

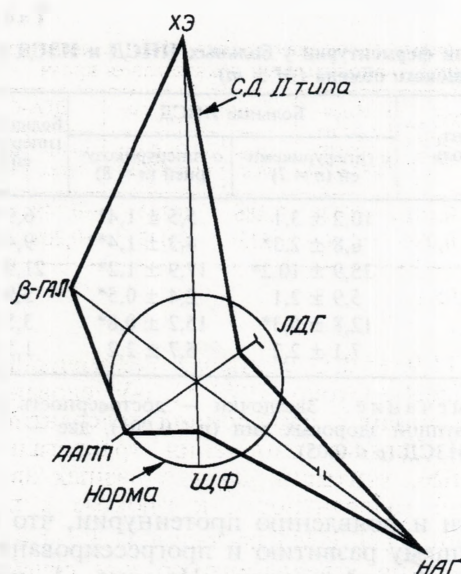


Рис. 3. Показатели уровня экскреции ферментов в моче у больных ИНСД с гиперурикемией.

Отмечено повышение уровня НАГ и ХЭ, характеризующих состояние гломерулярного фильтра.

При сравнении показателей ферментурии в указанных группах в зависимости от нарушения пуринового обмена отмечено более выраженное повышение уровня ХЭ у больных ИНСД, но вместе с тем отмечено снижение содержания ЩФ, что, по-видимому, свидетельствует об истощении функциональных возможностей тубулярного аппарата.

Выводы

1. У больных ИНСД при нарушении пуринового обмена отмечается синдром ферментативной недостаточности — выраженное снижение активности ЩФ. Уровни ААПП и ЛДГ были снижены в меньшей степени.

2. У больных ИНСД выявлен синдром повышенной гломерулярной проницаемости — выра-

женное повышение уровня ХЭ и НАГ в моче. У больных ИЗСД также отмечается повышение указанных показателей, особенно у лиц с нарушением пуринового обмена и нефропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарова А. В. Характеристика функции канальцев почек у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
2. Пушкарев И. А. Лабораторная диагностика протеинурий. — Рига, 1985.
3. Спесивцева В. Г., Мамаева Г. Г., Базарова А. В. // Клин. мед. — 1990. — № 6. — С. 19—24.
4. Шестакова М. В. Диагностика доклинической стадии диабетической нефропатии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
5. Baggio B., Briani G., Cicerello E. et al. // Nephron. — 1986. — Vol. 43. — P. 187—190.
6. Chouinard S., Viau C., Greselin E. // Ren. Fail. — 1992. — Vol. 14, № 1. — P. 41—47.
7. Cortes P., Dumler F., Venkatachalam K. K., Levin N. W. // Mineral Electrolyte Metabol. — 1983. — Vol. 9. — P. 306—316.
8. Jung K., Pergande M., Schimke E. et al. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. 544—547.
9. Ngwen S. H., Vincent C., Revillorol P. // Nephron. — 1988. — Vol. 48. — P. 159—160.
10. Skrha J., Perusicova J., Stolba P. et al. // Clin. chim. Acta. — 1987. — Vol. 166, № 2—3. P. 135—141.

Поступила 19.05.95

Z.O. Gheorgadze, M.I. Balabolkin, G.G. Mamayeva, L.I. Lyudina, B.P. Mischenko — ENZYMURIA IN DIABETICS WITH TYPE II CONDITION AND DISORDERED PURINE METABOLISM

Summary. The authors compare enzymuria occurring in disorders of purine metabolism in patients with types I and II diabetes. Urinary enzymes (alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase, cholinesterase, and β-galactosidase) were measured in 25 patients with noninsulin-dependent (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) with different disorders of purine metabolism (hyperuricemia and hyperuricosuria) and in 27 normal controls. The study revealed the syndrome of enzymatic insufficiency and syndrome of increased glomerular permeability (expressed increase of cholinesterase level in the urine) in patients with NIDDM; the latter syndrome was expressed similarly in patients with both NIDDM and IDDM. This syndrome was particularly severe in patients with IDDM complicated by diabetic nephropathy and disordered purine metabolism.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.45-008.6:577.175.6]-092:612.017.1]-053.88]-07:616.154:577.175.722

В. И. Один, Т. Е. Порошина, Е. В. Цырлина, Л. М. Берштейн

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ СТЕРОИДЫ В КРОВИ И МОЧЕ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ВОЗРАСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

В последние годы появились факты, свидетельствующие о противоположном влиянии на иммунитет надпочечниковых андрогенов (НА), в частности дегидроэпиандростерона (ДГА), и кортизола [11]. Обнаружены различия во влиянии глюкокортикоидов и НА на продукцию лимфокинов лимфоцитами. Так, в эксперименте показано, что ДГА и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГА-С) активируют секрецию лимфоцитами интерлейкина-2, а кортизол — интерлейкина-4 [7].

С возрастом содержание в крови ДГА и ДГА-С имеет тенденцию к снижению, в то время как уровень кортизола остается неизменным или повышается [5, 13]. Ряд авторов считают данные изменения ответственными за возрастное снижение иммунологической реактивности. Это подтверждается и тем, что пероральная терапия ДГА вызывала реверсию связанных с возрастом иммунных нарушений, в частности у женщин в менопаузе резко увеличивалась активность натураль-

Корреляционные отношения уровня РБТЛ с некоторыми метаболическими и гормональными показателями крови

Митоген	ХС натошак, мг%	Инсулин натошак, мкЕД/мл	Кортизол, нг/мл		ДГА-С, нг/мл	
			натошак	на 60-й минуте ПГТТ	натошак	на 60-й минуте ПГТТ
ФГА-М	0,151	-0,428	0,286	0,283	-0,148	-0,139
PW	0,088	-0,068	0,525*	0,443	-0,208	-0,221

* $p < 0,05$.

ных киллеров [6]. В совокупности было сформулировано представление о том, что возрастное изменение соотношения НА/глюкокортикоиды является важным фактором, определяющим баланс субклонов Т-лимфоцитов Th1/Th2 и соответственно особенности функционирования клеточного иммунитета [7].

Состояние иммунологической реактивности определяется и другими факторами. Так, показано, что возрастные нарушения жирового и углеводного обмена и гиперинсулинемия подавляют активность Т-клеточного иммунитета, оцениваемую в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) [1]. С другой стороны, есть сведения, показывающие, что инсулин может снижать содержание ДГА и его сульфата в крови, возможно, за счет усиления почечного клиренса этого стероида либо за счет усиления почечного клиренса этого стероида либо за счет иных механизмов [3, 9].

В связи с этим представляется важным изучение вопроса о взаимоотношениях влияния гиперинсулинемии и содержания НА на РБТЛ у женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе.

Материалы и методы

Обследовано 15 женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе без соматической и эндокринной патологии (средний возраст $54,6 \pm 2,2$ года). С учетом возрастной тенденции к увеличению жировой массы допускалось наличие ожирения I–II степени. Исходя из задач работы, все обследованные подвергались пероральному глюкозотолерантному тесту (ПГТТ), в ходе которого определяли намеченные показатели. Тест проводили в 8–9 ч после 12-часового ночного голодания путем приема глюкозы из расчета 40 г на 1 м^2 поверхности тела. Кровь брали натощак, а затем через 60–120 мин от момента перорального приема раствора глюкозы. В полученных образцах сыворотки крови определяли уровни глюкозы и гормонов. В крови, взятой до нагрузки, исследовали также уровень липидов крови и РБТЛ.

Лимфоциты из периферической крови выделяли по методу Л. Б. Хейфеца и В. А. Абалкина (1973 г.). Конечная концентрация лимфоцитов для постановки РБТЛ составляла 0,5 млн клеток в 1 мл среды. Для каждого больного ставили 5 параллельных проб. В качестве митогенов использовали ФГА-М и Pokweed-митоген — PW ("Difco", США) для оценки активности клеточного и гуморального иммунитета в концентрации 1 и 10 мкл на культуру соответственно. Эта доза вызывала максимальную скорость синтеза ДНК в лимфоцитах на 3-и сутки. Контролем служили культуры без митогена. Учет реакции проводили с помощью радиометрического метода по включению в стимулированные лимфоциты $[^3\text{H}]$ -тимидина, который добавляли на 2-е сутки из расчета 37 мБк на культуру. Измерение проб проводили на счетчике "Delta-300" ("Amersham", Англия). Реакцию оценивали в импульсах в минуту.

Уровень гормонов определяли радиоиммунологическими методами с помощью наборов ОП ИБОХ АН Республики Беларусь (инсулин и кортизол) и фирмы DRG, США (ДГА-С). Содержание гормонов в моче измеряли по следующим методикам: суммарные 17-кетостероиды (17-КС) и суммарные 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) — по унифицированным методам А. Г. Резникова (1980 г.), ДГА — по методу М. F. Jayle (1962 г.). Результаты выражали в миллиграммах за 24 ч. Биохимические показатели определяли стандартными методами. Оценку ожирения проводили измерением индекса массы тела (ИМТ) с помощью формулы Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$.

Полученные данные обрабатывали на ПЭВМ с помощью пакета прикладных программ для статистической обработки "Statgraphics" (3-я версия).

Результаты и их обсуждение

По результатам ПГТТ (уровень глюкозы натощак $109,7 \pm 7,7$ мг%, на 120-й минуте теста

$171,3 \pm 11,9$ мг%), учитывая рекомендации National Diabetic Group (1979 г.), обследованных отнесли к лицам с нарушенной толерантностью к глюкозе. Данные изменения трактовались как возрастные, учитывая данные разных авторов о снижении толерантности к глюкозе в процессе старения [8, 12]. ИМТ составил $31,3 \pm 1,4$ кг/м².

Нарушения углеводного обмена сочетались с выраженной гиперлипидемией. Так, уровень общего холестерина составлял $272,8 \pm 7,8$ мг%, β -липопротеидов — $659,8 \pm 28,1$ усл. ед. и триглицеридов сыворотки крови — $119,7 \pm 9,5$ мг%. Эти нарушения наблюдались на фоне достаточно высокого уровня α -холестерина ($52,9 \pm 2,9$ мг%).

Метаболические сдвиги сопровождалась тенденцией к гиперинсулинемии, как базальной, так и стимулированной глюкозой (уровень инсулина натощак $22,9 \pm 3,1$ мкЕД/мл, на 120-й минуте теста $74,9 \pm 12,5$ мкЕД/мл).

Содержание надпочечниковых стероидов (НС) натощак составило: кортизола $203,6 \pm 28,9$ нг/мл, ДГА-С $941,3 \pm 183,4$ нг/мл, что согласуется с данными литературы [2, 5].

Показатели экскреции НС и их метаболитов отражали возрастную диспропорцию, наблюдаемую рядом авторов [14]. Так, содержание 17-КС в суточной моче составило $8,24 \pm 1,9$ мг, 17-ОКС — $6,59 \pm 1,04$ мг и ДГА — $2,39 \pm 0,32$ мг.

РБТЛ составила в базальных условиях $404,2 \pm 178,3$ имп/мин, при стимуляции ФГА-М $35109,5 \pm 6383,4$ имп/мин, а в ответ на PW-митоген $12300,7 \pm 4475,1$ имп/мин. Для изучения связей состояния иммунного статуса и выявленных гормонально-метаболических сдвигов был проведен корреляционный анализ. Спонтанная РБТЛ не имела достоверных коррелятивных связей с изученными параметрами (данные не приводятся). Анализ митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов показал следующие изменения.

Статистически достоверной зависимости активности бластогенеза лимфоцитов от уровня инсулина в крови не обнаружено, хотя с базальной инсулинемией выявлена недостоверная отрицательная корреляция активности клеточного иммунитета ($r = -0,428$; $p > 0,1$). На 60-й и 120-й минуте ПГТТ данная взаимосвязь инсулина в крови и РБТЛ на ФГА-М практически нивелировалась ($r = -0,226$; $p > 0,4$ и $r = -0,177$; $p > 0,5$ соответственно). Возможно, это связано с вовлечением инсулина и гиперинсулинемии в целый ряд процессов, оказывающих неравнозначное влияние на РБТЛ, индуцируемую различными митогенами.

Отмечаются значительные различия в корреляционных взаимоотношениях показателей РБТЛ в

Таблица 2

Корреляционные отношения РБТЛ и показателей экскреции стероидов

Митоген	17-КС	17-ОКС	ДГА
ФГА-М	0,069	0,125	-0,651*
PW	0,177	0,027	-0,299

* $p < 0,01$.

ответ на ФГА-М и PW-митоген с уровнем отдельных НС крови. Так, уровень кортизола достоверно и положительно коррелировал с активностью гуморального иммунитета как натошак (табл. 1), так и на 180-й минуте ПГТТ ($r = 0,592$; $p < 0,02$), причем стимулирующее влияние кортизола выявилось и в отношении клеточного иммунитета при корреляционном анализе на 180-й минуте ПГТТ и РБТЛ с ФГА-М ($r = 0,510$; $p < 0,05$). Это наблюдение представляется неожиданным, но если учесть, что абсолютное содержание кортизола в крови в ходе ПГТТ снижается и находится в пределах физиологических границ нормы (натошак $203,6 \pm 28,9$ нг/мл, на 180-й минуте ПГТТ $153,6 \pm 16,6$ нг/мл), то можно предположить вовлечение механизма экспрессии рецепторов интерлейкина-1 на лимфоцитах под воздействием низких концентраций глюкокортикоидов, что может способствовать усилению их пролиферативной активности [10].

Содержание ДГА-С в крови статистически достоверно не определяло активность бластогенеза лимфоцитов (см. табл. 1). Тем не менее анализ корреляций НС, в частности НА, а также их метаболитов в моче, с одной стороны, и РБТЛ, с другой, выявил определенные закономерности. Так, если для суммарного содержания 17-КС и 17-ОКС не выявлено достоверных взаимоотношений с состоянием иммунитета, то содержание ДГА в суточной моче негативно коррелировало с активностью Т-клеточного иммунитета, оцениваемого в тесте РБТЛ с ФГА-М (табл. 2).

С целью определения факторов сыворотки, возможно, вызывающих снижение активности иммунитета и усиление экскреции ДГА, проведен корреляционный анализ связей параметров жирового и углеводного обмена. Показатели глюкозы и липидов крови не обнаружили достоверных коррелятивных взаимоотношений с РБТЛ и уровнем экскреции ДГА (данные не приводятся).

Как видно из табл. 3, наиболее тесно из изученных гормонов с содержанием ДГА в моче связан базальный уровень инсулина в крови, причем стимулированный глюкозой уровень инсулина данных взаимоотношений не проявляет (на 60-й минуте ПГТТ $r = 0,181$; $p > 0,05$). В то же время концентрации инсулина и ДГА-С в плазме крови не связаны пропорциональными соотношениями (натошак $r = 0,054$; $p > 0,82$), что можно объяснить взаимодействием инсулина с другими фракциями ДГА [3]. Как видно из табл. 1, повышенная концентрация в крови инсулина натошак демонстрирует тенденцию к негативной корреляции с активностью бласттрансформации лимфоцитов. Таким образом, можно предположить, что базальная инсулинемия не только регу-

Таблица 3

Корреляционные отношения уровней экскреции стероидов мочи и гормонов плазмы крови

Стероиды суточной мочи	Инсулин	Кортизол	ДГА-С
	натошак		
ДГА	0,534*	-0,077	0,193
17-КС	0,153	0,079	-0,113
17-ОКС	0,326	0,077	-0,062

* $p < 0,05$.

лирует экскрецию ДГА с мочой, но и может влиять на метаболизм ДГА в организме и косвенно определять эффект его воздействия на Т-клеточный иммунитет. Возможно, в свою очередь увеличение сывороточного пула ДГА может усиливать связывание инсулина иммунокомпетентными клетками [4], тем самым способствуя усилению транспорта глюкозы и повышая "энергетическую обеспеченность" пролиферативного ответа лимфоцитов на митоген. Стимулированный глюкозой уровень кортизола позитивно коррелирует с РБТЛ в ответ на оба митогена. Тем не менее данное наблюдение, по-видимому, не связано с тандемом ДГА—инсулин, так как достоверных корреляций уровня кортизола в крови с ДГА мочи (см. табл. 3) и с инсулином крови ($r = 0,029$; $p > 0,05$) не получено. Отсутствие корреляции РБТЛ и ДГА-С плазмы крови может указывать на роль в опосредовании активности иммунных реакций других форм ДГА, в том числе неконъюгированной, имеющей более высокую скорость метаболического клиренса.

Выводы

1. Достоверная отрицательная корреляция экскреции ДГА с РБТЛ на ФГА-М может свидетельствовать о связи метаболического клиренса ДГА плазмы крови и состояния активности Т-клеточного иммунитета.

2. Базальный уровень кортизола плазмы крови в концентрациях, близких к физиологической норме положительно коррелирует со степенью активности гуморального иммунитета, оцениваемого в РБТЛ на PW-митоген.

3. Базальный уровень инсулина крови достоверно положительно коррелирует с экскрецией ДГА и отрицательно — со степенью активности Т-клеточного иммунитета, оцениваемого в РБТЛ с ФГА-М, что позволяет рассматривать возрастную гиперинсулинемию в качестве важного регулятора как продукции надпочечниковых андрогенов, так и состояния клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дильман В. М., Остроумова М. Н., Немировский В. С. и др. // *Вопр. онкол.* — 1976. — № 2. — С. 13—17.
2. Зеурский А. А. // *Механизмы приспособления организмов к различным условиям существования.* — М., 1983. — С. 103—105.
3. Один В. И. *Нарушения жирового и углеводного обмена и надпочечниковые стероиды у лиц с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе и онкологических больных:* Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994.
4. Buffington C. K., Kitabchi A. E., Givens J. R. // *Clin. Res.* — 1988. Vol. 38. — P. 583—585.

5. Carlstrom K., Brody S., Lunell N. O. et al. // *Maturitas*. — 1988. — Vol. 16, № 4. — P. 297–306.
6. Casson P. R., Andersen R. N., Herrod H. G. et al. // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169, № 6. — P. 1536–1539.
7. Daynes R. A., Dudley D. J., Araneo B. A. // *Eur. J. Immunol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 793–802.
8. Hofstatter L., Sonnenberg A., Kountz W. D. // *Biological Symposium*. — Lancaster, 1945. — P. 88–95.
9. Kahwash Z., O'Brien R., Nestler J. E. // *Clin. Res.* — 1993. — Vol. 41. — P. 800A.
10. Matsushima K., Akahoshi T., Oppenheim J. J. // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1987. — Vol. 138, № 3. — P. 478–481.
11. May M., Holmes E., Rogers W., Foth M. // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 46, № 22. — P. 1627–1631.
12. O'Sullivan J. B., Mahan C. M., Freelaender A. E. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1971. — Vol. 33. — P. 619–823.
13. Svec J., Lopez S. A. // *Lancet*. — 1989. — Vol. 2. — P. 1335–1336.
14. Weykamp C. D., Penders T. J., Schmidt N. A. et al. // *Clin. Chem.* — 1989. — Vol. 35, № 12. — P. 2281–2284.

Поступила 08.09.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-056.52-055.2-06:616.12-008.331.1]-07:616.154:577.175.722]-078

М. М. Гинзбург, Г. С. Козуница, О. В. Сергеев

СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Самарский государственный медицинский университет

Гипертензия является наиболее частым осложнением ожирения и встречается при этом заболевании с частотой до 60% [2, 5]. Предполагают, что один из механизмов повышения артериального давления (АД) при избыточной массе тела заключается в инсулинорезистентности [2, 5–7], которые, как правило, наблюдаются при ожирении [2, 3]. Действительно, в ряде исследований обнаружена связь между уровнем инсулина в плазме, чувствительностью тканей к этому гормону и величиной АД при ожирении [6, 7], однако работ, посвященных этому вопросу, недостаточно. В частности, мы не встретили исследований, посвященных влиянию эндогенного инсулина на параметры АД у женщин, больных ожирением. Это и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

Обследовано 36 женщин, больных ожирением (индекс массы тела — ИМТ — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах больше 27), в возрасте 20–36 лет с продолжительностью заболевания 6–17 лет, с нормальной толерантностью к углеводам, без признаков эндокринной и почечной патологии. Больные были разделены на 2 группы: больные с ИМТ < 35, что соответствует ожирению I–II степени (1-я группа) с ИМТ > 35, что соответствует ожирению III–IV степени (2-я группа). Группы больных достоверно не различались по возрасту и продолжительности заболевания. В качестве контроля были взяты здоровые женщины той же возрастной группы с нормальной массой тела.

Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли радиоиммунным методом в сыворотке крови, взятой из локтевой вены в 8 ч натощак. Уровень глюкозы в капиллярной крови устанавливали в то же время глюкозооксидазным методом. Далее уровень ИРИ и глюкозы определяли через 60 и 120 мин после пероральной нагрузки с 75 г глюкозы. АД измеряли на правой руке по Короткову после ночного отдыха непосредственно перед взятием крови.

Статистический анализ проводили на ЭВМ в среде пакета Excel фирмы "Microsoft" по общепринятой методике [1]. Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,05$.

V.I. Odin, T.E. Poroshina, E.V. Tsyrlina, L.M. Bernstein — ADRENAL STEROIDS IN THE BLOOD AND URINE AND THE IMMUNE STATUS OF WOMEN WITH AGE-ASSOCIATED DISORDERS OF GLUCOSE TOLERANCE

Summary. Dehydroepiandrosterone (DHA), hydrocortisone, and insulin are naturally occurring substances influencing the immune functions. The present paper is devoted to their combined effects on the mitogen-stimulated proliferation of lymphocytes (MSPL) with phytohemagglutinin-M (PHA-M) and Pokeweed mitogen used as stimulants. A positive correlation between blood insulin and urinary DHA levels ($r=0.534$; $p<0.05$) has been revealed. The level of DHA secretion was in negative correlation with the values of MSPL stimulated by PHA-M ($r=-0.651$; $p<0.01$). Hence, age-associated hyperinsulinemia may be regarded as an important regulator of both, adrenal androgen production and the cellular immunity status.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у больных с ожирением как систолическое (САД), так и диастолическое (ДАД) достоверно выше, чем в контроле, причем при ожирении III–IV степени оно значимо выше, чем при I–II степени. Ожирение сопровождалось достоверным учащением пульса, что может косвенно свидетельствовать о повышении активности симпатико-адреналовой системы.

У больных с ожирением в обеих группах наблюдалось достоверное повышение базального и стимулированного уровня ИРИ. В то же время базальный и стимулированный уровень глюкозы не отличался от контроля. Более высокий уровень инсулина при нормальном содержании глюкозы позволяет предположить, что гиперинсулинизм, наблюдающийся при ожирении, связан с состоянием инсулинорезистентности тканей. Достоверных различий в содержании ИРИ у больных I-й и 2-й групп не обнаружено.

Результаты корреляционного анализа (табл. 2) показали, что у больных с ожирением существует прямая достоверная зависимость параметров АД от базального уровня ИРИ. Эта закономерность описывается следующими регрессионными уравнениями:

$$y_1 = 0,0011x^2 - 0,0562x + 131,5 \quad (R^2 = 0,50; p < 0,05),$$

$$y_2 = 0,168x + 75,5 \quad (R^2 = 0,31; p < 0,05),$$

где y_1 и y_2 — соответственно значения САД и ДАД, а x — базальный уровень ИРИ.

При значениях ИРИ, близких к контрольным, уровень САД находится в пределах 130 мм. рт. ст. САД начинает повышаться при концентрациях ИРИ более 50 пмоль/л (см. рисунок).

Зависимость ДАД от базального уровня ИРИ носит линейный характер. Как следует из уравне-