрегации и восстановлению сосудисто-тромбоцитарного баланса  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Задкова Г. Ф., Марков Х. М.* // *Вопр. питания.*— 1987.— № 4.— С. 56—60.
2. *Born G. V. R., Cross M.* // *J. Physiol. (Lond.)*.— 1963.— Vol. 168, N 1.— P. 178—195.
3. *Carpenter M. P.* // *Fed. Proc.*— 1981.— Vol. 40, N 2.— P. 189—194.
4. *Chen A. C., Lelth M.* // *Amer. J. clin. Nutr.*— 1981.— Vol. 34.— P. 2341—2347.
5. *Floch J. P., Christin S., Bertherat J., Perlemuter I.* // *Diabete et Metab.*— 1990.— Vol. 16, N 1.— P. 26—29.
6. *Forster W.* // *Acta med. scand.*— 1980.— Suppl. 642.— P. 47—48.
7. *Gilbert V. A. et al.* // *Horm. Metab. Res.*— 1983.— Vol. 15, N 7.— P. 320—325.
8. *Gisinger C.* // *Prost. Leuk. Ess.*— 1990.— Vol. 40.— P. 169—176.
9. *Horsteter T. H., Rennke H. G., Brenner B. M.* // *Amer. J. Med.*— 1982.— Vol. 72.— P. 375—380.
10. *Krempf T., Petier P., Murat A.* // *Presse med.*— 1987.— Vol. 24.— P. 1191—1193.
11. *Maclin L.* // *Vitamin E and Prostaglandins (PE)*

- in Tocopherol Oxygen and Biomembranes / Eds C. de Duve, O. Ilayalshi.— New York, 1978.— P. 179—189.
12. *Moddipati K. R., Marhatt L. J.* // *J. Biol. Chem.*— 1987.— Vol. 262, N 36.— P. 17398—17400.
  13. *Sedor G. R.* // *J. Lab. clin. Med.*— 1986.— Vol. 108, N 12.— P. 521—522.
  14. *Steiner M.* // *Agents and Actions.*— 1987.— Vol. 22, N 3—4.— P. 357—358.
  15. *Subbian M. T. R., Dietemeyer D.* // *Biochem. Med.*— 1980.— Vol. 23, N 2.— P. 231—235.
  16. *Takahashi R., Morita I., Murota S., Ito H.* // *Prostagland. Leukotr. Med.*— 1986.— Vol. 25, N 2—3.— P. 123—129.
  17. *Taylor R., Agist L.* // *Biochem. J.*— 1988.— Vol. 250, N 3.— P. 625—640.
  18. *Uzel N., Sivas A., Vysal M., Oz H.* // *Horm. Metab. Res.*— 1987.— Vol. 19, N 2.— P. 89—90.
  19. *Vane J. R., Bunting S., Moncada S.* // *Int. Rev. exp. Path.*— 1982.— Vol. 23.— P. 161—207.

Поступила 14.01.93

### *G. F. Zadkova, T. Yu. Avakyan, Kh. M. Markov* — EFFECT OF $\alpha$ -TOCOPHEROL ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC ANGIOPATHY, PLATELET AGGREGATION, AND PROSTACYCLIN-THROMBOXAN SYSTEM OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Under study were effects of intravenous infusions of a new emulsion,  $\alpha$ -tocopherol, on the development of diabetic microangiopathy, platelet  $\alpha$ -tocopherol level, ADP-induced platelet aggregation level, exogenous (from  $^{14}\text{C}$ -arachidonic acid) thromboxan ( $\text{TxA}_2$ ) biosynthesis in suspension of washed platelets and of prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ) one in isolated aortic rings of rats with streptozotocin-induced diabetes. Six-week injections of  $\alpha$ -tocopherol in a dose 100 mg/100 g b. w. with 48 h intervals immediately after development of streptozotocin-induced diabetes prevented the development of diabetic angiopathy but did not normalize platelet functional activity and  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  balance in vessels and platelets. Similar injections of  $\alpha$ -tocopherol in the presence of developed angiopathy resulted in its regressive development and normalization of the before-said prostanoid balance and platelet characteristics.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.37-018.1-02:615.31:547.495.2]-07

*В. Н. Бабичев, Н. С. Игнатъев, М. И. Балаболкин*

### СОСТОЯНИЕ АТФ-ЗАВИСИМЫХ $\text{K}^+$ -КАНАЛОВ $\beta$ -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ РЯДА СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Успешное применение препаратов сульфонилмочевинны на протяжении более чем трех десятилетий для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета не прояснило окончательно всех вопросов, касающихся механизма их действия. С одной стороны, эти препараты способствуют процессу утилизации глюкозы тканями за счет увеличения количества рецепторов к инсулину, повышения их аффинности и улучшения инсулин-рецепторного взаимодействия, что усиливает биологический эффект инсулина на периферии. С другой стороны, известно и непосредственное действие сульфонилмочевинных препаратов на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, способствующее повышению секреции инсулина в кровь. Наряду с обнаружением высокоспецифических рецепторов к сульфонилмочевинным препаратам на мембране  $\beta$ -клеток и их включением в про-

цесс экзоцитоза инсулина много внимания исследователи уделяют анализу роли ионных каналов в этом процессе [1, 3, 5]. Особое место среди них занимают калиевые АТФ-зависимые каналы. Препараты сульфонилмочевинны опосредуют свое действие на стимуляцию секреции инсулина аналогично естественным секретогенным веществам — глюкозе и ряду аминокислот. Они блокируют активность АТФ-чувствительных  $\text{K}^+$ -каналов, вызывая деполяризацию клеточной мембраны и открытие  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, что способствует поступлению экзогенного кальция внутрь клетки. Повышенный уровень цитоплазматического кальция способствует возникновению потенциала действия и началу экзоцитоза инсулина.

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи электрофизиологических процессов, происходящих на мембране клетки под