

Выводы

1. У больных СД имеют место повышение активности ПОЛ в биомембранах эритроцитов и дефицит ДНКазы и в меньшей степени β -галактозидазы в лизосомах лейкоцитов.

2. Установлена зависимость изменений показателей ПОЛ и активности лизосомальных ферментов от типа СД и длительности заболевания, что необходимо учитывать в комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П. Н., Приступок А. М. // Клин. мед.—1984.— № 8.—С. 98—101.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.—М., 1972.
3. Гармаш В. Я., Григорьева И. В., Ракита Д. Р. // Всероссийский съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы.— Челябинск, 1991.—С. 80—81.
4. Дедов И. И., Горелышева Г. А., Романовская Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии.—1992.— № 6.—С. 32—33.
5. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Там же.—1985.— № 1.—С. 6—9.
6. Мамедгасанов Р. М., Рахмани С. А. // Там же.—1989.— № 1.—С. 19—21.
7. Мхитарян В. Г., Геворкян Д. М. // Биол. журн. Армени.—1981.— № 8.—С. 783—788.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-055.51.7-092-07

И. П. Домусчиев, Т. Л. Кураева, А. С. Сергеев, В. В. Яздовский, Л. Н. Денисов, В. П. Максимова, О. М. Смирнова, Г. А. Романовская

АНАЛИЗ ЯДЕРНЫХ СЕМЕЙ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ БОЛЬНЫМИ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ СИБСАМИ

Эндокринологический научный центр (дир.—акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Медико-генетический научный центр (дир.—проф. В. И. Иванов) РАМН, Институт иммунологии (дир.—член-корр. Р. М. Хаитов) Минздравмедпрома, Институт ревматологии (дир.—акад. РАМН В. А. Насонова) РАМН, Москва

Метод пораженных сибсовых пар широко используется в анализе типа наследования заболеваний, с которыми ассоциируют генетические маркеры, например HLA-ассоциированных заболеваний [6]. Передача антигенов (гаплотипов) от родителей к детям может происходить с неодинаковой частотой. При отсутствии связи с заболеванием наследование HLA-антигенов (гаплотипов) от родителей к детям происходит по закону Менделя, т. е. среди сибсов, больных одним и тем же заболеванием, соотношение пар с числом 2, 1 и 0 идентичных по происхождению гаплотипов (IBD-identical by descent) соответствует простому менделевскому соотношению 1:2:1 (25%:50%:25%). Однако если связь между HLA-антигеном и заболеванием существует, то наблюдается отклонение от закона Менделя.

Исследование семей с двумя и более больными инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) сибсами может дать ценную информацию, поскольку у пораженных сибсов больше вероятность генетической гомогенности этого заболевания [1]. Исследования HLA-антигенов в таких семьях могут помочь лучшему пониманию участвующих генетических механизмов.

Целью работы явился анализ распределения HLA-гаплотипов в ядерных семьях с двумя и более больными ИЗСД сибсами методом пораженных сибсовых пар.

8. Старосельцева Л. К., Косилова Е. С., Смулова Т. Ф. и др. // Пробл. эндокринологии.—1986.— № 1.—С. 19—22.
9. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Зезеров А. Е. и др. // Там же.—1991.— № 4.—С. 13—15.
10. Fujiwara S., Kondo T., Muracami K. et al. // Klin. Wschr.—1989.— Bd 67, № 7.—С. 336—341.
11. Uzol N., Sivas A., Kysal M. // Hormone metab. Res.—1987.— Vol. 19, № 2.—С. 89—90.

Поступила 12.01.94

L. G. Chugunova, I. I. Dubinina—LIPID PEROXIDATION PARAMETERS AND ACTIVITIES OF LYSOSOMAL ENZYMES IN DIABETICS

Summary. The processes of lipid peroxidation and activities of lysosomal enzymes were studied in 56 patients with type I and II diabetes mellitus. The rate of lipid peroxidation of red cell membranes was assessed from the activities of enzymatic (NADPH-dependent) and nonenzymatic (ascorbate-dependent) lipid peroxidation, from accumulation of acylhydroperoxides, intermolecular joints, and from spontaneous red cell hemolysis. Activities of lysosomal enzymes (cathepsins, acid DNase, and β -galactosidase) were measured in leukoconcentrate. The activity of enzymatic system of lipid peroxidation and acylhydroperoxide content in red cell membranes were found increased. In parallel with this, a deficiency in leukocytic lysosomes of β -galactosidase and DNase was revealed. The detected metabolic disturbances may be regarded as one of the pathogenetic mechanisms of development of diabetic angiopathies. A relationship was revealed between changes in lipid peroxidation parameters and activities of lysosomal enzymes, on the one hand, and diabetes mellitus type and duration, on the other.

Материалы и методы

Обследовано 15 ядерных семей с двумя больными ИЗСД сибсами и 1 ядерная семья с тремя больными ИЗСД сибсами—всего 69 человек, в том числе 33 больных ИЗСД сибса (14 лиц мужского пола и 19 лиц женского) и 36 здоровых лиц (здоровые родители и здоровые сибсы)—18 лиц мужского пола и 18 лиц женского пола. Все обследованные лица были только русской национальности. Среднее число сибсов в семье—2. Возраст сибсов, больных ИЗСД, колебался от 3 до 60 лет, возраст здоровых родственников—от 14 до 68 лет. Возраст начала заболевания варьировал от 8 мес до 55 лет. Во всех случаях по течению заболевания это был типичный ИЗСД. Длительность сахарного диабета колебалась от нескольких дней до 27 лет.

HLA-антигены определяли микролимфотоксическим тестом на лимфоцитах периферической крови человека.

При обработке полученных данных применяли метод пораженных сибсовых пар на основе смешанной модели с использованием условно-вероятностного подхода [7]. Метод позволяет свести данные по распределению чисел 1-хромосом в сибсовых семьях к IBD-отношениям в пораженных парах сибсов. Найдено, что численности семей любого размера с $r \geq 2$ больными сибсами могут быть сведены к эквиваленту $n(X)$ численностей пораженных сибсовых пар с $X=2, 1, 0$ IBD-гаплотипами, как

$$n(X) = \sum_{S=2}^5 n_{s2}(X) + \sum_{S=3}^5 \sum_{r=3}^S \sum_{n=2}^4 n_{sr} CrL(X), \quad (1)$$

где $n_{s2}(X)$ —число семей S с $r=2$ больными сибсами, имеющими X IBD-гаплотипов, n_{srL} —число семей размера $S > 2$ больными с $r > 2$ сибсами, содержащими $L=2, 3, 4$ HLA-гаплотипа, $CrL(X)$ —«конвертирующие коэффициенты».

Результаты и их обсуждение

HLA-антигены определяются аллелями в 4 тесно сцепленных локусах (A, B, C и D). Группа аллелей в 4 локусах на одной хромосоме определяет гаплотипы и человек наследует 2 гаплотипа — по одному от каждого родителя. Предрасположенность к ИЗСД, связанная с HLA-антигенами, может привести к конкордантности между HLA и ИЗСД. Вследствие того что HLA-гаплотипы различаются между семьями, ассоциация между специфическим гаплотипом и диабетом может быть более легко обнаружена изучением семей со многими пораженными индивидуумами.

По формуле 1 (А. С. Сергеев) для $n(2)$ мы получили 9 пар сибсов, для $n(1)$ — пять, а для $n(0)$ — две (всего 16 пар сибсов), где $n(2)$ — число пораженных пар сибсов, конкордантных по 2 гаплотипам, $n(1)$ — число пораженных пар сибсов, конкордантных по 1 гаплотипу, $n(0)$ — число пораженных пар сибсов, конкордантных по 0 гаплотипу.

Поскольку известно, что ожидаемое распределение гаплотипов по Менделю будет в соотношении 1:2:1, то для 16 пар сибсов ожидается соотношение 4:8:4 (всего $4+8+4=16$).

Наблюдаемые и ожидаемые величины были сравнены с помощью χ^2 -анализа ($\chi^2=8,375$, $p<0,025$). Таким образом, в нашем исследовании наблюдается статистически достоверное отклонение ($p<0,025$) распределения общих по происхождению HLA-гаплотипов среди больных ИЗСД пар сибсов. Отмечается накопление семей, в которых оба, а в одной семье 3 сибса поражены ИЗСД, т. е. конкордантны по двум гаплотипам. 31,3% (5 из 16) пар сибсов были конкордантны по одному гаплотипу (ожидалось 50%) и 12,5% (2 из 16) были дискордантны по двум гаплотипам (ожидалось 25%).

Эти данные указывают на то, что в HLA-области имеются один или несколько генов, отвечающих за предрасположенность к ИЗСД, играющих важную роль в патогенезе ИЗСД. Одно из объяснений этих данных заключается в локализации локуса (локусов) предрасположенности к ИЗСД близко к локусам HLA-области, чьи аллели контролируют развитие ИЗСД, регулируя реакцию на стимулы из окружающей среды. Однако, возможно, что другие гены, не связанные с HLA-комплексом, могут играть этиологическую роль в некоторых случаях ИЗСД, давая в результате отсутствия связи между HLA и некоторыми формами диабета.

Полученные данные согласуются с данными других исследователей [1—3, 9, 12].

Это исследование является первым исследованием HLA-гаплотипов в России в полных группах сибсов в семьях с множественными случаями ИЗСД и продолжением и расширением прежних исследований.

Развитие ИЗСД генетически обусловлено, но зависит не от единичного гена, а от кумулятивного эффекта многих (двух и более) генов и экзогенных факторов. Как генетические факторы, так и факторы внешней среды, которые делают индивидуума более или менее подверженным заболеванием, могут быть выражены единой мерой, называемой «индивидуальной подверженностью»

(liability). Подверженность индивидуумов в популяции постоянно варьирует. Кажущаяся грань между пораженными и нормальными субъектами возникает в зависимости от порогового уровня подверженности. Лица с уровнем выше порогового заболевания, с уровнем ниже порогового остаются здоровыми [4, 5, 10].

Допускается, что в основе полигенного предрасположения лежит аддитивное действие генов, которые не являются ни доминантными, ни рецессивными и действуют независимо от того, аллельны они или нет. Для полигенно обусловленных заболеваний характерно, что их частота у близких родственников пробандов превышает их частоту в популяции и убывает с понижением степени родства. Теоретически риск повторения полигенно обусловленной патологии с пороговым проявлением должен варьировать от семьи к семье, быстро возрастать при увеличении числа пораженных сибсов и медленно уменьшаться в семье с высокой долей нормальных сибсов.

Против присутствия доминантного гена в описанных здесь семьях говорит тот факт, что только в одной семье один из родителей больных ИЗСД сибсов страдал ИЗСД. Некоторые авторы предположительно объясняют ассоциацию ИЗСД с HLA-системой возможной близостью на хромосоме генов, контролирующей систему HLA, с диабетогенными генами [8]. Однако встает вопрос, почему у отца (или матери), передавшего антиген, предрасполагающий к ИЗСД, больному ребенку, не реализовалась предрасположенность к ИЗСД. Возможно, что родители не заболели диабетом из-за отсутствия соответствующего стимула из окружающей среды. Стимул из окружающей среды мог уже не оказывать влияния на родителей в то время, когда заболел их ребенок. Известно, что наследуется не само заболевание, а предрасположенность к нему. Поэтому для реализации ИЗСД считается необходимым воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. В последнее время наибольшее значение среди провоцирующих факторов придают вирусной инфекции.

На важную роль системы HLA в этиологии и патогенезе ИЗСД указывают высокий (12%) риск заболевания ИЗСД у сибсов, идентичных с пробандом по двум HLA-гаплотипам, и резкое снижение риска (до 1%) при отсутствии общих гаплотипов [11]. Об этом говорит высокая (58,6%) частота встречаемости двух идентичных HLA-гаплотипов у пар сибсов, больных ИЗСД [3, 9, 12].

Принципиально ассоциация ИЗСД с HLA-системой может быть объяснена двумя механизмами: во-первых, тем, что соответствующий ген непосредственно вовлечен в патогенез заболевания, во-вторых, можно предполагать, что ген, обнаруживающий ассоциацию, не имеет отношения к патогенезу заболевания, но находится в состоянии неравновесного сцепления с гипотетическим геном предрасположенности к заболеванию. Само состояние неравновесности по сцеплению может возникать в случае физического сцепления генов, когда они локализируются в одной хромосоме.

Дальнейшее углубленное изучение главного комплекса гистосовместимости на молекулярном

уровне поможет в раскрытии конкретных механизмов предрасположенности к болезням. Иммуногенетический анализ ядерных семей со многими случаями ИЗСД является сегодня оптимальным подходом к решению этой комплексной проблемы.

Выводы

1. Анализ распределения HLA-гаплотипов методом пораженных сибсовых пар выявил статистически достоверное повышение частоты конкордантности сибсов по 2 HLA-гаплотипам и снижение частоты конкордантности по 1 гаплотипу и дискордантных пар по сравнению с частотами HLA-гаплотипов при их распределении по Менделю.

Этот факт является доказательством наличия в HLA-области одного или нескольких генов, отвечающих за развитие ИЗСД.

2. Сибсы, идентичные по двум HLA-гаплотипам с пробандом, больным ИЗСД, имеют более высокий риск заболеть этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Barbosa J., King R., Noreen H.* // *J. clin. Invest.*—1977.— Vol. 60.— P. 989—998.
2. *Cudworth A. G., Woodrow J. C.* // *Brit. med. J.*—1975.— Vol. 3, № 5976.— P. 133—135.
3. *Cudworth A. G., Festenstein H.* // *Brit. med. Bull.*—1978.— Vol. 34, № 3.— P. 285—289.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-085.246.2

Е. И. Соколов, С. В. Подачаина, В. И. Заботнов, Е. Б. Занина

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра внутренних болезней № 3 (зав.—акад. РАМН Е. И. Соколов) лечебного факультета ММСИ им. Н. А. Семашко

Клиническими наблюдениями неоднократно доказано, что инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом (СД) протекает значительно тяжелее, дает большую летальность, чаще наблюдаются такие его осложнения, как острая сердечная недостаточность, аритмия, рецидивы [5, 7]. В основе атеросклеротического процесса как при СД, так и без него основное место отводится гиперлиппротеидемиям (гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии) [6]. У большинства больных с тяжелой формой СД I типа (инсулинзависимый, ИЗСД) и у больных СД II типа (инсулиннезависимый, ИНСД) обнаружено увеличение в плазме крови уровня холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП соответственно) и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП; антиатерогенного фактора) [1].

Применение гиполипидемических препаратов для коррекции гиперлиппротеидемии у больных СД часто неэффективно или полученный эффект носит кратковременный характер, нередко развиваются побочные реакции. В последние годы с целью снижения уровня липидов в плазме крови

4. *Falconer D. S.* // *Ann. hum. Genet.*—1965.— Vol. 29, № 1.— P. 51—76.
5. *Falconer D. S.* // *Ibid.*— Vol. 31.— P. 1—20.
6. *Louis E. J., Pagami H., Thomson G.* // *Ibid.*—1987.— Vol. 51.— P. 75—92.
7. *Mouton N. E., MacLean C. J.* // *Amer. J. hum. Genet.*—1974.— Vol. 26, № 4.— P. 489—503.
8. *Nevup J., Mandvup-Poulsen T., Molving J.* // *Diabet. Metab. Rev.*—1987.— Vol. 3, № 3.— P. 779—802.
9. *Pyke D. A.* // *Diabetologia.*—1979.— Vol. 17.— P. 333.
10. *Reich T., Rice J., Cloninger C. R. et al.* // *Ann. hum. Genet.*—1979.— Vol. 42, № 3.— P. 371—390.
11. *Thomson G., Robinson W. P., Kuhnev M. H. et al.* // *Amer. J. hum. Genet.*—1988.— Vol. 43.— P. 799—816.
12. *Wolf E. K., Spencer M., Cudworth A. G.* // *Diabetologia.*—1983.— Vol. 24.— P. 224.

Поступила 03.02.94

I. P. Domuschiyev, T. L. Kurayeva, A. S. Sergejev, V. V. Yazdovsky, L. N. Denisov, V. P. Maximova, O. M. Smirnova, G. A. Romanovskaya—ANALYSIS OF NUCLEAR FAMILIES WITH TWO AND MORE DIABETIC SIBLINGS WITH INSULIN-DEPENDENT CONDITION

Summary. HLA haplotype distribution was analyzed in nuclear families of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Sixteen families with two or more diabetic siblings were examined, a total of 69 subjects, 33 of these diabetic siblings and 36 normal subjects (siblings and parents). The data were processed using the involved sibling pairs method based on a mixed model making use of a conditional probability approach. The ratio of diabetic sibling pairs concordant by 2 haplotypes, 1 haplotype, and discordant by 2 haplotypes was 9:5:2 vs. 1:2:1 expected according to Mendel's accidental distribution ($p < 0.025$). Increased incidence of siblings concordant by 2 haplotypes proves the presence in the HLA domain of one or several genes responsible for the development of diabetes mellitus. Siblings identical by two HLA haplotypes with the diabetic proband are at a higher risk of developing this disease.

(ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия и др.) стали применяться экстракорпоральные методы, направленные на массивное удаление плазменного пула липидов. По мнению авторов [1], быстрое и массивное удаление атерогенных фракций липидов из плазмы способствует выходу стероида из тканевого пула.

В патогенезе развития сосудистых осложнений у больных ИЗСД и ИНСД значительное место отводится нарушению функции эритроцитарных мембран. Функциональные нарушения находятся в прямой зависимости от нарушений структуры мембранных липидов. Изменения в структуре липидного бислоя эритроцитарной мембраны у больных СД способствуют повышению вязкости мембран [3, 4], снижению деформируемости [2], затрудняют их прохождение через систему микроциркуляции, что может быть причиной гипоксии тканей и одним из звеньев патогенеза ангиопатии у больных СД.

Целью настоящей работы было изучение возможной коррекции липидного спектра плазмы крови и эритроцитарных мембран у больных СД при включении в комплексную терапию метода плазмафереза.