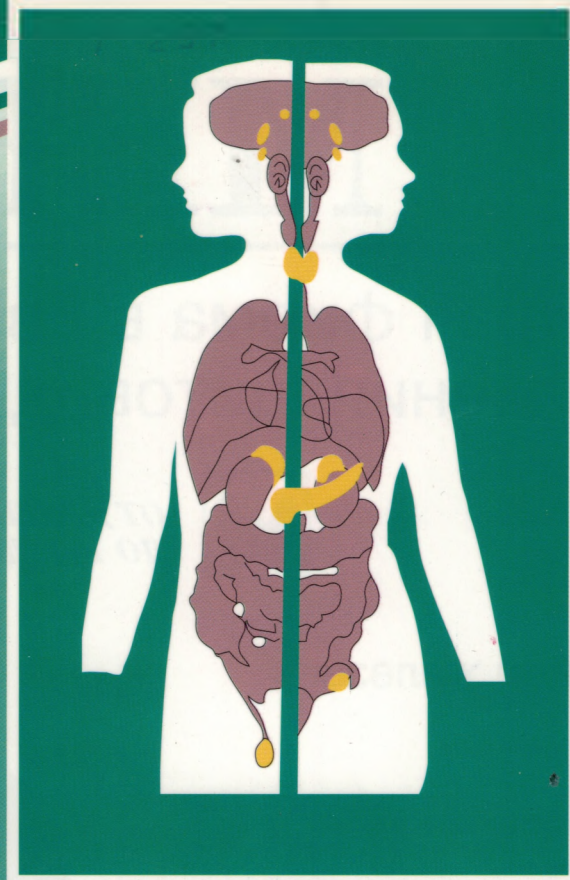




2
1749339

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.96

Том 42

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 42

ноябрь—декабрь

6 • 1996

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

117819, Москва, ГСП-7, Научный проезд, 6
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 120-40-33
Факс (095) 120-40-32
Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, Л. Я. Рожинская

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *А. М. Шувалова*
Компьютерная верстка: *А. В. Чирков*
Сдано в набор 08.08.96.
Подписано в печать 17.09.96.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Усл. печ. л. 6,86
Усл. кр. отт. 11,03
Уч. изд. л. 8,69
Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101000,
Петроверигский пер., 6/8

Журнал издается в традиционной
и электронной версиях
Оригинал-макет и электронная версия
изготовлены в компании
ЭЛЕКТРОНИНФОРМ,
тел., факс (095) 120-80-82
Отпечатано в Италии

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 42. 1996. № 6. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1996

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А. (зам. главного редактора)
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

- Кураева Т. Л., Ремизов О. В., Дедов И. И. Медико-генетическое консультирование и прогнозирование развития инсулинзависимого сахарного диабета 3
- Ширина Л. И., Мазо В. К., Высоцкая В. В. Роль белков коровьего молока в развитии инсулинзависимого сахарного диабета у детей 8
- Бобырева Л. Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии 14
- Соколов Е. И., Зайчикова О. С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии 20
- Горельщикова В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. Использование никотиотиамида при лечении инсулинзависимого сахарного диабета в дебюте заболевания 26
- Гинзбург М. М., Козупица Г. С. Значение распределения жира при ожирении 30
- Гител Е. П., Фадеев В. В. Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей 34

Рецензии

- Анисимов В. Н. J. Arendt. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland 40

Хроника

- Балаболкин М. И. III Всероссийский съезд эндокринологов 41

Юбилей

- К 70-летию проф. В. П. Федотова 44

- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 1996 г. 45

CONTENTS

Review of Literature

- Kurayeva, T. L., Remizov, O. V., Dedov, I. I. Medicogenetic counselling and prediction of insulin-dependent diabetes mellitus 3
- Shirina, L. I., Mazo, V. K., Vysotskaya, V. V. Contribution of cow milk proteins to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in children 8
- Bobyreva, L. Ye. Free-radical oxidation, antioxidants, and diabetic angiopathies 14
- Sokolov, Ye. I., Zaichikova, O. S. Diabetic heart: Metabolic reasons for the development of cardiomyopathy 20
- Gorelysheva, V. A., Smirnova, O. M., Dedov, I. I. Nicotinamide in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus at the debut of the disease 26
- Ginzburg M. M., Kozupitsa, G. S. The impact of fat distribution in obesity 30
- Gitel, Ye. P., Fadeyev, V. V. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors 34

Book Review

- Anisimov, V. N. J. Arendt. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland 40

Current Events

- Balabolkin, M. I. The III All-Russian Congress of Endocrinologists 41

Anniversary

- On the occasion of the 70th birthday anniversary of V. P. Fedotov 44

- Index of Papers Published in this Journal in 1996 45

34
с-9



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-036.1

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов, И. И. Дедов

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) представляет собой генетически детерминированное заболевание, в механизмах которого ведущее значение имеют аутоиммунные процессы, приводящие к нарушению продукции инсулина.

В настоящее время накоплены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о значении генетических факторов в развитии ИЗСД [4]. Их вклад в развитие заболевания (коэффициент наследуемости) составляет 0,6–0,7, если принять полную зависимость развития ИЗСД от генетических факторов за 1,0 [6]. Реализация генетической предрасположенности во многом зависит от внешнесредовых воздействий, которые еще до конца не изучены [15, 45].

В развитии ИЗСД выделяют 6 стадий: 1-я стадия — генетической предрасположенности, 2-я стадия — гипотетического пускового момента, 3-я стадия — активного аутоиммунного процесса, 4-я стадия — снижения секреции инсулина в ответ на поступление в организм глюкозы, 5-я стадия — клинической манифестации, которая развивается после гибели 80–90% β -клеток, и 6-я стадия — полной деструкции β -клеток [80]. Полное разрушение β -клеток, по мнению ряда авторов, наступает спустя 5 лет и более.

Поскольку развитие ИЗСД является, как правило, длительным многоступенчатым процессом, который в определенный момент остро манифестирует, в последние годы предприняты попытки прогнозирования развития заболевания и верификации бессимптомного преคลินิกического периода.

Популяционная оценка риска ИЗСД

Для людей, не имеющих случаев ИЗСД в семье, риск его развития близок к абсолютному риску развития ИЗСД в генеральной популяции. Его математическим выражением является показатель "накопленной" заболеваемости, который отражает риск заболеть ИЗСД от рождения до "критического возраста" в популяции, живущей неопределенно долго. "Накопленная" заболеваемость в русской популяции в возрасте 40 лет составляет 0,2%, до 75 лет — 0,36–0,44% [1].

Величина абсолютного риска зависит от этнических особенностей, географического положения, временного фактора, пола, возраста, уклада жизни и др.

Так, в США заболеваемость ИЗСД среди представителей негроидной расы в 1,5 раза [47], а у выходцев из Испании в 2 раза ниже [42], чем сре-

ди белого населения испанского происхождения. В Австралии при значительной заболеваемости среди белого населения (12,3 на 100 000 детей в год) не было обнаружено случаев ИЗСД среди аборигенов [57].

За редким исключением, заболеваемость имеет тенденцию к нарастанию к северу от экватора (феномен "северо-южного широтного градиента") [31].

Так, заболеваемость среди детей в Финляндии в 10 раз выше, чем в Греции [39], и в 17 раз выше, чем на острове Хоккайдо (Япония) [54].

Заболеваемость в Европе среди детей увеличилась в 2–3 раза по сравнению с 50-ми годами [19], в Финляндии за 20 лет — в 2,4 раза [72]. Заболеваемость ИЗСД у детей в Москве составила в 70-е годы 5,17 на 100 000 детского населения, в 80-е — 7,47 на 100 000 [13].

Максимальный риск манифестации ИЗСД приходится на препубертатный и пубертатный периоды [8]. Отмечены также сезонные колебания — увеличение числа вновь выявленных случаев осенью и зимой [3].

Имеются сообщения о повышении риска развития ИЗСД у лиц, находившихся на искусственном вскармливании [44] и/или имевших большую прибавку массы тела в раннем постнатальном периоде [43].

Генетическое консультирование в семьях, имеющих больных ИЗСД родственников

Эмпирические оценки риска в семьях, имеющих больных ИЗСД

Генетическая гетерогенность сахарного диабета (СД) заставляет начинать генетическое консультирование с идентификации типа сахарного диабета, что представляет в некоторых случаях сложную задачу, а также исключить генетические синдромы, наследуемые моногенно.

Оценки эмпирического риска, полученные отдельными исследователями, различаются из-за различия применяемых методов исследования семейного материала и оценок популяционных частот. Риск развития СД в целом в зависимости от брака родителей и типа заболевания у пораженных родителей, рассчитанный по усредненным данным литературы, составляет 1/2–1/5 [9], 5–20% [34].

По данным большинства авторов, риск развития в молодом возрасте (до 20–30 лет) для родственников I степени родства больных ИЗСД в 10–

20 раз превышает популяционный, а риск развития инсулиннезависимого СД не превышает популяционного для определенной половозрастной группы. Кумулятивный риск у sibсов больных ИЗСД составляет 5–8% [18, 52]. Конкордантны по заболеванию 25–36% монозиготных и 5–10% дизиготных близнецов [59, 65]. Кумулятивный риск развития ИЗСД к 30 годам у sibсов составляет $6,4 \pm 1,1\%$, а к 60 годам — $9,6 \pm 1,4\%$ [51]. Риск для детей, имеющих больных отцов, несколько выше (6,0–7,6%), чем у имеющих больную мать (2,5–3,5%) [32, 61, 70, 71]. По мнению С. Stephan и соавт., этот феномен обусловлен протективным физиологическим взаимодействием между матерью, больной СД, и плодом/новорожденным [14]. Обсуждаются гипотезы геномного импринтинга [41], повышенной передачи HLA предрасполагающих генов от отцов [73], учащения спонтанных абортс предрасположенных к ИЗСД плодов у больных матерей [79] и др. В случае ИЗСД у обоих родителей, по данным разных авторов, заболевание у детей развивается не более чем в 3–11,5% случаев [34].

Отмечено, что период между манифестациями ИЗСД у sibсов в 48% случаев составляет 10 лет и более [51].

Изменяющийся семейный анамнез, число больных и здоровых родственников являются отдельным вопросом и рассмотрены в работах J. Darlow и соавт. [28], Т. Л. Кураевой и соавт. [5].

Следует отметить, что риск для родственников больных инсулиннезависимым СД заболеть СД этого же типа в среднем в 3–5 раз выше популяционного, а риск развития ИЗСД не превышает популяционного [7]. Для MODY риск рассчитывается, исходя из гипотезы об аутосомно-доминантном типе наследования, хотя полной ясности в этом вопросе нет [67]. Вероятно, выявление молекулярно-генетической гетерогенности MODY позволит уточнить это.

С обнаружением генетических, иммунологических маркеров, ассоциированных с ИЗСД, появилась возможность индивидуализировать его риск, прогнозировать развитие заболевания, верифицировать бессимптомный преклинический период.

Прогнозирование развития ИЗСД в семьях, имеющих больных родственников. Верификация преклинического периода

Прогнозировать развитие заболевания с наибольшей точностью можно в семьях больных ИЗСД — достаточно узкой выборке. Около 90% больных ИЗСД не имеют больных родственников, поэтому прогнозирование и профилактика сахарного диабета в семьях больных не позволяют существенно снизить заболеваемость во всей популяции. Однако семейные исследования, кроме индивидуального значения, необходимы для разработки методов прогнозирования заболевания у представителей генеральной популяции, верификации преклинического периода и разработки и опробования методов превентивной терапии.

Имеются данные о том, что длительность преклинического периода с прогрессирующей деструкцией β -клеток может варьировать от нескольких недель и месяцев до 9 лет и более [13]. В настоящее время практически не определены четкие

критерии этого периода, в том числе "точка начала", когда развитие СД практически неизбежно и требуется лечение, направленное на обратное развитие заболевания.

Для решения этих вопросов проводится широкий спектр иммунологических исследований.

Иммунологические исследования

Большинство проспективных исследований базируется на определении антител к островковым клеткам (ICA). Они определяются у 70–80% больных при манифестации СД I типа [46], через 5 лет у 32,6% и у 5–8% родственников I степени родства [18]. Большинство случаев предстоящего СД определяется у ICA-позитивных лиц.

Чем выше титр антител, тем больше вероятность ИЗСД. Среди родственников I степени родства с титром антител к островковым клеткам от 4 до 14 JDF (Juvenile Diabetes Foundation) ед. манифестации ИЗСД через 5 лет отмечается в 5%, при титре свыше 20 JDF ед. — в 35% через 5 лет и в 60–70% случаев через 10 лет [23, 63]. Остальная часть ICA-позитивных лиц может никогда не заболеть [25]. Однако отсутствие этих антител не исключает полностью развития ИЗСД [18].

Влияние возраста на риск развития ИЗСД обнаруживается и при иммунологических исследованиях. Установлено, что ICA-позитивные дети старше 10 лет имеют в 4 раза более высокий риск в течение 7 лет, чем взрослые [63].

Увеличивающееся число и многообразие иммунологических маркеров дают возможность уточнить риск в соответствии со специфичностью антител [18]. Так, в группе антител к островковым клеткам выделены так называемые селективные антитела к β -клеткам. Эти антитела выявляются примерно у 25% ICA-позитивных родственников I степени родства [38]. Учитывая то, что они ассоциируются с низким риском [37, 69], можно уточнить вероятность развития ИЗСД. Так, если риск манифестации СД I типа в течение 5 лет у лиц с титром ICA выше 20 JDF ед. составляет 37%, то при исключении лиц с селективными антителами к β -клеткам риск составит 49%. Вероятно, через 10 лет более чем у 90% таких лиц можно ожидать манифестации ИЗСД [18].

Уточнить риск позволяет, в дополнение к ICA, определение антител к инсулину (IAA). Само по себе определение IAA имеет низкое прогностическое значение [18]. Однако среди родственников больных с титром ICA выше 40 JDF ед. + IAA через 5 лет ИЗСД развился в 77% против 42%, имевших только ICA того же титра [81]. Как и ICA, IAA имеют обратную связь с возрастом [77].

Пристальное внимание привлекают антитела к глутаматдегидрогеназе (ГАД)-ферменту, содержащемуся в β -клетках, ГАД-ергических нейронах и некоторых других тканях человека. В настоящее время в β -клетках идентифицировано две формы этого фермента: ГАД с мол. массой 65 000 и ГАД с мол. массой 67 000, которые кодируются двумя различными генами. Они обнаружены у 80–90% больных с впервые выявленным СД I типа [10]. У 87,5% sibсов с титром ICA более 20 JDF ед. определяются антитела к ГАД и 0,7% ICA-негативных sibсов имеют ГАД-антитела [68]. У 12% ICA-не-

гативных лиц с нарушенной толерантностью к углеводам определяются антитела к ГАД-65 [18]. Спустя 5 лет после манифестации заболевания антитела к ГАД обнаруживаются у 39,1% больных. Позитивная прогностическая ценность ГАД-65 антител у детей в возрасте до 10 лет ниже, чем у взрослых [49].

Появляются новые данные по другим антителам, обнаруженным у больных ИЗСД. Показано, что у лиц с впервые выявленным ИЗСД определение антител к бычьему сывороточному альбумину имеет сходную специфичность и немного более низкую чувствительность, чем ICA [50]. Среди ICA-позитивных лиц без СД I типа только 20% имеют антитела к бычьему сывороточному альбумину [50]. Более чем у 50% больных ИЗСД обнаружены антитела к антигену 37 К [24]. Большая часть ГАД-негативных больных имеют антитела к этому антигену. При частичном гидролизе трипсином антигена 37 К получены антигены с мол. массой 40 и 37 кД. Они обнаружены только у 2% дискордантных по ИЗСД близнецов и отсутствуют у всех ICA-позитивных лиц с полиэндокринной патологией, но не имеющих ИЗСД [26, 36]. У 62,5% родственников I степени родства, позитивных к антигену 37 кД, в течение 5 лет манифестирует ИЗСД. Однако у 21% негативных лиц за такой же срок наблюдения выявляется СД I типа [55]. У 72% родственников в возрасте до 3 лет, позитивных к антигену 40 кД, в течение 3—6 лет манифестирует ИЗСД [40].

Имеются сообщения об изменении соотношения в преклиническом периоде отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов [22, 53, 60]. Обнаруженные изменения Т-клеточного звена иммунитета неспецифичны, что затрудняет их использование с целью предсказания ИЗСД.

Гормональные и метаболические тесты

В большинстве случаев диагноз ИЗСД ставится при выявлении нарушений традиционных показателей углеводного обмена. В целях более раннего установления диагноза логично исследовать функцию β -клеток поджелудочной железы, являющейся органом-мишенью при ИЗСД. Однако это исследование не получило широкого распространения из-за несовершенства методов и сложности интерпретации полученных данных, не всегда позволяющих разграничить органические и функциональные изменения.

Наиболее ценным доклиническим тестом является исследование I фазы инсулинового ответа на внутривенное введение глюкозы. Этот показатель достаточно быстро снижается в преклиническом периоде у большинства больных, хотя у небольшой части больных этого не наблюдается [18]. В связи с этим снижение I фазы ниже 1-го перцентилля от контрольных данных обладает высокой диагностической ценностью. В одном из проспективных исследований было установлено, что среди ICA-позитивных родственников больных ИЗСД, имеющих I фазу инсулиновой секреции ниже 1-го перцентилля, ИЗСД развился у 0,48 обследованного в год по сравнению с 0,05 обследованного в случаях с более высокой I фазой [78].

Нарушение толерантности к глюкозе при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) определяется на более поздних стадиях продрома ИЗСД. Из 15 ICA-позитивных лиц с развившимся в последующем ИЗСД у 11 было зафиксировано снижение толерантности к глюкозе [66]. В другом исследовании [78] за 1—28 мес до манифестации ИЗСД ОГТТ был нарушен в 7 из 10 случаев. При этом в 5 случаях кривая носила явно диабетический характер.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует считать нарушение ОГТТ у лиц, еще не имеющих клинических симптомов СД I типа, конечной точкой, когда еще можно использовать другие, отличные от инсулина методы лечения [11].

Модель двойных параметров

На поздних стадиях доклинического периода высокоспецифичный прогноз в семьях больных ИЗСД можно получить при использовании так называемой модели двойных параметров. Она основана на выявлении у лиц с высоким титром ICA снижение I фазы инсулиновой секреции и/или антител к инсулину. Такое комбинированное исследование позволяет предсказать манифестацию ИЗСД в течение ближайших 3—4 лет с вероятностью более 90% у лиц с указанными нарушениями [27]. Однако следует отметить, что при ретроспективном исследовании семейных случаев в доклиническом периоде высокий уровень ICA (более 40 JDF ед.) был обнаружен у 40—50%, средний уровень — у 30%, у 10—30% ICA не были выявлены [23, 63]. В целом такой прогноз при однократном скрининге возможен в менее чем 20% семейных случаев или в 2—3% всех будущих случаев [18]. Повторное тестирование могло бы повысить эту цифру. Однако наиболее эффективным прогнозированием ИЗСД могло бы быть при комбинированном исследовании, включающем в себя генетический скрининг.

Генетические исследования

В настоящее время при ИЗСД наиболее значимые ассоциации выявляются с отдельными антигенами системы HLA. Сама по себе идентификация этих антигенов имеет прогностическое, а не диагностическое значение.

Кумулятивный риск к 22 годам у сибсов кавказоидной популяции, имеющих HLA-DR3 или DR4, составляет 4 и 3% соответственно [29]. По данным I. Deschamps и соавт. [30], у сибсов — носителей DR3 или DR4, СД I типа через 8 лет наблюдения манифестировал в 3—4%, а у носителей DR3,4 — в 16% случаев. В то же время у носителей DR3, имевших ICA (при титре ≥ 5 JDF ед.), риск развития ИЗСД через 8 лет составил 37%, у носителей DR3,4 и имевших ICA риск развития ИЗСД через 8 лет составил 70%, а к 22 годам — 84%. В исследованиях питтсбургской группы вероятность развития ИЗСД у родственников, носителей DQB1-non Asp57 и имевших ICA, составила 33% против менее чем 5% у носителей DQB1-non Asp57 или имеющих ICA [48].

Наблюдения на уровне генеральной популяции показали, что абсолютный риск развития заболе-

вания значительно повышается при наличии нескольких предрасполагающих аллелей. Так, для носителей 4 предрасполагающих аллелей HLA DQ (DQA1 Arg52 и DQB1-non Asp57) абсолютный риск составляет 2,54%, для лиц с 3 аллелями — 0,4% [35]. Данные о вероятности развития ИЗСД у родственников носителей 4 предрасполагающих аллелей пока не получены, поскольку для их расчета требуется большой объем исследуемой выборки.

По мнению P. Bingley и соавт., большое значение имеет генетический скрининг у ICA-положительных родственников с низким или средним уровнем ICA [18].

При снижении I фазы инсулинового ответа меньше 10-го перцентиля у ICA-положительных родственников I степени родства с титром ICA ≥ 5 JDF ед. без предрасполагающих DQ аллелей положительная прогностическая ценность комбинированного исследования составляет 25% в течение 2—7 лет, у лиц с титром ICA ≥ 10 JDF ед. она увеличивается до 40%. При снижении I фазы инсулинового ответа и титре ICA ≥ 5 JDF ед. у родственников, имеющих 4 предрасполагающих аллели HLA DQ, положительная прогностическая ценность составляет 57% [16].

Значение отдельных генетических маркеров в разных популяциях и возрастных группах может варьировать. Так, в кавказоидной популяции обнаружена выраженная корреляция между остатком аспарагиновой кислоты в позиции 57 цепи DQB и предрасположенностью к ИЗСД [2, 33, 62, 64, 74].

В японской популяции такой значимой корреляции не установлено [12].

В исследовании, проведенном в Бельгии, у лиц с впервые выявленным СД I типа в возрасте до 10 лет гаплотип DQ A1.0301-DQ B1.0302 обнаружен в 75% случаев, в то время как у лиц в возрасте 10—39 лет — в 54% случаев. IAA выявлены у 90% больных детей и ICA — у 92% (из них у 85% в высоком титре), а в возрасте 10—39 лет IAA обнаружены у 40% больных и ICA — у 50% (из них у 65% в высоком титре). Дети с манифестацией СД до 10 лет, не являющиеся носителями DQ A1.0301-DQ B1.0302, были IAA-положительны в 31% случаев [75].

Успешный поиск новых маркеров (как ассоциированных с ИЗСД, так и протективных), возможно, позволит уточнить риск.

Итак, пока не обнаружены универсальные маркеры прогнозирования ИЗСД, которые обладали бы высокой чувствительностью, специфичностью, позитивной прогностической ценностью, доступностью.

Тем не менее возможно прогнозирование ИЗСД в семейных случаях с достаточной вероятностью. Для этого предлагаются комплексные молекулярно-генетические, иммунологические и гормонально-метаболические исследования. Большинство авторов оставляют первое место за иммунологическим скринингом.

Генетическое консультирование лиц, не имеющих больных ИЗСД родственников

Обнадешивающие результаты по созданию моделей прогнозирования ИЗСД в семейных случаях

заманчиво механически перенести на всю генеральную популяцию. Однако это менее перспективно из-за низкого базального риска у обследуемых. Это касается всех известных диагностических тестов. В связи с этим модели прогнозирования ИЗСД должны разрабатываться с учетом теории вероятности, принципы которой впервые математически сформулировал Т. Bayes (XVIII век).

Чувствительность и специфичность тестов находятся в обратных взаимоотношениях и определяются риском в данной популяции. Чем выше риск, тем выше специфичность (небольшое число ложнопозитивных результатов), но ниже чувствительность, как это видно на примере семей больных ИЗСД. При низком риске (в генеральной популяции) наблюдается низкая специфичность, но более высокая чувствительность.

Так, позитивная прогностическая ценность определения ICA в 6—7 раз ниже в общей популяции, чем в семьях больных СД I типа [56]. Частота выявления ICA в группе школьников, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по СД I типа, лишь в 2 раза ниже, чем среди sibсов больных ИЗСД, а частота СД в группе школьников в 14 раз ниже, чем среди sibсов [18].

Манифестация СД в течение 5 лет у ICA-положительных школьников ожидается в 2—3% случаев, и только 5—10% из них будут иметь титр ICA выше 20 JDF ед. [20].

Таким образом, в отличие от семейных популяционные иммунологические исследования все еще малоинформативны.

Генетические маркеры также имеют ограничения. В общей популяции они в значительной степени теряют свою специфичность.

Например, HLA-DR3 или DR4 выявляются в общей популяции приблизительно у 50% обследованных. При этом вероятность ИЗСД у их носителей составляет 1/10 по сравнению с HLA-DR-идентичным sibсом большого пробанда [8].

По имеющимся данным, лишь у 3% лиц в популяции, имеющих антигены DR3,4 манифестирует ИЗСД [58].

В связи с этим предлагается стратегия множественных маркеров [18].

Если у ICA-положительных школьников ИЗСД в течение 5 лет ожидается в 2% случаев, то у лиц, имеющих ассоциированную с ИЗСД DQ-аллель и эти антитела, манифестации ИЗСД можно ожидать уже в 35% случаев [18].

Имеются сообщения, что в генеральной популяции позитивная прогностическая ценность ГАД-антител при титре $\geq 2,7$ ед. составляет 6%, при титре $\geq 7,1$ ед. — 16%. Для ICA при титре ≥ 5 JDF ед. она составляет 7%, при титре ≥ 20 JDF ед. — 17%. Позитивная прогностическая ценность комбинированного исследования ICA ≥ 5 JDF ед. + ГАД-антител, которые обнаруживаются у 0,18% школьников, более 80%. ICA более чувствительный маркер, чем ГАД-антитела, особенно у детей младшего возраста и лиц мужского пола [21].

Из общей популяции можно выделить лиц с аутоиммунными эндокринопатиями и врожденной краснухой как имеющих повышенный риск развития ИЗСД [76]. В 11-летнем проспективном исследовании было установлено, что кумулятивный риск для лиц с аутоиммунными заболеваниями

ми, имеющих $ICA \geq 5$ JDF ед., составляет 70%, а для ICA-негативных — 4% [17].

Обзор литературы показывает, что в настоящее время с большой степенью вероятности можно прогнозировать развитие ИЗСД, верифицировать преклинический период.

Однако проводить медико-генетическое консультирование необходимо с большим тактом и осторожностью, чтобы не нанести психологического ущерба. Интенсивный поиск средств, направленных на прекращение процессов аутоагрессии, вселяет надежду на возможность предупреждения развития СД I типа при вмешательствах на его ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Бабаджанова Г. Ю., Сергеев А. С., Кураева Т. Л., Мазовецкий А. Г. // Генетика. — 1990. — № 11. — С. 2051–2057.
- Гаврилов Д. К. Изучение частот встречаемости аллелей генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 и их комбинации на примере групп больных инсулинзависимым сахарным диабетом и здоровых индивидов: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1993.
- Губанов Н. В. Заболеваемость, распространенность и смертность у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в городе Москве: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
- Керими Н. Б. Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.
- Кураева Т. Л., Сергеев А. С., Мазовецкий А. Г., Королева А. Г. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 2. — С. 14–17.
- Сергеев А. С. // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 6. — С. 81–87.
- Сергеев А. С., Керими Н. Б., Мазовецкий А. Г., Кураева Т. Л. // Генетика. — 1986. — № 2. — С. 328–325.
- Сперлинг М. А. // Педиатрия / Под ред. Р. Е. Бергмана, В. К. Вогана: Пер. с англ. — М., 1994. — Кн. 6. — С. 282.
- Стивенсон А., Девисон Б. Медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М., 1972.
- Трофименко Е. В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей города Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
- American Diabetes Association: position statement // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 9. — P. 1151–1152.
- Awata T., Kuzuya T., Kanazawa H. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 6. — P. 419–424.
- Baekkeskov S., Aanstot H. J., Christgau S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 347, N 6289. — P. 151–156.
- Bain S. C., Rowe B. R., Barnett A. H., Todd J. A. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 12. — P. 1462–1468.
- Bain S. C. // Pract. Diabet. int. — 1995. — Vol. 12, N 1. — P. 11–13.
- Becker D., Cacan N., La Porte R. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 42–A.
- Betterle C., Presotto F., Magrin L. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 1. — P. 95–103.
- Bingley P. J., Bonifacio E., Gale E. A. M. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 2. — P. 213–220.
- Bingley P. J., Gale E. A. M. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12, N 4. — P. 289–295.
- Bingley P. J., Bonifacio E. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 16, N 1. — P. 45–50.
- Bingley P. J., Williams A. G. K., Bonifacio E. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 54–A.
- Boehm B. O., Usadel K. H., Scissler J. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 64–A.
- Bonifacio E., Bingley P. J., Dean B. M. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8682. — P. 147–149.
- Bonifacio E., Lampasona V., Genovese S. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 5–A.
- Chaillons L., Delamare M., Elmansour A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 5. — P. 491–499.
- Christie M. R., Tun R. Y. M., Lo S. S. S. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 41, N 4. — P. 782–787.
- Colmon P. G., Eisenbarth G. S. // Diabetes Annual / Eds K. G. M. Alberti, L. P. Krall. — 4-th Ed. — Amsterdam, 1988. — P. 17–45.
- Darlow J. M., Smith C. H., Duncan L. J. P. // Ann. hum. Genet. — 1973. — Vol. 37, N 2. — P. 157–174.
- Deschamps I., Boitard C., Hors J. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 135A.
- Deschamps I., Boitard C., Hors J. et al. // Ibid. — N 12. — P. 951–957.
- Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 8. — P. 1113–1119.
- Dosch H., Martin J. M., Robinson B. N. et al. // Diabet. Care. — 1993. — Vol. 16, N 6. — P. 949–951.
- Fan Gu X., Larger E., Clanser E., Bessaoud K. et al. // Diabet. Res. — 1991. — Vol. 17, N 3. — P. 189–197.
- Fuhrman W. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creutzfeld, J. Koberling, J. Neel. — Berlin, 1976. — P. 235.
- Gavrilov D. K., Kuraeva T. L., Dedov I. I. et al. // Acta diabetol. — 1994. — Vol. 31, N 1. — P. 82–86.
- Genovese S., Cassidi D., Bonifacio E. et al. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1991. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 11A.
- Genovese S., Bonifacio E., Dean B. M. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 6. — P. 385–388.
- Gianani R., Pugliese A., Bonner-Weir S. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 347–353.
- Green A., Gale E. A. M., Patterson C. C. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, N 8848. — P. 905–909.
- Haffield S., Christie M. K., Roll U. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 42A.
- Hall J. C. // Amer. J. hum. Genet. — 1990. — Vol. 46, N 9. — P. 857–873.
- Hamman R. F., Gay E. C., Cruickshanks K. J. et al. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13, N 4. — P. 499–506.
- Johansson R., Samuelsson U., Ludvigsson J. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 1. — P. 91–94.
- Karjalainen J., Martin J., Knip M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, N 3. — P. 302–330.
- Kumar D., Gemayel N. S., Yamashita P. H. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 31A.
- Landin-Olsson M., Karlsson A., Dahlquist G. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 6. — P. 387–395.
- Libman I., Backer D., Dokheel A. // Diabet. Young. — 1993. — Abstract Issue. — P. 31.
- Lipton R. B., La-Porte R. E., Dorman J. S. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. 151A.
- Lenmark A., Falorni A., Kockeim I., Sanjeevi S. B. // J. pediatr. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 3. — Suppl. 1. — P. 224.
- Levy-Marchal C., Karjalainen J., Dubois F. et al. // Diabet. Care. — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 1089–1093.
- Lorenzen T., Pociot F., Hougaard P., Nerup J. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 321–327.
- Lorenzen T., Pociot F., Nerup J. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 89A.
- Lorini R. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children / Eds Z. Laron, L. Pinell. — Via Sicilia Cosenza, 1995. — P. 52–61.
- Matssuura N., Fuhuschima N., Fujita C. et al. // Tohoku J. exp. Med. — 1983. — Vol. 141, Suppl. 1. — P. 181–189.
- Mayrhofer M., Rabin D. U., Messenger L. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 5A.
- Metcalfe K. A., Bingley P. J., Medcraft J. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, N 8. — Suppl. 1. — P. 88A.
- Moses R. G., Matchews I. H. // Med. J. Austr. — 1986. — Vol. 144, N 812. — P. 630–632.
- Nerup J., Mandrup-Foulsen T., Nolvig J. // Diabet. Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3, N 3. — P. 779–802.
- Olmos P. et al. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, N 10. — P. 747–750.
- Peakman M., Warnock T., Vats A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 155–165.
- Pociot F., Norgaard K., Hobolth N. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35, N 8. — Suppl. 1. — P. 25A.
- Reijonen H., Konen J., Knip M., Akerblom H. K. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 12. — P. 1640–1644.
- Riley W. J., Maclaren N. K., Krischer J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 17. — P. 1167–1172.
- Ronningen K. C., Spurkland A., Leve T. et al. // Tissue Antigens. — 1991. — Vol. 37, N 2. — P. 105–111.
- Skyler J. // Diabet. Metab. Rev. — 1993. — Vol. 9, N 1. — P. 15–42.
- Tarn A. C., Smith C. P., Spencer K. M. et al. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 294, N 6564. — P. 342–345.
- Tattersale R. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creutzfeld, J. Koberling, J. Neel. — Berlin, 1976. — P. 235.
- Thivolet C. H., Durand A., Tappaz M. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 51A.
- Tinisit J., Callat-Zucman R., Blondel H. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35, N 10. — P. 792–795.

70. Tuomilehto J., Podar T., Tuomilehto-Wolf E. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 62A.
71. Tuomilehto J., Tuomilehto-Wolf E., Pitkanien J. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 16A.
72. Tuomilehto-Wolf E., Akerblom H. K. // Ibid. — 1991. — Vol. 34, N 4. — P. 282—287.
73. Vadheim C. M., Rotter J. I., Maaclaren N. K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315, N 19. — P. 1314—1318.
74. Vallet-Colom I., Levy-Marchal C., Zarrouk D. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 3. — P. 174—176.
75. Vandewalle C. L., Decraene T., Schuit F. C. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, N 11. — P. 1155—1162.

76. Vanelli M., Cantoni S., Chiari G. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children / Eds Z. Laron, L. Pinelli. — Via Sicilia Coenza, 1995. — P. 61—69.
77. Vardi P., Ziegler A. G., Mathews J. H. et al. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11, N 7. — P. 736—739.
78. Vardi P., Crise L., Jackson R. A. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34, N 1. — P. 93—102.
79. Warram J. H., Krolewski A. S., Gottlieb M. S., Kahn C. R. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311, N 11. — P. 657—673.
80. Ziegler A. G., Standl E. // Med. Klin. — 1987. — Bd 82, N 12. — S. 796—800.
81. Ziegler A. G., Ziegler R., Vardi P. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 12. — P. 1320—1325.

Поступила 21.11.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2:613.287.5]-07

Л. И. Ширина, В. К. Мазо, В. В. Высоцкая

РОЛЬ БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Институт питания (дир. — акад. РАМН М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

В последнее десятилетие в литературе появились данные, полученные главным образом исследователями из Канады и Финляндии, благодаря которым наметилось новое направление в изучении механизма развития инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) у детей. Результаты этих исследований позволили выявить влияние белков коровьего молока (БКМ), поступивших в организм ребенка в период новорожденности, на развитие впоследствии ИЗСД, а именно пусковую (триггерную) роль антигенных структур некоторых БКМ в аутоиммунном повреждении β -клеток поджелудочной железы у генетически предрасположенных индивидуумов.

На основании полученных экспериментальных и клинических данных можно предположить, что для предупреждения развития ИЗСД у детей с повышенным риском развития этого забо-

левания, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, целесообразно использовать в их питании продукты на основе гидролизатов БКМ, лишенные антигенных свойств, или белков сои, подобные уже известным гипоаллергенным смесям. Целенаправленный отбор новорожденных, нуждающихся в специализированном питании, по нашему мнению, возможен с помощью проведения определенных диагностических тестов, направленных на выявление детей с повышенным риском сенсибилизации антигенами БКМ.

Введение

В 1984 г. К. Borch-Johnsen и соавт. [11] опубликовали данные, свидетельствующие о наличии обратной корреляционной зависимости между

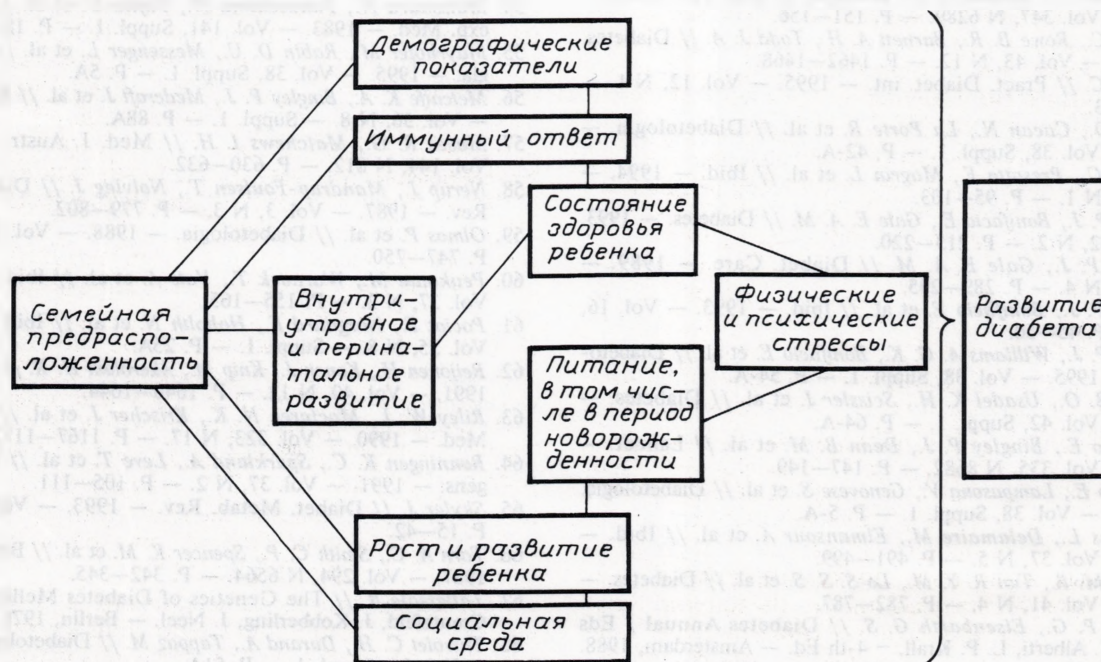


Рис. 1. Взаимодействие различных факторов, влияющих на развитие диабета I типа у детей (цит. [9]).

случаями ИЗСД и продолжительностью грудного вскармливания детей в Норвегии и Швеции. В том же году в экспериментах на линейных крысах было показано, что содержание их потомства, начиная с 14-го дня жизни, на полусинтетической диете, содержащей вместо белка смесь аминокислот, снижает частоту возникновения ИЗСД в 3 раза по сравнению с животными, получавшими в тех же условиях дополнительно 1% порошка снятого коровьего молока или стандартный рацион вивария, включающий смесь растительных и животных белков, в том числе белки молочной сыворотки [23]. За этими публикациями последовала серия статей, посвященных изучению различных сторон взаимоотношений БКМ и ИЗСД у детей.

Согласно современным представлениям, ИЗСД — заболевание, в основе которого лежит повреждение β -клеток поджелудочной железы в результате клеточно-гуморального аутоиммунного процесса у индивидуумов с особыми генетическими повреждениями [1, 2, 36]. Установлена связь между маркерами системы HLA в составе хромосомы 6 человека и аутоиммунными повреждениями β -клеток при ИЗСД [2]. Генетическую предрасположенность данного заболевания наиболее часто связывают с локусами HLA DR3 и(или) DR4 и DQ [7, 14]. Однако даже у монозиготных близнецов наблюдается лишь 35–50% конкордантность [38]. Кроме того, несмотря на генетическую однородность популяции в разных регионах Швеции и других скандинавских стран, частота возникновения ИЗСД в этих регионах различна [9, 17]. Это означает, что факторы внешней среды играют важную роль в этиологии ИЗСД. Модель взаимодействия различных факторов, имеющих значение в развитии ИЗСД у детей, представлена на рис. 1 [9]. Среди факторов риска ИЗСД выделяют следующие: пищевой, вирусную инфекцию, быстрый рост в пубертатном периоде развития ребенка, стрессовые воздействия [10, 18, 19, 29, 48].

Среди пищевых факторов риска выделяют пищу, богатую белками, особенно мясом [18, 50]; продукты, богатые углеводами (не только моно- и дисахаридами, но и полисахаридами); рационы с высокой калорийностью. Известно, что в странах с традиционным низким потреблением белка случаи диабета редки [23, 25]. Известно также, что низкая частота возникновения диабета наблюдалась в период относительного голодания, например во время войн [22]. Кроме того, фактором риска является повышенное содержание в продуктах нитратов, нитритов и особенно нитрозаминов. Интересны наблюдения о высокой частоте диабета I типа у мальчиков Исландии, родившихся в октябре, т. е. через 9 мес после традиционно высокого потребления копченой баранины, богатой нитрозаминами [21]. Нитрозамины могут, по-видимому, проникать в организм плода внутриутробно [18]. О повреждающем действии нитрозаминов на β -клетки свидетельствует и тот факт, что стрептозотцин, с помощью которого, как известно, вызывают сахарный диабет у экспериментальных животных, по химическому строению относится к нитрозаминам. Выяснению роли пищевых факторов в развитии ИЗСД в ряде скандинавских стран посвящены многочисленные популяционные исследования, проведенные с большой тщательностью [18, 19].

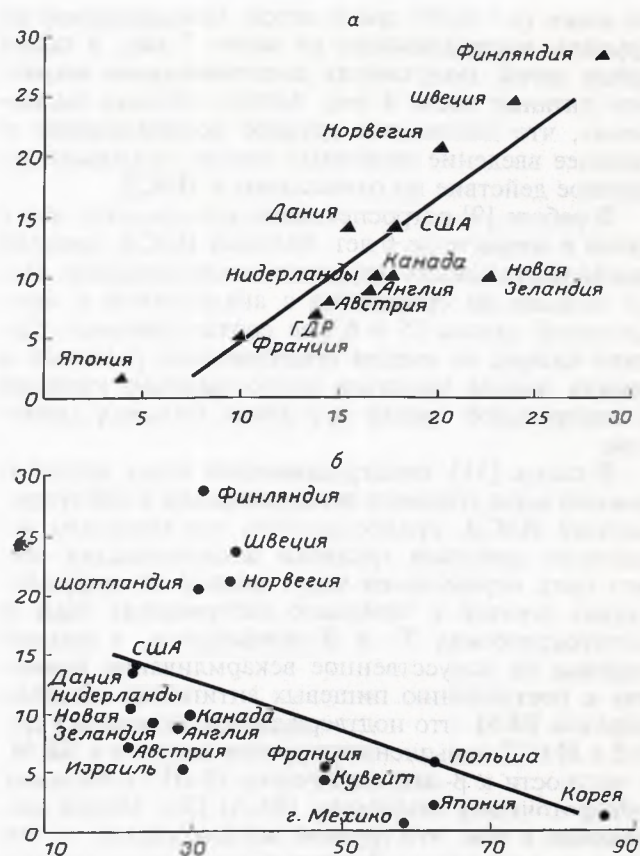


Рис. 2. Заболеваемость ИЗСД, потребление молочного белка (а) и преобладание грудного вскармливания до 3 мес (б) в разных странах (цит. [42]).

По осям ординат (а и б) — заболеваемость ИЗСД у детей (на 100 000 человек в год); по осям абсцисс: а — потребление молочного белка (в г/день). $Y = 1,05, X = 6,13$; $r = 0,86, p < 0,01$; б — преобладание грудного вскармливания до 3 мес (в %). $Y = -0,24, X = 19,3$; $r = -0,53, p < 0,05$.

Эпидемиологические исследования взаимосвязи питания новорожденных и риска развития ИЗСД

Взаимоотношения между уровнем потребления коровьего молока в разных странах (в литрах на человека за год) и случаями ИЗСД исследованы в работе [16]. Установлена прямая корреляционная зависимость ($r = 0,96$) между потреблением молока и частотой развития диабета у детей до 14 лет. Наиболее низкая частота возникновения диабета отмечена в Японии, наиболее высокая — в Финляндии (уровни потребления молока в этих странах составляют около 20 л и более 250 л на человека за год соответственно).

В исследовании F. Scott [42] представлены данные о зависимости между риском развития ИЗСД, уровнем потребления обычного неферментированного БКМ и случаями (в %) грудного вскармливания детей до 3 мес в разных странах. Отмечена значительная положительная корреляция между уровнем потребления БКМ и случаями ИЗСД ($r = 0,86$; $p < 0,01$). Напротив, отрицательная связь наблюдается между грудным вскармливанием до 3 мес и риском развития ИЗСД ($r = -0,53$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Финские авторы обследовали 103 ребенка в возрасте до 7 лет с недавно диагностированным ИЗСД и 103 ребенка того же возраста и пола в популяционной выборке [47]. Результаты исследования показали, что частота случаев ИЗСД бы-

ла ниже ($p < 0,05$) среди детей, находившихся на грудном вскармливании не менее 7 мес, а также среди детей, получавших дополнительное молочное питание после 4 мес. Авторы сделали заключение, что длительное грудное вскармливание и позднее введение молочных смесей оказывает защитное действие по отношению к ИЗСД.

В работе [9] ретроспективно установлено, что у детей в возрасте до 6 лет, больных ИЗСД, средняя продолжительность грудного вскармливания была меньше по сравнению с аналогичной в контрольной группе (5 и 6 мес соответственно). Однако авторы не нашли существенных различий в сроках начала введения искусственного питания в контрольной группе и у детей, больных диабетом.

В статье [11], поддерживающей точку зрения о важной роли грудного вскармливания в предупреждении ИЗСД, предполагается, что механизм защитного действия грудного вскармливания может быть осуществлен через защиту от инфекционных агентов с помощью материнских SIgA и цитотоксических Т- и В-лимфоцитов, а ранний перевод на искусственное вскармливание приводит к поступлению пищевых антигенов, главным образом БКМ, что подтверждается наличием у детей с ИЗСД повышенного уровня антител к БКМ, в частности к β -лактоглобулину (β -ЛГ) и бычьему сывороточному альбумину (БСА) [36]. Общее положение о том, что грудное вскармливание — это один из важнейших факторов здорового развития ребенка, является справедливым и в плане обсуждаемой проблемы. Однако в определенных случаях само женское молоко может явиться для ребенка источником чужеродных пищевых антигенов, в том числе и нерасщепленных БКМ [3, 6, 27]. Возможность всасывания белковых антигенов пищи из желудочно-кишечного тракта как у детей раннего возраста, так и у взрослых, в частности кормящих матерей, является в настоящее время установленным фактом [4]. Барьер молочной железы для поступивших в кровь матери антигенов пищи также не может рассматриваться как полностью непроницаемый [43]. Исследования по определению антигенов пищи в грудном молоке кормящих матерей, выполненные с использованием высокочувствительных и селективных иммунохимических методов определения, производились в большинстве случаев с целью оценки возможного риска сенсибилизации и развития пищевой аллергии у детей, находившихся на грудном вскармливании. В работе [6] анализируются результаты количественных оценок содержания пищевых антигенов в грудном молоке, полученные различными методами, и делается вывод о возможности сенсибилизации этими антигенами ребенка, находящегося на естественном вскармливании, или о разрешающем эффекте при предварительной внутриутробной сенсибилизации [31]. Интересно отметить, что наблюдалась достоверно более высокая частота выявления БСА в грудном молоке у женщин с аллергическими проявлениями; для β -ЛГ и куриного овальбумина эти различия были недостоверны.

Вполне ожидаемым подтверждением роли антигенов БКМ, поступающих в организм ребенка через грудное молоко, в развитии ИЗСД явилось сообщение [32] о 100% "выходе в диабет" крыс

линии ВВ, которые получали в возрасте 18–25 дней жизни молоко от женщин, потреблявших около 1 л коровьего молока ежедневно.

Таким образом, в рамках обсуждаемой нами проблемы можно констатировать, что наличие БСА и других антигенов БКМ в грудном молоке матери, вскармливающей ребенка, относящегося к группе риска развития ИЗСД, может служить веским основанием для проведения мероприятий по назначению кормящей женщине диеты с элиминацией (или существенным ограничением) молочных продуктов. Возможен также перевод ребенка на искусственное вскармливание специализированными продуктами, не содержащими БКМ.

Экспериментальные исследования влияния диеты на развитие ИЗСД

Экспериментальные исследования на животных с генетической предрасположенностью [35, 40], у которых после рождения спонтанно развивается ИЗСД, позволяют получить уникальную модель диабета I типа у человека. В настоящее время для получения экспериментальной модели ИЗСД используют либо крыс линии ВВ Wistar (Bio Breeding), либо мышей линии NOD (non-obese diabetic), у которых, как и у человека, развивается аутоиммунное повреждение инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы при наличии генетического дефекта.

Так, у крыс ВВ спонтанный диабет без ожирения развивается в возрасте 40–140 дней с пиком частоты развития заболевания около 90-го дня жизни. Частота развития диабета в колонии животных составляет 40–100% [49]. У мышей NOD ИЗСД развивается в возрасте 120–250 дней в 30–70% случаев и более в зависимости от пола животного [15, 35].

К характерным проявлениям клинически развившегося диабета у этих животных относят полиурию, полидипсию, потерю в массе, повышенный уровень глюкозы в крови натощак (у крыс ВВ и мышей NOD более 8,9 и 13,8 мм/л соответственно), глюкозурию 3–4+, а также морфологические изменения поджелудочной железы в виде лимфоцитарной инфильтрации и дегрануляции β -клеток и другие проявления инсулита [15, 21, 23, 24, 40]. Изучение иммунологической картины инсулита показало, что макрофагальная инфильтрация отчетливо предшествует Т- и НК-лимфоцитарной и позднее В-лимфоцитарной инфильтрации β -клеток, что доказывает многоступенчатый механизм воспаления [30].

Детальное изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета у крыс ВВ показало их грубые нарушения: дефицит Т-клеток (Th и, возможно, Ts), абсолютный дефицит В-лимфоцитов, выраженную лимфопению, сниженную функциональную активность лимфоцитов. Изменения гуморального иммунитета заключались в наличии антител к β -клеткам, лимфоцитам и других органоспецифических антигенов [26, 49]. В работе [26] отмечаются сниженный ответ Т-лимфоцитов к конканавалину А и другим митогенам, а также выраженное снижение соотношения Th/Ts, выявленные у крыс ВВ. Аналогичные изменения, характерные для аутоиммунного процесса, отмечены в исследованиях [34, 40]. Под влиянием како-

го фактора происходят вышеописанные изменения при спонтанно развивающемся диабете у экспериментальных животных, до конца неясно, однако есть основания предполагать, что триггерную роль в развитии аутоиммунного процесса играют компоненты рациона [15, 21, 23].

Результаты исследования на крысах ВВ указывают на то, что большинство диет, которые получали эти животные, содержали смесь растительных и животных белков. Однако выраженность этого заболевания была существенно снижена, если животных в возрасте до 30 дней¹ переводили исключительно на дефинитивную элиминационную диету, в которой казеин, гидролизированный лактальбумин, или смесь аминокислот являлись единственным источником аминокислот. В этих случаях частота возникновения диабета была снижена до 0–15% [42].

Так, в работе [23] крысы ВВ в период естественного вскармливания получали контрольную диету — стандартный рацион вивария, обогащенный, как правило, белками молочной сыворотки, и 3 опытные диеты на основе полусинтетического рациона, в котором источником белкового азота являлась смесь аминокислот (диета № 1), либо к диете № 1 добавляли 1% глицина (диета № 2), либо — 1% сухого снятого молока (диета № 3). Диабет на основании клинических проявлений отмечен в 49% случаев у животных контрольной группы и в 15, 35 и 52% случаев у животных, получавших соответственно диеты № 1, 2 и 3. У крыс, получавших диету № 1 и 3, диабет развился соответственно на 97-й и 81-й дни жизни.

Сравнение частоты возникновения ИЗСД у крыс ВВ, содержащихся на стандартном рационе (контрольная группа) и полусинтетической диете, в которой белковый компонент состоял исключительно из казеина (опытная группа), показало у последних "выход в диабет" 0%, в то время как в контрольной группе — 28% ($p < 0,003$), а гистологически выявленный инсулит у животных без внешних проявлений диабета в опытной группе составил 25% случаев по сравнению с 48% случаев в контрольной группе [39, 40]. Наряду с клиническими проявлениями диабета диета, содержащая казеин, оказывала влияние и на иммунный статус животных. Так, установлено достоверное увеличение общего количества белых клеток крови, массы тимуса, снижение количества Тs в тимусе и селезенке и увеличение соотношения Th/Ts в тимусе, что отражало благоприятное влияние данной диеты на течение аутоиммунного процесса.

В работе [21] проведено исследование с тщательным соблюдением рациона кормления крыс-производителей и потомства и сроков перевода отъемышей на опытные рационы. Установлено, что введение БКМ в питание крысят-отъемышей повышало частоту развития диабета в 2 раза. Добавление БКМ в рацион после 25-го дня жизни крысят не влияло на развитие у них диабета. Авторы делают заключение, что: 1) продукты протеолиза БКМ могут проходить гастроэнтерологиче-

Уровень антител к БСА у крыс при экспериментальном диабете [35]

Линия крыс	IgA-антитела к БСА, мг/мл
Крысы WF	2,4 ± 2,2
Крысы ВВ с неразвившимся ИЗСД	3,1 ± 2,0
Крысы ВВ с развившимся ИЗСД:	
< 60 дней	7,4 ± 2,2
> 90 дней	15,1 ± 2,3

ский барьер и действовать как специфические антигены, индуцируя иммунный процесс, приводящий к деструкции β-клеток у предрасположенных к диабету индивидуумов; 2) период новорожденности является критическим периодом, когда прохождение антигенов облегчено; 3) найдены значительные половые различия в риске развития диабета под влиянием диеты (у самцов частота развития достигала 90%).

Мыши NOD могут быть также защищены от развития ИЗСД с помощью диеты. В работе [24] исследовано влияние 7 диет на основе гипоаллергенного продукта прегестимила ("Mead Johnson", США) и стандартного рациона для мышей (контроль), содержащего растительные и животные белки, в том числе мясо (говядину). Получены следующие результаты: в контрольной группе "выход в диабет" составил 27%, а в группе, получавшей прегестимил, — 2,1%. Результаты данного исследования показали, что наилучшую защиту от возникновения диабета у мышей NOD оказывал продукт, полученный на основе гидролизованного казеина, а стандартный рацион, содержащий мясо и другие пищевые компоненты, вызывал наибольшую частоту заболевания и самую тяжелую форму инсулита. Диета с добавкой казеина существенно увеличивала частоту возникновения ИЗСД по сравнению с прегестимилом. Последний факт не согласуется с результатами работ [15, 40], полученными на крысах ВВ и мышах NOD, и, возможно, связан с загрязнением использованного в работе препарата казеина белками молочной сыворотки. Факт 100% защиты от развития диабета с помощью прегестимила подтвержден и в работе [15]. В исследовании [36] на 90 крысах линии ВВ с ИЗСД, развившимся на 60–210-й день жизни животных, с помощью иммунофлюоресцентного метода и ELISA показано наличие циркулирующих IgG-антител к БСА. Их уровень был в несколько раз выше у крыс ВВ по сравнению с крысами WF, не имеющими генетической предрасположенности к ИЗСД. Результаты этого исследования представлены в таблице.

Кроме повышенного уровня антител к БСА, у крыс ВВ при развитии диабета установлено увеличение содержания антител к β-ЛГ [41].

Клинические данные о роли БКМ в развитии ИЗСД

В работах [20, 42] обнаружен повышенный уровень антител к БКМ, в частности к β-ЛГ, в крови у детей с впервые диагностированным ИЗСД. В работе [33], проведенной совместно канадскими и финскими учеными, подробно описаны результаты популяционного исследования, включавшего определение уровня антител к БКМ у 142 финских детей в возрасте 8–12 лет с впер-

¹ В анализируемых работах сроки перевода на дефинитивное питание различаются и колеблются от 2 до 5 нед [15, 21] либо обозначаются "at weaning".

вые диагностированным ИЗСД, у 79 здоровых детей того же возраста и пола и у 300 здоровых взрослых доноров из Торонто. Пробы крови у пациентов брали до получения ими первой инъекции инсулина, через 3—4 мес и 1—2 года.

Уровень IgG-, IgA- и IgM-антител к БСА, а также IgG-антител к β -ЛГ и казеину определяли иммунофлюоресцентным методом.

Установлен достоверно значительно более высокий уровень IgG- и IgA-антител к БСА у детей с впервые выявленным диабетом. Так, у них уровень IgG-антител к БСА составил $8,5 \pm 0,2$ kfu/мл, в то время как у детей контрольной группы — $1,3 \pm 0,1$ kfu/мл ($p < 0,001$). Содержание IgG-антител к β -ЛГ и казеину практически не различалось в контрольной и опытной группах.

Интересно, что после диагностирования диабета уровень IgG-антител к БСА в крови постепенно снижался. Так, у 44 отобранных слепым методом пациентов к моменту постановки диагноза ИЗСД, через 3—4 мес и 1—2 года он составил соответственно $6,3 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,1$ kfu/мл ($p < 0,001$). У здоровых детей ($n = 79$) уровень IgG-антител составил $1,3 \pm 0,1$ kfu/мл у взрослых доноров ($n = 300$) — $1,3 \pm 0,02$ kfu/мл.

Таким образом, приведенные данные подтверждают важное значение БКМ в развитии ИЗСД у детей.

Исследование возможных механизмов повреждения β -клеток поджелудочной железы при ИЗСД с помощью БКМ, поступивших в организм новорожденных

Изучению триггерной роли БКМ в развитии аутоиммунного повреждения β -клеток поджелудочной железы посвящен ряд исследований [8, 33, 36, 37]. Экспериментальные исследования показали, что за это может быть ответствен БСА коровьего молока и что участок БСА, состоящий из 17 аминокислот (соответствующий области БСА от 152-й до 168-й позиции и названный ABBOS-пептидом [33]), может быть реактивным эпитопом. Так, в работе [36] экстракты из β -клеток, полученных из крысиной инсулиномы, и β -клеток крыс ВВ исследовали в реакции иммуноблоттинга с антисывороткой к БСА и антисывороткой к β -ЛГ. Кросс-реакция установлена только с БСА-антисывороткой. Количество иммунопреципитирующего белка увеличивалось после обработки β -клеток γ -интерфероном. В другом эксперименте [33] обогащенную фракцию белков клеточных мембран из разных тканей крыс, в том числе β -клеток, разделяли методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и проявляли в реакции иммуноблоттинга с крысиной антисывороткой к ABBOS-пептиду. Крыс, от которых были получены ткани, предварительно перфузировали γ -интерфероном. Установлено, что антисыворотка прореагировала только с белком с мол. массой 69 кД (белок р69 из β -клеток).

В этой же работе были определены антитела к БСА у детей с впервые диагностированным ИЗСД, о чем подробно описано в предыдущем разделе. Установлено, что у всех больных детей имелись повышенные титры антител к БСА, а также доказана их специфичность к ABBOS-пептиду. Для этого сыворотки от 44 детей, больных

диабетом, с различным уровнем антител к БСА инкубировали с ABBOS-пептидом, после чего вновь определяли концентрацию антител к БСА, которая существенно снижалась (в случае с IgG-антителами к БСА на 2/3). Специфичность реакции была проверена с аналогичным пептидом ABBOS, выделенным из сывороточного альбумина крысы.

Сопоставление описанных выше клинических и экспериментальных данных позволяет объяснить снижение концентрации антител к БСА и ABBOS-пептиду по мере развития заболевания [33]. Происходящая при этом деструкция β -клеток, иногда практически полная [28], ведет к исчезновению участка р69 на их поверхности и, следовательно, к исчезновению антигенного стимула, поддерживающего выработку антител (аутоантител) у больных диабетом. Эти изменения в титрах антител к БСА не имеют отношения к пищевой антигенной стимуляции, так как потребление молока в группах больных диабетом детей не было снижено.

Авторы предполагают, что запущенный в раннем детстве иммунный ответ к ABBOS-пептиду в молекуле БСА поддерживается в организме ребенка эндогенным стимулом (которым, вероятно, является белок р69 на поверхности β -клеток) до тех пор, пока деструкция β -клеток не становится полной. Наличие антител к БСА в крови детей с ИЗСД, как установлено в работе [33], не было связано с наличием или отсутствием аутоантител к β -клеткам и инсулину.

В работах [8, 33, 36] высказана следующая гипотеза: ABBOS-пептид иммуногенен только для индивидуумов с диабетассоциированным гаплотипом DR/DQ HLA II класса, способным связывать и представлять этот антиген. Поскольку ABBOS-пептид и белок р69 имеют общий эпитоп, р69 может усиливать и поддерживать иммунологическую память по отношению к ABBOS-пептиду даже после созревания кишечника, когда пептиды — продукты расщепления БСА — перестают проникать в организм ребенка. Белок р69, поддерживая иммунный ответ, вызывает деструкцию β -клеток. Инфекция, генерирующая системное освождение γ -интерферона, который в свою очередь индуцирует экспрессию белка р69 на поверхности β -клеток, время от времени подвергает эти клетки иммунной атаке. Длительный период, предшествующий клиническим проявлениям диабета, может быть объяснен временной природой эпизодов экспрессии белка р69 на β -клетках [13, 28]. В то же время эта индукция γ -интерфероном, генерируемая различными этиологически не связанными инфекциями, постепенно приводит к развитию диабета.

Известно, что антигены II класса HLA могут быть экспрессированы только на поверхности макрофагов, В-лимфоцитов либо некоторых других антигенпредставляющих клеток [12], которые связывают и представляют фрагменты чужеродных белков Т-клеткам. Этот этап является одним из первых этапов аутоиммунного процесса. Т-клетки играют важную роль в повреждении β -клеток. Деструкция β -клеток у здоровых мышей NOD может быть вызвана переносом Т-клеток от мышей NOD, больных диабетом [44]. Предполагают, что связывание и представление

белка р69 как чужеродного происходят с помощью DR/DQ-белков II класса HLA собственно β -клетками [12, 36, 44].

Недавно установлены некоторые молекулярные механизмы критической роли молекулы DQ II класса HLA [8, 44]. Анализ различий субъединиц DQ и DR здоровых лиц и больных ИЗСД показал различие в 57-й позиции β -субъединицы DQ. Так, у здоровых людей в этом положении присутствует аспарагиновая кислота, в то время как у больных ИЗСД — другие аминокислоты (аланин, валин либо серин) в зависимости от аллотипов больных ИЗСД [45, 46]. Доказано также, что участок БСА со 157-й по 175-ю позицию в его аминокислотной последовательности имеет отчетливую гомологию с β -цепью белка DQ II класса HLA: участок БСА, соответствующий позиции 57 β -цепи DQ, имеет аминокислоту аланин.

Предполагается, что индивидуумы с высокой гомологией DR и DQ к БСА, включающей замену аспарагиновой аминокислоты в 57-й позиции, в большей степени вовлекаются в аутоиммунный ответ, запущенный БСА [36].

В настоящее время, кроме белка р69, при помощи моноклональных антител охарактеризован ряд антигенов островковых клеток с мол. массой 135—145, 90—100 и 58—64 кД [1]. Установлено, что семейство антигенов с мол. массой 64—69 кД, т. е. близких по молекулярной массе рассматриваемому белку р69, обладает глутаматдекарбоксилазной активностью и обнаруживается с высокой частотой у больных с впервые выявленным диабетом [5]. Остается неясным вопрос, каким образом нарушается иммунологическая толерантность и развивается ответ к собственным антигенам клеток. Возможно, этот процесс инициируется под действием тех или иных эндогенных или экзогенных факторов [1]. Данные, представленные в статье, свидетельствуют о триггерной роли пищевого фактора (БСА) в аутоиммунной деструкции β -клеток в результате молекулярной мимикрии одного из антигенов-мишеней.

Заключение

Роль пищевого фактора в развитии ИЗСД у детей, по-видимому, не вызывает сомнения [8]. При этом вышеприведенные экспериментальные и клинические исследования указывают на важное значение раннего поступления в организм БКМ как фактора риска развития ИЗСД. Исследование механизмов развития ИЗСД I типа под влиянием БКМ подтверждает триггерную роль БСА в этиопатогенезе этого заболевания.

Весьма вероятно, что у генетически предрасположенных индивидуумов именно БКМ как фактор внешней среды является инициатором аутоиммунного процесса, который может быть ускорен или усилен другими факторами, например вирусами, через выработку γ -интерферона либо высоким уровнем потребления сахаров и белка, которые повышают нагрузку на β -клетки, либо повышенным потреблением энергии в раннем периоде развития, ведущим к акселерации и соответственно к повышенной нагрузке на инсулярный аппарат [49]. Можно согласиться с д-ром G. Dahlquist, что каждый негенетический фактор должен быть определен и описан как этиологиче-

ский фактор риска и исследован в популяции на основании эпидемиологических данных [6].

Вместе с тем на основании анализа литературы, с нашей точки зрения, представляется очевидным, что организм генетически предрасположенного к ИЗСД новорожденного, находящегося на искусственном или смешанном вскармливании, нуждается в защите от поступления пищевых белковых антигенов, в частности БСА и β -ЛГ, во внутреннюю среду организма. В связи с этим, по-видимому, целесообразно использовать в питании новорожденных, относящихся к группе риска развития ИЗСД, специализированных продуктов на основе гидролизатов казеина или других белков, лишенных антигенных свойств, подобных гипоаллергенным продуктам. Следует отметить, что данных о применении таких продуктов для профилактики диабета у детей в доступной литературе мы не нашли. Безусловно, для решения этого вопроса требуется проведение предварительных исследований.

Кроме того, данные клинических исследований о повышенном уровне антител к БСА и β -ЛГ в крови у детей с впервые диагностированным ИЗСД позволяют, на наш взгляд, считать этот тест (определение титра антител к БКМ) у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска развития ИЗСД, важным для ранней диагностики этого заболевания. Учитывая вероятность поступления антигенов БКМ в организм ребенка с молоком матери, возможно использование в качестве прогностического теста определения содержания антигенов БКМ, в первую очередь БСА, в грудном молоке матерей, дети которых относятся к вышеуказанной группе риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобина Е. Н., Дедов И. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 51—58.
2. Касаткина Е. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
3. Куваева И. Б., Ладодо К. С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М., 1991.
4. Мазо В. К., Ширина Л. И., Морозов И. А. // Успехи физиол. наук. — 1989. — Т. 20, № 3. — С. 65—85.
5. Трофименко В. Ф., Злобина Е. Н., Лебедева Н. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 2. — С. 18—21.
6. Фатеева Е. М., Гмошинский И. В., Гмошинская М. В. // Вопр. питания. — 1989. — № 5. — С. 10—16.
7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: Пер. с англ. — Т. 1. — М., 1989.
8. Akerblom H. K., Knip M. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23, N 4. — P. 416—417.
9. Blom L., Dahlquist G., Sandstrom A., Wall S. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 7—13.
10. Blom L., Persson L.-Å., Dahlquist G. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — P. 528—533.
11. Borch-Johnsen K., Mandrup-Poulsen I., Zaehau-Christiansen B. et al. // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 1085—1086.
12. Barrell R. P. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. — Amsterdam, 1989. — P. 97—100.
13. Campbell I. L., Harrison L. C. // Ibid. — P. 101—104.
14. Chiumello G., Boggetti E., Meschi F. // Ann. Nestle. — 1991. — Vol. 49, N 2. — P. 59—71.
15. Coleman D. L., Kuzawa J. E., Leiter E. H. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 432—436.
16. Dahl-Jørgensen K., Joner G., Hanssen K. F. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 11. — P. 1081—1083.
17. Dahlquist G., Blom L., Holmgren G. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 802—808.
18. Dahlquist G., Blom L. G., Persson L.-Å. et al. // Brit. med. J. — 1990. — Vol. 300. — P. 1302—1306.

19. Dahlquist G., Blom L., Lönnberg G. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 757–762.
20. Dahlquist G., Savilahti E., Landin-Olsson M. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — P. 851–857.
21. Daneman D., Fishman L., Clapson C., Martin J. M. // Diabet. Res. — 1987. — Vol. 5. — P. 93–97.
22. Dörner G., Thoeke H., Mohnike A., Schneider H. // Exp. clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 85. — P. 1–66.
23. Elliott R. B., Martin J. M. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26. — P. 297–299.
24. Elliott R. B., Reddy S. N., Bibby N. J., Kida K. // Ibid. — 1988. — Vol. 31. — P. 62–64.
25. Elliott R. B., Pilcher C., Edgar B. W. // Diabet. in the Young Bull. — 1989. — Vol. 20. — P. 16.
26. Gerald J., Fuks A., Colle E. et al. // J. exp. Med. — 1984. — Vol. 159. — P. 463–478.
27. Gerrard J. W., Shenassa M. // Ann. Allergy. — 1983. — Vol. 51. — P. 300–302.
28. Gorsuch A. N., Lister J., Dean B. M. et al. // Lancet. — 1981. — Vol. 2. — P. 1363–1365.
29. Grecu E. // Metabolism. — 1983. — Vol. 32. — P. 83–86.
30. Hanenberg H., Kolb-Bachofen V. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 126–134.
31. Jarett E. E. // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 797–799.
32. Jonston C. S. // FASEB J. — 1995. — Vol. 9, N 4. — P. II. — Abst. 4409.
33. Karjalainen J., Martin J. M., Knip M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, N 5. — P. 302–307.
34. Like A. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. — Amsterdam, 1989. — P. 105–110.
35. Makino S., Maraoka Y., Harada V. et al. // Ibid. — P. 747–750.
36. Martin J. M., Trink B., Daneman D. et al. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23, N 4. — P. 447–461.
37. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Mølvig J. et al. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11, Suppl. — P. 16–23.
38. Pyke D. A. // Diabetologia. — 1979. — Vol. 17. — P. 333–343.
39. Report of the American Institute of Nutrition and Hoc Committee on Standards for Nutritional Studies // J. Nutr. — 1988. — Vol. 107, N 7. — P. 1340–1348.
40. Scott F. W., Mongeau R., Kardish M. et al. // Diabetes. — 1985. — Vol. 34. — P. 1059–1062.
41. Scott F., Cloutier H. E., Souligny J. et al. // International Diabetes Federation Congress, 13-th: Proceedings / Eds R. Larkins, P. Zimmet, D. Chisholm. — Amsterdam, 1989. — P. 763–767.
42. Scott F. W. // Amer. J. clin. Nutr. — 1990. — Vol. 51. — P. 489–491.
43. Stern M., Harmatz P. R., Kleinman R. E., Walker W. A. // Pediatr. Res. — 1985. — Vol. 19, N 3. — P. 320–324.
44. Thorsly E., Rønningen K. // Ann. Med. — 1992. — Vol. 24, N 6. — P. 523–531.
45. Todd J. A., Bell J. I., McDevitt H. O. // Nature. — 1987. — Vol. 329. — P. 599–604.
46. Todd J. A., Acha-Orbea H., Bell J. I. et al. // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 1003–1009.
47. Virtanen S. M., Räsänen L., Aro A. et al. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 5. — P. 415–417.
48. Won J. J. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23, N 4. — P. 437–445.
49. Yale J. F., Marliss E. B. // Clin. exp. Immunol. — 1984. — Vol. 57. — P. 1–11.
50. Yudkin J. // Lancet. — 1972. — Vol. 2. — P. 1424.

Поступила 07.07.95

© Л. Е. БОБЫРЕВА, 1996

УДК 616.13/.14-02:616.379-008.64]-008.9-074

Л. Е. Бобырева

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ, АНТИОКСИДАНТЫ И ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АНГИОПАТИИ

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Ведущей патологией в эндокринологии является сахарный диабет, для которого характерна большая частота инвалидности и высокая смертность населения. По данным А. Г. Мазовецкого [35], к 2000 г. по сравнению с 1985 г. ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом в 2,9 раза. Частота поражения сосудов при сахарном диабете составляет 68–91,3% [18, 45]. Результаты D. Greene [60] свидетельствуют, что поражение периферических сосудов у данной группы больных наблюдается в 30 раз чаще, чем у лиц аналогичного возраста без сахарного диабета.

Свободнорадикальная патология

Исследования последних лет отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о важной роли неферментативного свободнорадикального окисления (СРО) липидов в патогенезе многих хронических заболеваний современного человека. Перед анализом роли свободнорадикальных механизмов в патогенезе сахарного диабета и диабетических ангиопатий необходимо кратко познакомиться с общими представлениями о сущности СРО липидов и систем его ингибирования.

В связи с спиновыми свойствами триплетного кислорода при взаимодействии его с парой электронов донора высока вероятность образования свободных радикалов. Одноэлектронная форма восстановленного кислорода может быть прото-

нированной — $\text{HO}_2^{\cdot}$ (гидропероксильный радикал) и анионной — $\text{O}_2^{\cdot -}$ (супероксидный радикал) [7]. Некоторые ферменты (ксантиноксидаза, липоксигеназа, циклооксигеназа и др.) могут служить источниками супероксидного радикала [56]. Кроме индукции СРО, $\text{O}_2^{\cdot -}$ способен вступать в реакции дисмутации с образованием перекиси водорода, которая может также инициировать СРО. Взаимодействие $\text{O}_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 приводит к появлению самого активного внутриклеточного инициатора СРО — радикала гидроксила $\cdot\text{OH}$. Одноэлектронные переносы могут происходить в ферментативных и неферментативных биохимических процессах. Ферментативные реакции характеризуются строгой структурно-пространственной организацией в клеточных органеллах, а также постоянной регуляцией разного уровня; возможно как ингибирование, так и активирование этих процессов [15]. Неферментативные реакции контролируются системой антиоксидантной защиты (САЗ), причем только путем ингибирования [9, 15].

Избыточное усиление неферментативного СРО в тканях животного организма приводит к характерным изменениям — синдрому перекисидации, включающему повреждение мембран, инактивацию или трансформацию ферментов, нарушения процессов деления и дифференцировки клеток и накопление инертных биополимеров ти-

па липофусцина [15]. Периодически повторяющийся синдром пероксидации является патогенетическим фактором при ряде заболеваний, что послужило основанием для выделения их в группу свободнорадикальной патологии [7, 15]. Учитывая возможность участия общих (свободнорадикальных) механизмов в генезе разных по локализации и характеру проявлений патологических процессов, необходимо четко и однозначно выделить критерии определения свободнорадикальной патологии. Ими могут быть: участие СРО в начальных стадиях патогенеза заболевания, моделирование патологии индукцией СРО в соответствующем органе, выявление протекторных свойств антиоксидантов (АО).

Выделяют следующие основные причины, обуславливающие активацию СРО в тканях: снижение поступления в организм экзогенных АО алиментарным путем (токоферол, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды и др.); стресс разного происхождения; поступление в организм прооксидантов (пестициды, лекарства-окислители, фотохимические продукты смога и др.); избыточное поступление жиров и углеводов при недостаточном их расходовании; гипокинезия с ее низким уровнем биологического окисления; физические факторы (радиоактивный фон, УФ-облучение, электромагнитное поле); снижение активности антиоксидантных ферментов (возрастное, врожденное) [7, 15].

Система антиоксидантной защиты сосудистой стенки

Торможение процессов аутоокисления в клетке осуществляется САЗ. Эта система включает АО, ингибирующие СРО на инициальной стадии образования свободных радикалов (токоферол, полифенолы) или активных форм кислорода — супероксиддисмутаза (СОД) в мембранах. При этом образующиеся в ходе восстановления частицы с неспаренным электроном, радикалы токоферола или полифенолов регенерируются аскорбиновой кислотой, содержащейся в гидрофильном слое мембраны. Окисленные формы аскорбата в свою очередь восстанавливаются тиоловыми АО, получающими атомы водорода от НАДФ и НАД. Таким образом, радикальное ингибирование осуществляется цепью глутатион → аскорбат → токоферол (полифенол), транспортирующей электроны (в составе атомов водорода) от пиридиннуклеотидов к свободным радикалам. Это гарантирует стационарный, крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке. Наряду с цепью АО в системе ингибирования СРО в живой клетке участвуют ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные превращения глутатиона и аскорбата — глутатионзависимые редуктаза и дегидрогеназа, а также расщепляющие перекиси — каталаза и пероксидазы. Следует отметить, что эффективность функционирования двух механизмов защиты — цепи биоантиоксидантов и группы антиперекисных ферментов — зависит от фонда атомов водорода ($\text{НАД} \cdot \text{H}$ и $\text{НАДФ} \cdot \text{H}$). Этот фонд пополняется в процессах биологического ферментативного окисления — дегидрирования энергетических субстратов. Срыв антиоксидантной защиты харак-

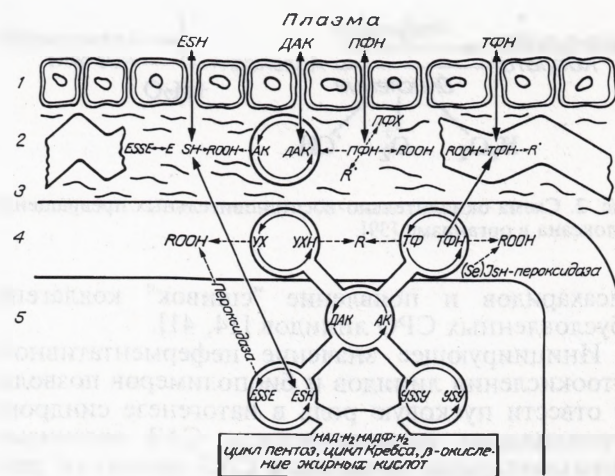


Рис. 1. САЗ сосудистой стенки.

1 — эндотелий; 2 — эластическое волокно; 3 — соединительнотканная оболочка сосудов; 4 — мембрана миоцита; 5 — цитозоль; ТФ и ТФН — восстановленный и окисленный токоферол; УХ и УХН — восстановленный и окисленный убинол; АК и ДАК — восстановленный и окисленный аскорбат; ПФН и ПФХ — восстановленный и окисленный полифенол; ESH и ESSE — восстановленный и окисленный эрготионин.

теризуется развитием свободнорадикальных повреждений органов и тканей. Поливалентность проявлений свободнорадикальной патологии в разных органах и тканях, разная чувствительность структур клетки к воздействию продуктов СРО свидетельствуют о неодинаковой обеспеченности органов и тканей биоантиоксидантами, по-видимому, их САЗ имеют существенные отличия, т. е. они специфичны для каждого органа или ткани.

Сосудистая стенка (ангиопатии — наиболее частое осложнение сахарного диабета) представляет наиболее уязвимый объект индуцирования СРО липидов, что обусловлено высоким уровнем кислорода в крови и низкой его утилизацией. Существование обширных, метаболически инертных гидрофобных (эластические волокна, мембраны миоцитов и т. п.) и гидрофильных (мукополисахаридный матрикс) областей в сосудистой стенке требует надежных механизмов торможения реакций СРО как в гидрофильных, так и в гидрофобных фазах неклеточного вещества. Наши предыдущие исследования [9] показали, что в сосудистой стенке относительно высок уровень СРО — выше, чем в плазме и миокарде. Результаты исследования компонентов САЗ в стенке сосудов показали наличие большинства антирадикальных ингибиторов и систем их регенерации. В стенке сосудов достаточно высока активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы. Анализ полученных результатов и данных литературы позволяет следующим образом представить структуру САЗ сосудистой стенки (рис. 1). Наличие антирадикального звена и системы антиоксидантных ферментов способствует эффективному торможению процессов СРО лишь в условиях достаточного поступления экзогенных алиментарных АО. При токофероловой и полиантиоксидантной недостаточности в первую очередь поражаются неклеточные структуры сосудистой стенки, наблюдаются деструкция и фрагментация эластических волокон, свободнорадикальная деполимеризация мукопо-

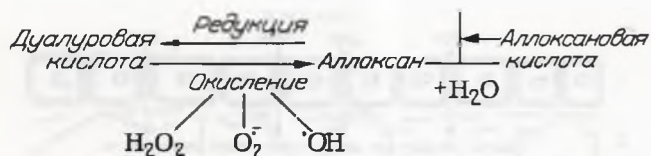


Рис. 2. Схема окислительно-восстановительных превращений аллоксана в организме [39].

лисахаридов и появление "сшивок" коллагена, обусловленных СРО липидов [14, 41].

Иницирующее значение неферментативного аутоокисления липидов и биополимеров позволяет отвести пусковую роль в патогенезе синдрома пероксидации недостаточности САЗ организма. Функциональная активность САЗ зависит от ряда факторов. К их числу относятся: 1) уровень ферментативного катаболизма (дегидрирования) — продукции фонда НАД·Н + НАДФ·Н; 2) степень расходования фонда НАД·Н и НАДФ·Н в биосинтетических процессах; 3) уровень реакций ферментативного митохондриального окисления; 4) поступление незаменимых компонентов САЗ — токоферола, аскорбата, биофлавоноидов, селена и др. С другой стороны, активность САЗ зависит от выраженности воздействий индуцирующих СРО липидов, при их чрезмерной активности происходят срыв ингибирования и повышение продукции свободных радикалов и перекисей.

Состояние аутоокисления при экспериментальном сахарном диабете и у больных с диабетическими ангиопатиями

Свободнорадикальная теория патогенеза атеросклероза позволяет предположить единство перекисных механизмов в развитии диабетических ангиопатий и атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Усиление СРО липидов установлено у животных с экспериментальными моделями сахарного диабета [10, 14, 33, 34, 51]. По данным Л. К. Корязовой и А. К. Гулевского [28], избыточное образование свободных радикалов, накопление первичных и вторичных продуктов СРО нарушает гидрофобные связи макромолекул сосудистой стенки, а также островков Лангерганса, при этом наблюдаются разобщение окислительного фосфорилирования, лизализация лизосом, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза проинсулина и гибели β-клеток. Эти результаты подтверждают и ультрамикроскопические исследования поджелудочной железы [32]. Работы лаборатории К. Г. Карагезяна [23, 24] свидетельствуют о резкой деструкции мембран при аллоксановом диабете за счет нарушения мембранных липидов. Ряд авторов [55, 66] указывают на усиление СРО липидов и нарушение энзимного звена САЗ при аллоксановом диабете.

Многие исследователи механизм токсического воздействия аллоксана связывают с его повреждающим действием через образование свободных радикалов (рис. 2). Экспериментально доказано, что способность аллоксана к окислительно-восстановительным превращениям связана с потреблением восстановительных эквивалентов и молекулярного кислорода [51, 64]. В результате этих превращений накопившийся вследствие аффини-

тета в β-клетках аллоксан генерирует O_2^- , $\cdot OH$, H_2O_2 . Это приводит к повышению расхода восстановительных эквивалентов и их истощению. С другой стороны, образовавшиеся свободные радикалы и перекись инициируют развитие СРО с последующим повреждением структур сосудистой стенки и β-клеток. Следует отметить, что β-клетки обладают весьма слабой антиокислительной активностью, что было показано с помощью редокс-статметрии [39, 40].

При экспериментальном сахарном диабете выявлено резкое усиление индуцированной хемилюминесценции эритроцитов на фоне снижения устойчивости эритроцитарных мембран к перекисному гемолизу. При инфракрасной спектроскопии обнаружены нарушения структуры белковых молекул, степени белоклипидных взаимодействий. ЭПР-спектроскопия выявила сигнал в виде узкой синглетной линии, концентрация парамагнитных центров в 1,5 раза превышала показатели контрольной группы [6]. Авторы рассматривают повышение активности свободнорадикальных процессов как фактор, индуцирующий повреждение не только липидных молекул, но и белков. Результаты наших исследований свидетельствуют о повышении интенсивности сигнала ЭПР от свободных радикалов поджелудочной железы у крыс с аллоксановым диабетом. Введение аллоксана крысам, помимо гипергликемии, привело к развитию умеренной гиперлипидемии, в генезе которой, кроме нарушений гликолиза, существенна роль СРО липидов. Перекиси липидов, уровень которых у крыс с аллоксановым диабетом повышен, способны ингибировать активность ключевого фермента катаболизма холестерина — 7-α-гидроксилазы, что в конечном итоге приводит к развитию гиперлипидемии [31].

Анализ механизмов диабетогенного действия аллоксана в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности позволяет заключить, что снижение обеспеченности организма алиментарными АО усиливает диабетогенный эффект [9]. Сопоставление интенсивности сигнала ЭПР от свободных радикалов поджелудочной железы у крыс с аллоксановым диабетом и животных, предварительно содержавшихся в условиях сниженного поступления алиментарных АО, показывает его достоверное нарастание [9]. Содержание продуктов СРО липидов в сосудистой стенке животных с аллоксановым диабетом достоверно превышало величины интактных животных. Эти результаты дают основание считать, что выявленные структурные изменения в сосудах обусловлены воздействием избыточного СРО липидов и биополимеров. Аналогичные гуморальные и локальные изменения выявлены и при стрептозотоциновом диабете [52, 78]. Механизм развития стрептозотоцинового диабета Н. Yamamoto и Н. Okamoto [78] связывают со способностью его снижать концентрацию НАД в островках Лангерганса за счет повышения активности поли-(АТФ-рибозо)-синтетазы, известной как эффект Корзона [77]. Возможный механизм воздействия интермедиантов СРО на структуры сосудистой стенки при диабетических ангиопатиях можно представить следующим образом: активные формы кислорода (супероксиданионрадикал, синглетный кислород) и пе-

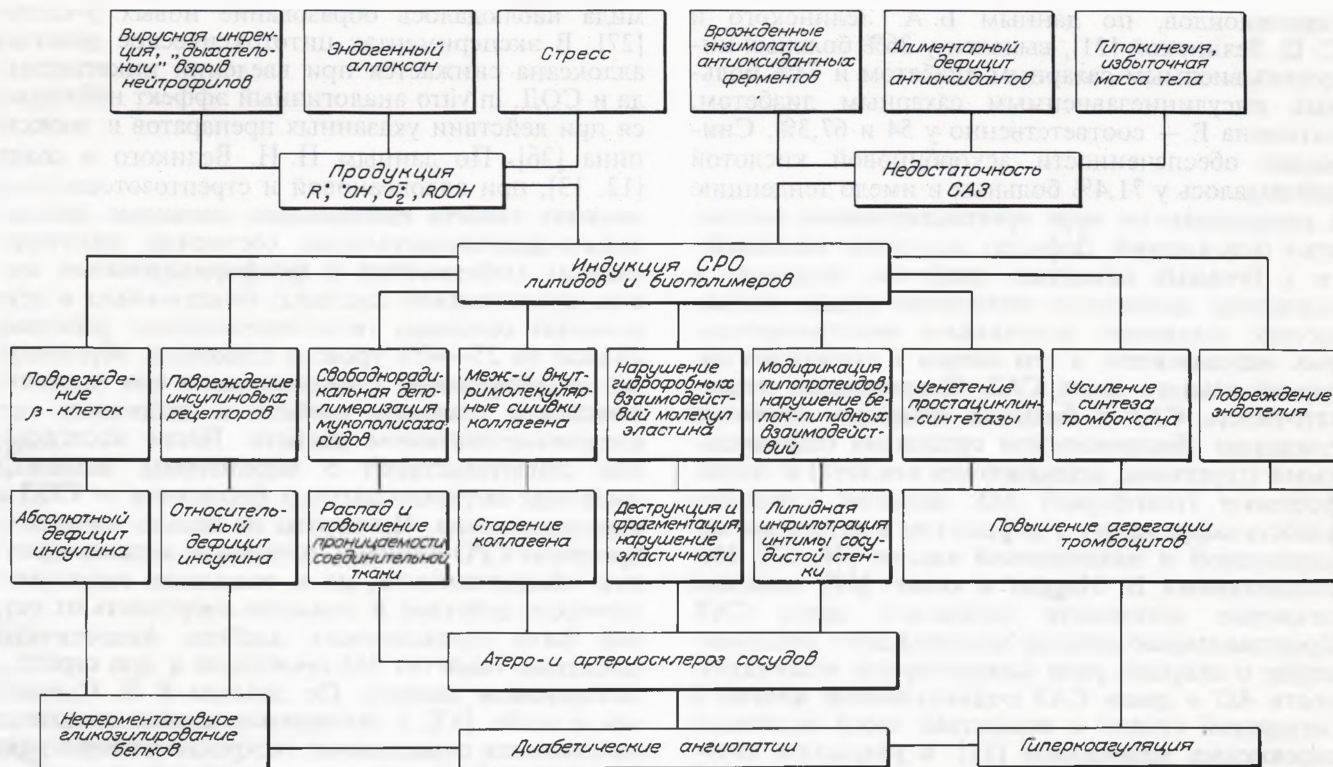


Рис. 3. Перекисные механизмы патогенеза диабетических ангиопатий.

рекисы, образующиеся при метаболизме аллоксана, а также индуцируемые дефицитом экзогенных АО, воздействуют на эндотелий сосудов, вызывая его десквамацию. В образующиеся дефекты проникают компоненты плазмы, в том числе атерогенные фракции липопротеидов. Одновременно свободные радикалы атакуют эластические и коллагеновые волокна сосудистой стенки, вызывая образование поперечных "сшивок", деструкцию и фрагментацию. Вследствие воздействия протеаз и лизосомальных ферментов возникают отек (преимущественно в мелких сосудах) и утолщение базальной мембраны в магистральных сосудах (артерии). Все это приводит к развитию очагов деструкции, инфильтрации липидами, иногда кальцинозу. Усиление СРО липидов способствует развитию гиперкоагуляции и микроциркуляторным расстройствам (рис. 3).

Представленные механизмы развития диабетических ангиопатий подтверждены данными отечественной и мировой литературы. По данным R. Gryglewski [61], повреждение эндотелия в основном обусловлено воздействием O_2^- . Дефицит АО, наблюдаемый у больных сахарным диабетом [36], ингибирует освобождение простаглицлина и усиливает образование фактора активации тромбоцитов эндотелиальными клетками [20, 63]. К. Токого [75] приводит данные о торможении образования простаглицлина под действием перекисей. В то же время у больных сахарным диабетом резко усиливается экскреция метаболитов тромбоксана [54], введение токоферола способствует нормализации процесса [59]. Показано участие перекисей липидов в повреждении эндотелиальных клеток [65]. По мнению К. Arfors [50], полиморфные лейкоциты за счет генерации супероксиданионрадика-

ла способствуют повреждению эндотелия. В модельных экспериментах показана возможность свободнорадикальной деструкции эластических волокон [8]. При диабетических ангиопатиях продемонстрировано накопление так называемых "желтых пигментов" [69]. Деструкция коллагена может происходить под действием активных форм кислорода, впоследствии этот механизм может индуцировать деградацию коллагена за счет действия протеаз и лизосомальных ферментов [70, 71]. Анализируя полученные результаты, V. Monnier и соавт. [71] прямо указывают на участие неферментативных процессов в возникновении "сшивок" коллагена и появлении его окисленных "потемневших" форм при диабете.

Клинические наблюдения подтвердили усиление СРО липидов у больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом [4, 10, 11, 17, 18, 22, 67]. Усиление СРО липидов показано также у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом [25]. Индукция аутоокисления при сахарном диабете с сосудистыми осложнениями может быть обусловлена несколькими причинами. По данным Н. Осі и соавт. [72], нарушение функционирования антиоксидантной ферментативной защиты у больных сахарным диабетом может играть существенную роль в его патогенезе. Показано резкое увеличение уровня продуктов аутоокисления у больных сахарным диабетом, коррелирующее с тяжестью сосудистых осложнений [19]. Многие авторы выявили усиление СРО липидов уже в начальных стадиях заболевания, происходящее на фоне компенсаторного повышения ферментативного звена САЗ [16, 73]. У больных сахарным диабетом выявлено снижение обеспеченности витаминами антиоксидантного действия [46]. Дефицит ретинола и

каротиноидов, по данным Б. А. Зелинского и С. Ц. Зелинской [21], выявлен у 36% больных инсулинзависимым сахарным диабетом и 74% больных инсулиннезависимым сахарным диабетом, витамина Е — соответственно у 54 и 67,3%. Снижение обеспеченности аскорбиновой кислотой наблюдалось у 71,4% больных и имело тенденцию к увеличению по мере прогрессирования сосудистых осложнений. Дефицит инсулина, имеющийся у больных сахарным диабетом, приводит к снижению активности пентозного цикла, являющегося основным источником восстановительных эквивалентов, и тем самым к снижению антирадикального звена САЗ. Подтверждает недостаточность САЗ у больных сахарным диабетом снижение обеспеченности организма гидрофильными (глутатион, аскорбиновая кислота) и гидрофобными (токоферол) АО; развитие сахарного диабета коррелирует с дефицитом в организме аскорбиновой и никотиновой кислот [49, 57]. Исследованиями В. Hagglof и соавт. [62] показано снижение активности энзимного звена САЗ. Представленные данные подтверждают предположение о ведущей роли алиментарной недостаточности АО в срыве САЗ поджелудочной железы и сосудистой стенки и вследствие этого активации перекисных механизмов [11], в результате которых повреждаются клетки островкового аппарата поджелудочной железы, снижая продукцию инсулина (возможный механизм трансформации II типа сахарного диабета в I тип).

М. Ф. Тымочко и соавт. [47] считают, что повышение уровня триглицеридов у больных сахарным диабетом и изменение липидного состава мембран способствует нарушению метаболизма, снижению антиоксидантной функции, усилению СРО, что в конечном итоге приводит к повреждению мембранных структур при сахарном диабете.

Существенный интерес представляют исследования В. Г. Баранова [5] и S. Cooperstein [53], которые указывают на возможность присутствия в крови человека эндогенного аллоксана, который за счет генерации супероксиданионрадикала способен повреждать β -клетки поджелудочной железы.

Представленные результаты литературных и собственных данных, на наш взгляд, убедительно подтверждают участие процессов СРО липидов и биополимеров в патогенезе экспериментального диабета и диабетических ангиопатий в клинике.

Антиоксиданты в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений

Использование препаратов антиоксидантного действия при экспериментальных моделях сахарного диабета, по данным большинства авторов, оказывает выраженное протекторное действие в отношении гуморальных и локальных проявлений патологии. По данным М. И. Агаджанова и соавт. [1], витамин Е тормозит СРО липидов, стабилизирует мембраны эритроцитов, оказывает гипогликемическое действие и снижает гликозилирование белков при аллоксановом диабете. Введение животным с аллоксановым диабетом витамина Е и никотинамида снижало дозу экзогенного инсулина и вызывало стойкую ремиссию заболевания; при длительном использовании никотина-

мида наблюдалось образование новых β -клеток [27]. В экспериментах цитотоксическое действие аллоксана снижается при введении никотинамида и СОД, *in vitro* аналогичный эффект наблюдался при действии указанных препаратов и эмоксипина [26]. По данным Н. Н. Великого и соавт. [12, 13], при аллоксановой и стрептозотоциновой моделях диабета наблюдалось снижение окислительно-восстановительных состояний никотинамидных коферментов и фосфорилирования адеин-нуклеотидной системы; никотинамид в этих условиях оказывал гипогликемическое действие, снижая на 25—40% уровень гликемии, обуславливал ингибирование глюконеогенеза при инсулинзависимом сахарном диабете и липогенеза при инсулиннезависимом диабете. Наши исследования свидетельствуют о выраженных защитных свойствах антиоксидантных ферментов — СОД и церулоплазмينا. Препараты не только тормозили процессы СРО липидов, повышали антиоксидантную обеспеченность, но и оказывали гипогликемическое действие и снижали смертность от острой фазы аллоксанового диабета. Аналогичные защитные свойства АО проявляли и при стрептозотоциновом диабете. По данным Р. Е. Садыковой и соавт. [43], у экспериментальных животных наблюдается повышенная экскреция рибофлавина с мочой, что способствует снижению активности ряда антиоксидантных ферментов (глутатионредуктаза, сукцинатдегидрогеназа и др.). Введение больших доз никотинамида животным со стрептозотоциновым диабетом практически полностью предупреждало развитие биохимических изменений, свойственных этой модели [48].

Как и в экспериментальных исследованиях, использование АО в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений способствовало снижению интенсивности СРО, повышению антиоксидантной обеспеченности и улучшению клинического состояния больных [2, 3, 11, 22, 30, 44, 58].

Введение витамина Е и никотинамида, особенно при микроангиопатиях, способствовало снижению интенсивности СРО, повышению активности антиоксидантных ферментов и положительной динамике реовазографии [17, 27, 74]. Аналогичные результаты приводит А. М. Приступок [42], указывая на способность АО стабилизировать показатели углеводного обмена. По данным Ю. Ф. Крылова и соавт. [29], никотинамид в дозе 60 мг на 1 кг массы тела в течение 15 дней предупреждал развитие симптоматики сахарного диабета. По результатам G. Mendola и соавт. [68] и P. Vague и соавт. [76], никотинамид благоприятно влияет на функцию β -клеток у больных сахарным диабетом. Аналогичный эффект дает введение токоферола [37]. Исследования А. А. Нелаева и Э. А. Кашубы [38] свидетельствуют, что применение эмоксипина у больных инсулинзависимым сахарным диабетом оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее действие, существенно снижая при этом частоту сосудистых осложнений у больных. Введение компламина в комплексе с антиагрегантами больным с сосудистыми осложнениями сахарного диабета, по результатам И. И. Дедова и соавт. [17], способствовало стабилизации процесса у большей части обследованных больных.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о повышении уровня СРО липидов, снижении антиоксидантной обеспеченности и активности ферментативного звена САЗ. Итогом недостаточности САЗ является индукция СРО, токсичные продукты которого способны повреждать макромолекулы сосудистой стенки, β -клетки поджелудочной железы, что приводит к снижению продукции инсулина. Применение препаратов антиоксидантного действия в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений оказывает протекторное действие.

Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют о перспективности исследований перекисных механизмов в патогенезе сахарного диабета и разработке новых способов лечения и профилактики заболевания с включением в комплексную терапию препаратов антиоксидантного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М. И., Межлумян Л. М., Миракян Ж. Е., Мхитарян В. Г. // Всесоюзная конф. "Биоантиоксидант", 3-я: Тезисы докладов. — М., 1989. — Т. 2. — С. 92—93.
2. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Полякова И. А., Князева А. П. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 34—35.
3. Балаболкин М. И., Михайлова Е. В., Князева А. П., Панкова С. С. // Там же. — 1994. — № 3. — С. 10—14.
4. Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А. и др. // Там же. — С. 12—15.
5. Баранов В. Г. Экспериментальный сахарный диабет. — Л., 1983.
6. Беккер М. А., Муравлева Л. Е. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 30.
7. Бобырев В. Н. // Пат. физиол. — 1989. — № 5. — С. 90—94.
8. Бобырев В. Н. Биохимическая фармакодинамика и молекулярные механизмы действия антиоксидантов как средств профилактики и лечения свободнорадикальной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — Полтава, 1990.
9. Бобырев В. Н., Почерняева В. Ф., Думенко И. Л., Бобырева Л. Е. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 55—57.
10. Бобырева Л. Е. // Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации. — Полтава, 1995. — С. 155.
11. Бобырева Л. Е. // Там же. — С. 157.
12. Великий Н. Н., Обросова И. Г., Сокил О. П. // Клиническая витаминология. — М., 1991. — С. 308—309.
13. Великий Н., Бурда В., Сергеев О., Бронт Н. // Конгресс світової федерації українських фармацевтичних товариств, 1-й: Тези доповідей. — Львів, С. 383—384.
14. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы. — Киев, 1982.
15. Воскресенский О. Н. // Общие проблемы биологии. — М., 1986. — Т. 5. — С. 163—201.
16. Дедов И. И., Горелышева В. А., Романовская Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 32—33.
17. Дедов И. И., Токмакова А. Ю., Бухман А. И. и др. // Там же. — 1993. — № 3. — С. 11—13.
18. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 6—9.
19. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
20. Задкова Г. Ф., Авакян Т. Ю., Марков Х. М. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 5. — С. 40—43.
21. Зелинский Б. А., Зелинская С. Ц. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 149—150.
22. Зубкова С. Т. // Национальный конгресс геронтологів і геріатрів України, 2-й: Тези доповідей. — Київ, 1994. — Ч. 1. — С. 271.
23. Карагезян К. Г., Геворкян Д. М. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 5. — С. 27—30.
24. Карагезян К. Г., Овсепян Л. М., Адонц К. Г. // Там же. — 1990. — № 2. — С. 10—12.
25. Ковалишин В. И., Литвинчук М. М. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 182.
26. Корчин В. И. // Всесоюзная конф. "Биоантиоксидант", 3-я: Тезисы докладов. — М., 1989. — Т. 2. — С. 96—97.
27. Корчин В. И., Балаболкин М. А., Медведев В. И. и др. // Клиническая витаминология. — М., 1991. — С. 309—310.
28. Корязова Л. К., Гулевский А. К. // Биохимия животных и человека. — 1990. — Вып. 14. — С. 70—79.
29. Крылов Ю. Ф., Кононенко Т. Л., Смирнов П. А., Флеровский А. А. // Клиническая витаминология. — М., 1991. — С. 307—308.
30. Кузнецов Н. С., Абдель Мохсин Абулела, Нескоромный В. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 2. — С. 9—11.
31. Ланкин В. З., Вихерт А. М. // Арх. пат. — 1989. — № 1. — С. 80—85.
32. Литвинчук М. М. // Национальный конгресс анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 1-й. — Івано-Франківськ, 1994. — С. 104—105.
33. Ляйфер А. И., Солун М. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 1. — С. 57—59.
34. Мажуль Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 2. — С. 41—44.
35. Мазовецкий А. Г. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 6. — С. 14—19.
36. Михайцев И. Н., Кашинцева Л. Т. // Национальный конгресс геронтологів і геріатрів України, 2-й: Тези доповідей. — Київ, 1994. — Ч. 2. — С. 427.
37. Мрасова В. К. // Клиническая витаминология. — М., 1991. — С. 317.
38. Нелаева А. А., Кашуба Э. А. // Всесоюзная конф. "Биоантиоксидант", 3-я: Тезисы докладов. — М., 1989. — Т. 2. — С. 98.
39. Николаева М. Я., Балмуханов Б. С., Пархимович Р. М. // Пробл. эндокринологии. — 1985. — № 1. — С. 14—18.
40. Николаева М. Я., Пархимович Р. М., Зарайский А. В. // Там же. — 1986. — № 3. — С. 75—80.
41. Поздняков А. Л., Левачев М. М., Пономарева Л. Г. и др. // Вопр. питания. — 1987. — № 1. — С. 34—39.
42. Приступок А. М. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 313.
43. Садыкова Р. Е., Козенцова В. М., Сокольников А. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 40—42.
44. Сальникова Л. А., Мусатова Н. В., Лопатина Н. И. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 1. — С. 39—41.
45. Салтыков Б. Б., Великов В. К., Шубина О. И., Зеленчук Н. М. // Арх. пат. — 1986. — № 2. — С. 47—51.
46. Спиричев В. Б., Рымаренко Т. В. // Клин. мед. — 1990. — № 2. — С. 24—30.
47. Тымочко М. Ф., Плешаков Е. В., Гогина И. Ф., Ковалишин В. И. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 390.
48. Шишко П. И., Садыкова Р. Е., Шмагов А. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 38—40.
49. Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Князева А. П., Мищенко Б. П. // Там же. — 1994. — № 5. — С. 7—9.
50. Arfors K. E. // J. Cell Biochem. — 1988. — Suppl. 12-A. — P. 32.
51. Boquist L. // Diabet Metab. — 1989. — Vol. 15, N 1. — P. 23—29.
52. Chorvathova V., Ginter E. // Biologia. — 1989. — Vol. 44, N 7. — P. 671—678.
53. Cooperstein S. J. The Islets of Langerhaus. — New York, 1982.
54. Davi G., Catalano I., Aversa M. et al. // New. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 332, N 25. — P. 1769—1774.
55. Dohi T., Kavamura K., Morita K. et al. // Horm. Metab. Res. — 1988. — Vol. 20. — P. 671—675.
56. Fridovich I. // Biochem. Soc. Trans. — 1982. — Vol. 10, N 2. — P. 67—68.
57. Fujiwara I., Kondo T., Murakami K., Kawakami I. // Klin. Wschr. — 1989. — Bd 67, N 7. — S. 336—341.
58. Garg A., Grandy S. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 264, N 6. — P. 723—726.
59. Gisinger C., Jeremy J., Speiser P. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 9. — P. 1260—1264.
60. Greene D. A. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 80, N 5. — P. 39—53.
61. Gryglewski R. J. // Agents and Actions. — 1987. — Vol. 22, N 3—4. — P. 351—352.
62. Hagglöf B., Marklund S., Holmgren G. // Acta endocr. (Kbh.). — 1983. — Vol. 102, N 2. — P. 235—239.
63. Hampel G., Watanabe K., Weksler B., Joffe E. // Biochim. biophys. Acta. — 1989. — Vol. 1006, N 2. — P. 151—188.

64. Heikkilä R. E., Cohen G. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — Vol. 258. — P. 221–230.
65. Hennig B., Chow C. // Free Radic. Biol. Med. — 1988. — Vol. 4, N 2. — P. 99–106.
66. Inagaki T., Kamei Y., Yamanochi L. et al. // Clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 135–146.
67. Jain S., Mc Vie R., Duett I., Herbst J. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 13. — P. 1539–1543.
68. Mendola G., Gasamitjana R., Gomis R. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 160–162.
69. Miksik I., Deyl Z. // Cs. Fysiol. — 1987. — Vol. 36, N 4. — P. 287–297.
70. Monboisse J. C., Bellon G., Dufer J. et al. // Biochem. J. — 1987. — Vol. 246, N 3. — P. 246–250.
71. Monnier V., Sell D., Abdul-Karim F., Emancipator S. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 3. — P. 867–872.
72. Oci H., Stroo W., Burton S. // Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. — 1982. — Vol. 38. — P. 453–459.
73. Pozzilli P. // Bull. Int. Dacry Fed. — 1990. — Vol. 35, N 2. — P. 456–459.
74. Sabo A., Stanulovic M., Jakovljevic V. // Eur. J. clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 36, Suppl. — P. 236.
75. Tokoro K. // Neurol. Surg. — 1984. — Vol. 12, N 9. — P. 1049.
76. Vague P., Pieq R., Bernal M. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 5. — P. 316–321.
77. Winjard P., Perren B., Blake D. et al. // Analyt. Proc. — 1990. — Vol. 27, N 7. — P. 224–227.
78. Yamamoto H., Okamoto H. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 95. — P. 474–481.

Поступила 20.09.95

© Е. И. СОКОЛОВ, О. С. ЗАЙЧИКОВА, 1996

УДК 616.127-02:616.379-008.64 (048.8)

Е. И. Соколов, О. С. Зайчикова

ДИАБЕТИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ

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

Определение. История вопроса

Сердечно-сосудистые заболевания являются частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД). Вероятность развития сердечной недостаточности при этом заболевании повышается, даже если учесть влияние таких факторов, как возраст, артериальное давление, уровень холестерина в плазме, масса тела и состояние коронарных артерий [12].

Термин "диабетическая кардиомиопатия" был предложен в 1972 г. S. Rubler и соавт. [27]. Ими были проведены патологоанатомические вскрытия больных СД, осложненным диабетической нефропатией и застойной сердечной недостаточностью без артериальной гипертензии и выраженного атеросклероза коронарных артерий.

Гемодинамические параметры группы больных СД, не страдающих гипертензией, без значительных атеросклеротических изменений коронарных артерий по данным ангиографии были исследованы T. Regan и соавт. [24]. У этих больных были обнаружены снижение индекса ударного объема и повышение диастолического давления в левом желудочке. Наблюдаемые изменения, свидетельствующие об уменьшении растяжимости миокарда левого желудочка, были интерпретированы как признаки субклинической кардиомиопатии.

На основании результатов эхокардиографического обследования больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) Ch. Dimitar [8] предложил следующие стадии развития диабетической кардиомиопатии: I — повышение сократимости миокарда; II — систолическая и диастолическая функции не нарушены; III — начало развития диастолической дисфункции, снижение "податливости" миокарда левого желудочка и дилатация левого предсердия; IV — прогрессирование диастолической дисфункции миокарда (ДДМ) и присоединение систолической дисфункции.

Как известно, систолическая дисфункция миокарда проявляется нарушением способности сер-

дечной мышцы сокращаться и выбрасывать кровь в аорту. Диастолическую дисфункцию миокарда определяют как невозможность левого желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного увеличения давления в левом предсердии. Несмотря на отсутствие дилатации левого желудочка и наличие нормальной фракции выброса у больных с ДДМ существенно снижается толерантность к физической нагрузке, наблюдаются застойные явления в легких [5].

Функциональные и морфологические изменения в миокарде при СД вызваны развитием диабетической макро- и микроангиопатии, автономной нейропатии и метаболическими нарушениями. В настоящее время предполагается, что повышение уровня эндотелина у больных СД и снижение образования NO, а также состояние сосудистой инсулинорезистентности при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) могут играть важную роль в нарушении метаболических процессов в миокарде [32].

Последние данные, полученные P. Rösen и T. Ballhausen [26], показывают, что окислительный стресс может играть важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции коронарного кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда.

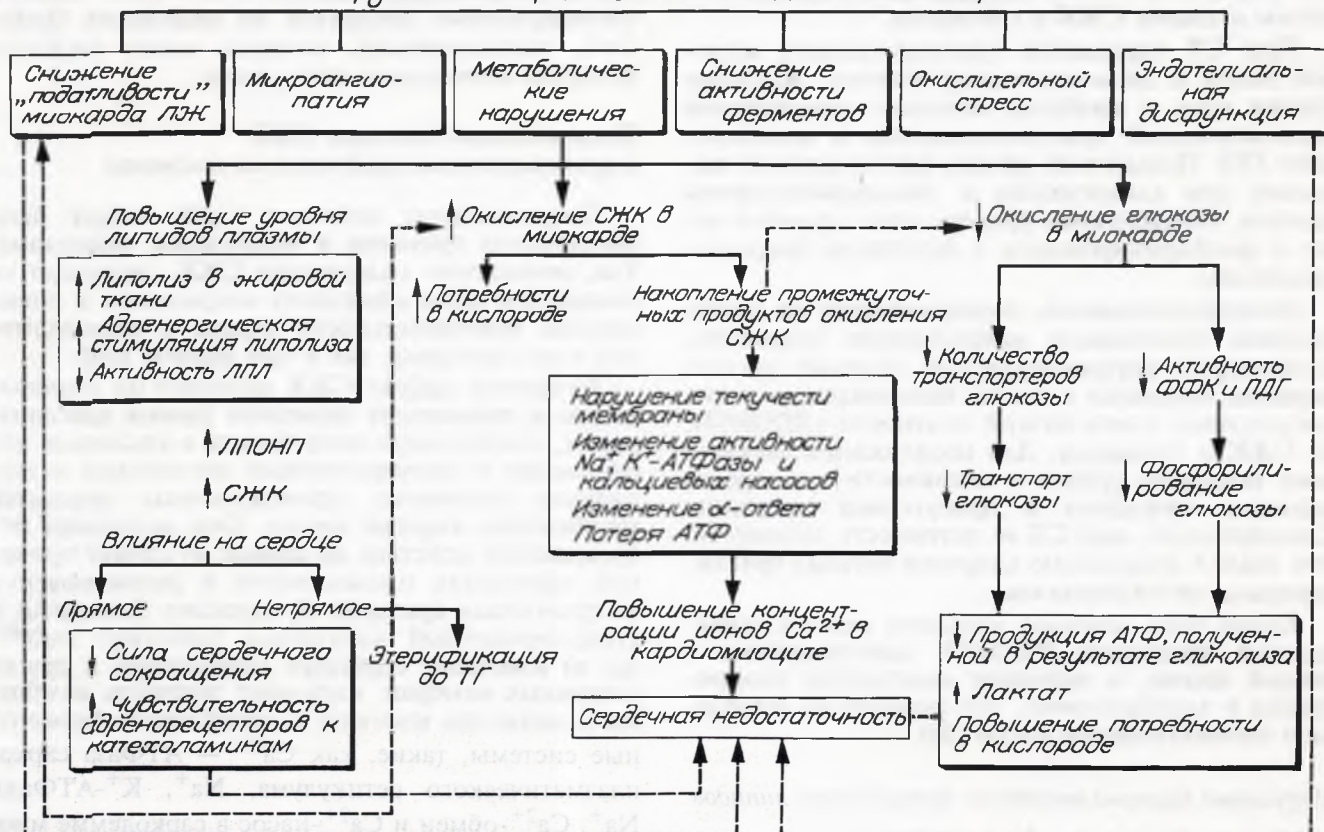
Этиология и патогенез

Для объяснения развития диабетической кардиомиопатии предложены следующие этиологические факторы: диабетическая макро- и микроангиопатия, автономная нейропатия, снижение "податливости" миокарда левого желудочка, связанное с развитием интерстициального кардиосклероза и нарушением деятельности клеточных оргanelл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов Ca^{2+} (см. рисунок).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Дефицит инсулина (абсолютный или относительный)

Нарушение сократительной способности миокарда



Патогенез диабетической кардиомиопатии (По В. Rodrigues and J. McNeill, Cardiovascular Research, 1992, 26, 918; приведена с дополнениями).

ФФК — фосфофруктокиназа; ПДГ — пируватдегидрогеназа; ЛПЛ — липопротеиназа; ЛЖ — левый желудочек; ТГ — триглицериды.

Эти изменения затрагивают сарколемму (нарушается связывание ионов Ca^{2+} , снижается активность Na^+ , K^+ -АТФазы), саркоплазматический ретикулум (снижаются связывание ионов Ca^{2+} и активность Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы), сократительные белки (снижена Ca^{2+} -АТФазная активность миозина и актомиозина, происходит изменение изоферментного состава миозина в сторону преобладания формы V_3 с низкой АТФазной активностью, что может объяснить уменьшение скорости сокращения сердечной мышцы) и митохондрии (снижена Mg^{2+} -АТФазная активность) [25].

Предполагается, что метаболические нарушения, связанные с доставкой и утилизацией энергетических субстратов миокардом, могут играть решающую роль в развитии диабетической кардиомиопатии.

Метаболические процессы в здоровом миокарде

Образование АТФ в митохондриях миокарда происходит в результате окисления различных субстратов: глюкозы, жирных кислот, лактата и кетоновых тел. Еще в 1914 г. Evans предположил, что путем окисления углеводов сердце получает только 1/3 всей энергии. Cruickshank и соавт. вы-

сказали мысль о том, что остальная часть энергетических потребностей миокарда удовлетворяется за счет "прямого сжигания" жирных кислот крови. Значение свободных жирных кислот (СЖК) в качестве энергетического субстрата для сердца человека было впервые установлено в работах R. Bing и соавт. [4], которые обнаружили, что обмен углеводов позволяет объяснить лишь малую долю полного поглощения кислорода сердцем, а остальная часть приходится на долю жирных кислот. В 1961 г. J. Shipp и соавт. [29] обнаружили, что СЖК ингибируют окисление глюкозы в миокарде.

Метаболические процессы в миокарде при сахарном диабете

Нарушения липидного обмена при сахарном диабете

Нарушение обмена липидов плазмы

Инсулин играет важную роль в регуляции липидного обмена. Облегчая мембранный транспорт глюкозы в клетку, инсулин поставлял α -глицерофосфат для этерификации жирных кислот. Инсулин активирует фосфодиэстеразу и подавляет активность аденилатциклазы, снижая накопление

цАМФ. Следовательно, при недостаточности инсулина уровень цАМФ повышается, а активность фосфодиэстеразы снижается. В этих условиях активируется триглицеридлипаза, повышается липолиз в жировой ткани, что приводит к высвобождению в плазму СЖК и глицерола.

При СД нарушается чувствительность жировой ткани к липолитическим агентам. Жировые клетки крыс с диабетом обладают повышенной липолитической чувствительностью к изопреналину [30]. Повышение уровня катехоламинов выявлено при клиническом и экспериментальном диабете. Повышенный уровень этих гормонов ведет к фосфорилированию и активации триглицеридлипазы.

Липопротеинлипаза, локализованная на люминальной поверхности капиллярного эндотелия, катализирует внутрисосудистый гидролиз триглицеридов, входящих в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), до СЖК и глицерола. Для поддержания адекватного тканевого уровня и активности липопротеинлипазы нуждается в присутствии инсулина. Следовательно, при СД ее активность снижается. Это ведет к нарушению клиренса богатых триглицеридами липопротеинов.

Кроме того, дефицит инсулина ведет к повышенной продукции ЛПОНП, синтезируемых в тонкой кишке, и нарушает содержание апопротеинов в липопротеинах, что снижает их деградацию липолитическим путем [20].

Нарушение внутриклеточного метаболизма липидов

Повышение окисления СЖК эндогенного и экзогенного происхождения является одним из наиболее характерных метаболических нарушений при СД. Жирные кислоты активируются, превращаясь в ацилСоА на наружной поверхности митохондриальной мембраны. Внутренняя митохондриальная мембрана непроницаема для ацилСоА. Ацильная группа должна быть перенесена от ацилСоА на карнитин в присутствии ацилкарнитинтрансферазы I. Транслоказа обеспечивает поступление ацилкарнитина в митохондриальный матрикс в обмен на ацетилкарнитин или карнитин. Таким образом, карнитин действует в качестве кофактора, позволяя ацильным группам перемещаться между внемитохондриальным и внутримитохондриальным пулами СоА, и адекватный уровень карнитина необходим для получения энергии.

Карнитин может выполнять и другие функции. Он может накапливать, трансформировать и экскретировать потенциально токсичные соединения, облегчая их превращение в ацилкарнитин при нарушении функционирования или перегрузке метаболических систем. Ацилкарнитин путем диффузии проникает через сарколемму в ток крови. Почечный клиренс потенциально токсичного ацилкарнитина в 10–20 раз выше клиренса свободного карнитина, следовательно, избыточное количество ацилкарнитина плазмы быстро элимируется почками.

Карнитин также служит буфером в отношении критического пула ацетилСоА и снижает отношение ацетилСоА/СоА в митохондриях.

Карнитин играет важную роль в энергетическом обмене миокарда. Недостаточное количество карнитина при СД нарушает поступление жирных кислот в митохондриальный матрикс. Это приводит к накоплению в цитозоле и плазме СЖК и промежуточных продуктов их окисления (ацил-СоА, ацилкарнитин), которые могут нарушать функции миокардиальной клетки.

Повреждающее действие СЖК и промежуточных продуктов их окисления

Повреждающее действие СЖК может быть обусловлено прямыми и косвенными эффектами. Так, повышение содержания СЖК связывают со снижением силы сердечного сокращения и повышением чувствительности сердца к катехоламинам как в контроле, так и при диабете [10].

Непрямой эффект СЖК включает их этерификацию и повышение тканевого уровня триглицеридов, повышенную потребность в кислороде для окисления и внутриклеточное накопление потенциально токсичных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот. Они оказывают повреждающее действие на сердце: а) служат причиной нарушения проводимости и возникновения желудочковых аритмий; б) снижают базальный и стимулированный инсулином транспорт глюкозы; в) изменяют структуру сарколеммы и других клеточных мембран, нарушают текучесть мембраны и движение молекул; г) ингибируют ферментные системы, такие, как Ca^{2+} — АТФаза саркоплазматического ретикулула, Na^+ , K^+ -АТФаза, Na^+ , Ca^{2+} -обмен и Ca^{2+} -насос в сарколемме миокарда, миокардиальную фосфодиэстеразу и миозинкиназу, а также протеинкиназу С; д) снижают активность переносчика адениннуклеотида в изолированных митохондриях, что ведет к снижению уровня АТФ в миокарде; е) служат посредником в повышении α_1 -ответа, что приводит к мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных запасов; ж) непосредственно взаимодействуют с потенциалзависимыми Ca^{2+} -каналами.

В результате нарушается связывание ионов Ca^{2+} внутри клетки, что ведет к перегрузке ионами кальция и изменению проницаемости мембраны, активации Ca^{2+} -стимулируемых протеаз, фосфолипаз и лизосомальных ферментов, кальцификации митохондрий и снижению клеточных запасов АТФ, клеточной смерти и в конечном итоге к сердечной недостаточности [2, 7, 17, 25].

Нарушение углеводного обмена в миокарде при сахарном диабете

Окисление глюкозы в сердце при диабете значительно снижено не только вследствие нарушения транспорта глюкозы в кардиомиоцит, но и благодаря сниженной скорости фосфорилирования глюкозы внутри клетки. Снижение фосфорилирования в свою очередь, возможно, является результатом повышения окисления СЖК. При СД повышение уровня СЖК плазмы приводит к тому, что сердце использует преимущественно этот энергетический субстрат. Избыточное окисление СЖК, по крайней мере частично, несет ответст-

венность за развитие инсулинорезистентности и снижение захвата и окисления глюкозы. Эта точка зрения представлена в классическом исследовании Р. Randle и соавт. [21]. Они предположили, что повышенная доступность СЖК может повысить активность цикла трикарбоновых кислот и, следовательно, концентрацию цитрата. Цитрат ингибирует фосфофруктокиназу, снижая скорость гликолиза, что в свою очередь нарушает захват и окисление глюкозы. Снижение субстратного потока по пути гликолиза ведет к повышению тканевого уровня глюкозо-6-фосфата, который активирует гликогенсинтазу и ингибирует фосфоорилазу. Таким образом, незначительное количество глюкозы, попавшее в клетку, отклоняется на путь синтеза гликогена.

При диабете в сердце также снижается активность пируватдегидрогеназного комплекса, что, возможно, является следствием избыточного окисления жирных кислот, приводящего к повышению отношения ацетилCoA/CoA и НАД·Н/НАД. В результате этого снижается окисление пирувата. Снижение активности пируватдегидрогеназы происходит в результате фосфорилирования сериновых остатков в α -цепи декарбоксилазы (site 1). Два добавочных остатка серина α -цепи (site 2 и 3) могут быть фосфорилированы киназой пируватдегидрогеназы. Фосфорилирование участков 2 и 3 влияет на скорость, с которой фосфорилированный фермент может восстанавливать свою активность под влиянием фосфатазы пируватдегидрогеназы. Скорость значительно замедляется в полностью фосфорилированном энзиме. Взаимопревращения между активной, нефосфорилированной, формой и неактивной, фосфорилированной, формой фермента в здоровом сердце контролируется тканевым уровнем пирувата, отношением НАД·Н/НАД и ацетилCoA/CoA в митохондриях, интенсивностью работы сердца и уровнем потребления кислорода. К. Kobayashi и Neely [13] показали, что активность пируватдегидрогеназы в сердце при диабете ниже, чем ожидалось на основании отношений НАД·Н/НАД и ацетилCoA/CoA. Кроме того, при диабете сердце оказалось резистентным к активирующему влиянию таких регуляторов, как повышенная рабочая нагрузка, увеличение потребления кислорода и повышенный уровень пирувата, что предполагало существование других факторов, регулирующих активность пируватдегидрогеназы в сердце при СД. Это мнение было первоначально высказано Р. Randle и соавт. [22], которые наблюдали, что пируватдегидрогеназа была значительно менее активна в "диабетическом" сердце, чем в сердцах, окисляющих СЖК и кетоновые тела. Дальнейшие исследования Р. Randle и соавт. показали, что при диабете сердце содержит активирующий киназу протеин, повышающий активность киназы пируватдегидрогеназы. Активность этого фермента в сердце повышена при СД и голодании благодаря процессам, включающим его цитоплазматический синтез. Сочетание повышенного уровня активирующего киназу протеина и митохондриального отношения ацетилCoA/CoA и НАД·Н/НАД ведет к активации киназы пируватдегидрогеназы. В результате все 3 остатка серина пируватдегидрогеназного комплекса фосфорилируются и он становится неактивным [28].

У больных ИНСД, страдающих ожирением, также действует механизм Randle [21]. У них избыточный уровень СЖК и вследствие этого повышается окисление жирных кислот в миокарде. Уровень цитрата в миокарде, вероятно, повышен. Таким образом, ингибируется субстратный поток через фосфофруктокиназу и глюкоза отклоняется на путь синтеза гликогена. Вследствие избыточного окисления жирных кислот повышается митохондриальное отношение ацетилCoA/CoA и НАД·Н/НАД, что ведет к снижению активности пируватдегидрогеназного комплекса и окисления пирувата.

Окисление глюкозы в сердце имеет очень важное значение по следующим причинам:

а) АТФ, получаемая в результате гликолиза, предпочтительно используется ионными насосами мембраны, такими как АТФаза сарколеммы, поэтому снижение продукции АТФ гликолитическим путем в сердце при диабете нарушает целостность клеточной мембраны;

б) повышение субстратного потока через пируватдегидрогеназный комплекс предотвращает накопление таких продуктов гликолиза, как лактат;

в) жирные кислоты требуют для своего окисления большее количество кислорода по сравнению с углеводами, в результате чего при СД повышается потребность миокарда в кислороде, увеличивается расход O_2 на продукцию 1 молекулы АТФ [25].

Следовательно, снижение окисления глюкозы в сердце при СД ведет к нарушению целостности клеточных мембран кардиомиоцитов, накоплению лактата и повышению потребности миокарда в кислороде, что в конечном итоге приводит к развитию сердечной недостаточности.

Сорбитоловая или полиольная гипотеза

Реципрокные взаимоотношения миоинозитола и сорбитола

Во многих тканях высокий уровень глюкозы ведет к накоплению сорбитола в результате реакции, катализируемой ферментом альдозоредуктаза. Усиление активности полиольного пути связано с развитием осложнений СД. Хотя механизмы, лежащие в основе патологического влияния повышенного окисления углеводов по полиольному пути, не установлены, в последние годы особое внимание уделяется реципрокным взаимоотношениям тканевого миоинозитола и сорбитола. D. Green и соавт. [11] пришли к заключению, что сорбитол препятствует накоплению миоинозитола в ткани, снижая его уровень.

Роль инозитолсодержащих липидов в передаче сигналов

Xiang и соавт. показали, что лечение больных ИЗСД крыс миоинозитолом улучшает сердечную деятельность. Этот эффект они относили к снижению уровня триацилглицерола в миокарде и плазме. Однако в более поздних исследованиях высказано предположение о другом механизме действия миоинозитола. Широко признана роль инозитолсодержащих липидов в передаче сигналов. Образование гормон-рецепторного комплек-

са вызывает гидролиз фосфатидилинозитола-4,5- Φ_2 , в результате чего образуются два мессенджера — инозитолтрифосфат, участвующий в мобилизации Ca^{2+} из запасов саркоплазматического ретикула, и диацилглицерол, активатор протеинкиназы С.

Влияние СД на метаболизм фосфатидилинозитола-4,5- Φ_2 в миокарде исследовали С. Berge и соавт. [3], принимая во внимание связь между инозитолтрифосфатом и внутриклеточным движением ионов Ca^{2+} . Они обнаружили, что уровень миоинозитола, объединенного в кардиальные IP_1 , IP_2 и IP_3 пулы, был снижен у больных ИЗСД крыс, и рассматривали инсулин, регулирующий эти пулы, в качестве модулятора сердечной деятельности.

Заслуживает внимания мнение о том, что недостаточное количество миоинозитола может препятствовать действию инсулина. Получены данные, свидетельствующие, что миоинозитол является компонентом гликолипида, способного выполнять функции вторичного мессенджера в реализации действия инсулина [9].

Снижение активности NO-синтазы

Повышение окисления глюкозы по полиольному пути нарушает метаболизм оксида азота (NO). NO — высокоактивный короткоживущий радикал с широким спектром метаболических функций. Он является основным кандидатом на роль эндотелийзависимого фактора расслабления, вызывающего вазодилатацию, играет роль мессенджера в центральной нервной системе (ЦНС), служит модулятором нейроэндокринной секреции.

В ЦНС млекопитающих и в эндотелиальных клетках NO образуется путем превращения L-аргинина в цитруллин при участии фермента NO-синтазы, который в этих тканях содержится в Ca^{2+} -кальмодулинзависимой изоформе. Эта изоформа NO-синтазы генерирует низкий уровень NO, который модулирует базальный тонус сосудов, активируя гемсодержащую растворимую гуанилатциклазу и повышая продукцию цАМФ. В макрофагах и гладкомышечных клетках значительно более высокий уровень NO обусловлен участием Ca^{2+} -кальмодулиннезависимой, стимулированной цитокинами изоформы NO-синтазы, которая способствует реализации клеточной цитотоксичности.

Предполагают, что вызванное гипергликемией нарушение активности протеинкиназы С модулирует активность NO-синтазы путем прямого фосфорилирования. Сообщают, что активация протеинкиназы С может как повышать, так и снижать активность NO-синтазы.

Предполагают также, что повышенный поток субстратов через полиольный путь может оказать повреждающее действие на синтез NO-синтазы. Возможны два пути такого воздействия. Во-первых, предполагают, что альдозоредуктаза и NO-синтаза используют НАДФ·Н в качестве облигатного кофактора и повышение активности полиольного пути, истощая НАДФ·Н, уменьшает его доступность для синтеза NO. Второй возможный

механизм заключается в том, что снижение активности протеинкиназы С снижает синтез NO.

Вызываемые СД метаболические изменения могут приводить к снижению синтеза NO в эндотелии сосудов и в симпатических ганглиях, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и диабетической нейропатии, осложняющих течение СД [31].

Роль окислительного стресса в развитии диабетической кардиомиопатии

В последние годы активно изучается роль эндотелия в регуляции тонуса периферических и коронарных артерий. Известно, что эндотелиальные клетки выделяют простагландин, эндотелийзависимый фактор расслабления — NO, эндотелин и ангиотензин II. Нарушения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса выявлены при таких заболеваниях, как атеросклероз, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, а также при СД.

Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, еще не установлены, но предполагают, что при СД снижается образование оксида азота NO. Кроме того, биологическая активность NO может быть снижена за счет быстрого подавления активными радикалами кислорода.

Последние данные, полученные А. Nitenberg и Р. Valensi [16], предполагают наличие нарушения эндотелийзависимой релаксации коронарных артерий как при ИЗСД, так и при ИНСД.

С другой стороны, NO не только является вазодилататором, но и участвует в регуляции выделения катехоламинов в окончаниях симпатической нервной системы. Снижение синтеза NO ведет к активации симпатической нервной системы (СНС). Предполагают, что при СД активация СНС способствует повреждению миокарда как вследствие действия свободных радикалов, образующихся из катехоламинов, так и путем индукции гипертрофии и выделения факторов роста, приводящих к повышенному отложению коллагена в миокарде.

Предотвращение инактивации NO активными радикалами может оказать защитное действие на миокард при СД за счет двух различных механизмов: прямого — путем восстановления сосудорасширяющего эффекта NO и непрямого — путем предотвращения каскада событий, связанных с повышенной активацией СНС.

В исследовании на изолированных перфузируемых сердцах крыс со стрептозотоцининодуцированным диабетом было показано, что стимулированное 5-гидрокситриптамином повышение коронарного кровотока прогрессивно снижается при СД. Этот эффект эндотелийзависимой вазодилатации нивелировался при перфузии сердец раствором супероксиддисмутазы и предупреждался предварительным назначением диеты с повышенным содержанием токоферола ацетата.

Морфологические исследования показали, что профилактическое назначение диеты, обогащенной токоферолом ацетатом, больным диабетом животным дает кардиопротекторный эффект и предотвращает серьезные нарушения структуры миокарда: повреждение и фрагментация миофиламентов были выражены меньше, участки очагового нек-

роза встречались реже, значительно снижалось отложение коллагена I и III типов, определяемое при иммуногистохимическом исследовании.

Эти данные показывают, что окислительный стресс может играть важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда [26].

Возможные пути лечения диабетической кардиомиопатии

При лечении хронической недостаточности кровообращения, связанной при СД преимущественно с диастолической дисфункцией миокарда, в первую очередь необходимо устранить ее этиологические факторы — гипергликемию и гиперлипидемию. Необходим строгий контроль уровня глюкозы и липидов крови.

Назначение никотиновой кислоты, ингибирующей липолиз, снижает уровень СЖК, окисление жирных кислот и уровень гликемии у больных СД [23].

Исследования показывают, что у больных диабетом животных нарушения сердечной функции, связанные со снижением запасов карнитина, могут быть уменьшены при лечении L-карнитином [19]. Лекарственные вещества, являющиеся ингибиторами ацилкарнитинтрансферазы I, такие как etomoxir, В-82733, снижая окисление жирных кислот, могут нейтрализовать вызванное избыточным количеством жирных кислот торможение окисления глюкозы и снижают уровень гликемии у больных СД животных. Гипогликемическое действие этих препаратов предположительно обусловлено их способностью повышать окисление глюкозы в инсулинзависимых тканях посредством восстановления активности пируватдегидрогеназного комплекса [15].

Соответственно механизмам развития можно предложить следующие направления патогенетической терапии ДДМ у больных СД:

- снижение частоты сердечных сокращений — ЧСС и улучшение диастолического наполнения левого желудочка (антагонисты кальция);

- облегчение расслабления сердечной мышцы (антагонисты кальция);

- мероприятия с целью торможения и возможного обратного развития гипертрофии миокарда у больных СД с сопутствующей артериальной гипертензией (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ и антагонисты кальция);

- торможение процессов интерстициального фиброобразования миокарда (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона).

С целью уменьшения ЧСС и улучшения диастолического наполнения левого желудочка наиболее целесообразно использовать антагонисты кальция (в первую очередь верапамил), которые оказывают и отрицательное инотропное действие, одновременно уменьшая потребность миокарда в кислороде. Антагонисты кальция позволяют также улучшить коллатеральное кровоснабжение, противодействуют кальциевой перегрузке кардиомиоцитов, а при длительном приеме у больных с артериальной гипертензией уменьша-

ют степень гипертрофии миокарда. Имеются данные, что назначение верапамила больным диабетом крысам улучшало ультраструктуру миокарда и сердечную гемодинамику [1].

При возрастании нагрузки на миокард в сердечной мышце усиливается превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ингибиторы АПФ могут замедлить этот процесс и непосредственно повлиять на диастолическую функцию сердца. Кроме того, возможно, эта группа препаратов наряду с антагонистами альдостерона способствует регрессии интерстициального фиброза и увеличению "податливости" миокарда (концепция "ремоделирования") [5, 14, 33].

Последние данные, полученные Р. Rösen и Т. Ballhausen [26], показывают, что назначение диеты, обогащенной токоферолом ацетатом, больным диабетом животным дает кардиопротекторный эффект.

Заключение

При изучении диабетической кардиомиопатии следует учитывать такие генерализованные метаболические изменения, как гипергликемия, гипoinsулинемия и гиперлипидемия, а также изменения в миокарде на молекулярном уровне: снижение АТФазной активности миозина, снижение способности саркоплазматического ретикулула к захвату Ca^{2+} , депрессия других ферментов мембраны, таких как Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы. Последние клинические исследования подтверждают, что развитие "диабетического сердца" тесно связано с основными нарушениями углеводного и липидного метаболизма. Наличие эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса при СД также может играть важную роль в нарушении метаболических процессов в миокарде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afzal N., Ganguly P. K., Dhallo K. S. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 936—942.
2. Ashavaid T. F., Colvin R. A., Messineo F. C. // J. mol. cell. Cardiol. — 1985. — Vol. 17. — P. 851—861.
3. Berge C. H., Hjalmarson A., Sjogren K. G., Jacobsson B. // Horm. Metab. Res. — 1988. — Vol. 20. — P. 381—386.
4. Bing R. J., Siegel A., Ungar L., Gulbert M. // Amer. J. Med. — 1954. — Vol. 16. — P. 504—515.
5. Brutsaert D. L., Sys S. U., Gillebert T. C. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 318—325.
6. De Fronzo R. A. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 666—687.
7. Dhalla N. S., Kolar F., Shah K. R., Ferrari R. // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1991. — Vol. 5. — P. 25—30.
8. Dimitar Ch. R. // Clin. Cardiol. — 1993. — Vol. 16. — P. 784—790.
9. Farese R. V., Cooper D. R. // Diabet. Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 455—474.
10. Fields L. E., Daugherty A., Bergmann S. R. // Amer. J. Physiol. — 1986. — Vol. 250. — P. 1079—1085.
11. Greene D. A., Lattimer J. A., Sima A. F. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 599—606.
12. Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. // Amer. J. Cardiol. — 1974. — Vol. 34. — P. 29—34.
13. Kobayashi K., Neely J. R. // J. mol. cell. Cardiol. — 1983. — Vol. 15. — P. 347—357.
14. Litvin S. E., Grossman W. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22, Suppl. A. — P. 49A—55A.
15. Nicholl T. A., Lopaschuk G. D., McNeill J. H. // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. 1053—1059.
16. Nitenberg A., Valensi P. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 1017—1025.

17. *Orrenius S., McConkey D. J., Bellomo G.* // Trends Pharmacol. Sci. — 1989. — Vol. 10. — P. 281—285.
18. *Patino R., Ibarra J., Molino A.* // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 333.
19. *Pieper G. M., Murray M. J.* // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1987. — Vol. 38. — P. 111—120.
20. *Popper D. A., Shiao Y. F., Reed M.* // Amer. J. Physiol. — 1985. — Vol. 249. — P. 161—167.
21. *Randle P. J., Hales C. N., Garland P. B.* // Lancet. — 1963. — Vol. 1. — P. 785—789.
22. *Randle P. J., Kerbey A. L., Espinal J.* // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 623—638.
23. *Reaven G. A., Chag H., Hoffmal B. B.* // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 28—32.
24. *Regan T. J., Lyons M. M., Ahmed J. J. et al.* // J. clin. Invest. — 1977. — Vol. 60. — P. 885—899.
25. *Rodriguez B., McNeill J. H.* // Cardiovasc. Res. — 1992. — Vol. 26. — P. 913—922.
26. *Rosen P., Ballhausen T.* // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1157—1168.
27. *Rubler S., Diugash J., Yuceoglu Y. Z. et al.* // Amer. J. Cardiol. — 1972. — Vol. 30. — P. 595—602.
28. *Schaffer S. W.* // Mol. cell. Biochem. — 1991. — Vol. 107. — P. 1—20.
29. *Shipp J. C., Opie L. H., Challoner D.* // Nature. — 1961. — Vol. 189. — P. 1018—1019.
30. *Solomon S. S., Heckemeyer C. M., Barker J. A.* // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 1350—1354.
31. *Stevens M. J.* // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12. — P. 292—295.
32. *Trovati M., Massucco P., Mattiello L.* // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 936—941.
33. *Weber K. T., Anversa P., Armstrong P. W. et al.* // J. amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 3—16.

Поступила 26.12.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-085:577.164.15 (048.8)

В. А. Горельщикова, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИКОТИНАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

В последние годы стало очевидным, что ведущую роль в развитии инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) играют аутоиммунные механизмы. По современным представлениям ИЗСД является классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором β -клетки разрушаются с участием механизмов, опосредованных Т-лимфоцитами и циркулирующими аутоантителами. Однако имеются экспериментальные доказательства, что первичным механизмом повреждения β -клетки является действие цитокинов. Таким образом, разрушение β -клеток происходит в две фазы: первая — независимая от лимфоцитов, начальная, вторая — опосредованная действием Т-лимфоцитов.

Согласно Копенгагенской модели патогенеза ИЗСД [38], факторы внешней и внутренней среды (вирусы, химические вещества, пищевые факторы, интерлейкин-1) вызывают активацию процесса свободнорадикального окисления в β -клетках. Под воздействием свободных радикалов (O_2^- , NO) белки β -клетки меняют свои природные свойства ("денатурируют") и становятся антигенами для собственной иммунной системы. Повышенная чувствительность β -клетки к действию свободных радикалов обусловлена тем, что в ней снижена активность антиоксидантных защитных систем (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). "Иными словами β -клетки при ИЗСД гибнут потому, что это β -клетки" [38].

Токсичные свободные радикалы кислорода (O_2^-) и окись азота (NO) вызывают нарушения в структуре ДНК инсулинпродуцирующих клеток, стимулируют патологическую активацию поли(АДФ-рибоз)синтетазы, ответственной за репликацию ДНК, что приводит к повышению утилизации НАД⁺ с последующим истощением его запасов в клетке: это является причиной снижения синтеза протеинов, включая проинсулин, и последующей гибели β -клетки.

Среди возможных средств фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов в организме могут быть использованы различные вещества, в частности витамины (α -токоферола ацетат, никотинамид, аскорбиновая кислота) и др.

Одним из наиболее интересных и перспективных препаратов, которые могут быть применены не только для лечения ИЗСД, но и для его профилактики, является никотинамид. В 1947 г. A. Lazarow [32] первым сообщил о том, что введение крысам никотинамида предотвращает развитие аллоксанового диабета. Дальнейшее изучение препарата стало возможным после разработки экспериментальных моделей ИЗСД [43].

Никотинамид (амид никотиновой кислоты) по строению и действию близок к никотиновой кислоте и рассматривается как витамин PP. Суточная потребность в никотинамиде составляет около 20 мг. Фармакокинетика препарата в настоящее время изучается. Известно, что период полувыведения составляет 9 ч. Никотинамид накапливается преимущественно в печени и эритроцитах [45].

Имеется много экспериментальных данных, подтверждающих, что никотинамид в отличие от никотиновой кислоты замедляет или приостанавливает развитие диабета у NOD-мышей [20, 37], а также развитие инсулита под действием малых доз стрептозотцина [51].

Установлено также, что никотинамид подавляет отторжение пересаженных β -клеток у NOD-мышей [39] и благоприятствует регенерации островковых клеток у крыс с частичной панкреатэктомией [27, 61].

Одним из механизмов действия никотинамида является ингибирование патологической активности полиаденозиндифосфатрибозсинтетазы, следующей за поражением ДНК β -клеток свободными радикалами кислорода [40, 51]. Такое подавление позволяет избежать уменьшения содержания НАД⁺ в β -клетке, что благоприятно влияет на синтез проинсулина. Доказано, что никотинамид

также ингибирует (*in vitro*) активированные макрофаги, выделяющие огромное количество свободных радикалов, повреждающих β -клетки [29, 31, 36]. Экспериментально установлено, что преинкубация с никотиномидом защищает ДНК и митохондрии β -клеток от повреждения свободными радикалами [15, 30].

Высокие дозы никотинамида не оказывают токсического действия на островковые клетки. Напротив, никотинамид способствует сохранению структуры клетки, стимулирует синтез инсулина и является сильным ингибитором роста соединительной ткани [55].

Недавно были получены данные о том, что никотинамид способен блокировать nitric oxide (NO)-синтазу, препятствуя таким образом накоплению токсичных NO-радикалов — важного элемента аутоиммунного поражения β -клеток [13, 17, 28].

Исследования ряда авторов [1, 2, 4] подтверждают, что способность никотинамида тормозить окисление липидов в микросомах обусловлена взаимодействием его с цитохромом P-450. Однако связывание цитохрома P-450 с никотинамидом, по-видимому, не является единственным механизмом его антиокислительного действия. Никотинамид в концентрациях 50 и 100 мМ способен значительно подавлять хемилюминесценцию не только в микросомальной фракции, но и в плазме крови. На основании этих данных можно предположить, что одним из механизмов антиоксидантного действия никотинамида является его способность непосредственно взаимодействовать с гидроперекисями липидов с образованием в этих реакциях N-оксида никотинамида [1]. Имеются сообщения о том, что никотинамид служит блокатором гидроксильных радикалов ($\text{OH}^\cdot$) [24, 33, 59].

Таким образом, никотинамид, тормозя аутоиммунные процессы и снижая активность перекисного окисления липидов, оказывает защитное действие на β -клетки, воздействуя тем самым на два направления патогенетической цепи в развитии заболевания.

Помимо указанных свойств, никотинамид является одним из активных ингибиторов липаз и фосфолипаз [8]. Он предотвращает рост концентрации свободных жирных кислот и тем самым их повреждающее действие на клеточные мембраны. Препарат способствует нормализации внутриклеточной регуляции углеводного обмена [9]. Составными частями гипогликемизирующего действия никотинамида являются ингибирование ключевых ферментов глюконеогенеза в печени крыс, что определяется повышением окислительных свойств NAD-пар цитоплазмы гепатоцитов; повышение чувствительности инсулиновых рецепторов; интенсификация процессов окисления глюкозы в инсулиннечувствительных тканях; усиление биосинтеза и секреции инсулина в неповрежденных β -клетках; участие в гормонально-пострецепторных взаимодействиях. Никотинамид относят также к группе "антисорбитоловых" препаратов. Никотинамид повышает содержание окисленных форм (НАД и НАДФ) при практически неизменном уровне восстановленных форм. Он вызывает сдвиг окислительно-восстановитель-

ного состояния никотинамидных коферментов в сторону возрастания окислительных свойств, что обуславливает угнетение образования сорбитола в альдозо-редуктазной реакции и активации его окисления в сорбитол-дегидрогеназной реакции. Это в конечном счете приводит к снижению содержания сорбитола [3, 10].

Таким образом, в настоящее время описано несколько механизмов действия никотинамида: уменьшение токсичного действия свободных радикалов кислорода [33, 59], улучшение секреции инсулина путем повышения содержания NAD^+ в клетке. Никотинамид также способствует регенерации β -клетки [42], предотвращает токсическое влияние NO на островковые клетки [28], а также снижает тормозящее влияние интерлейкина-1b на выделение инсулина β -клетками [16, 45]. Никотиновая кислота подобного действия не оказывает.

Никотинамид дает выраженный лечебный эффект при сахарном диабете. Опыт его использования у больных диабетом с ангиопатиями показал хорошие результаты [7].

Вместе с тем нам практически не встретилось отечественных работ, посвященных изучению действия никотинамида у больных с впервые выявленным ИЗСД, тогда как в современной зарубежной литературе этому вопросу уделяется большое внимание. Работы проводятся для изучения защитного действия никотинамида с целью сохранения секреторной способности β -клеток [18, 23, 35, 43, 45, 52, 53].

Хотя в экспериментальных работах давно была установлена способность никотинамида предотвращать разрушение β -клеток [32], клиническое его применение при сахарном диабете начато в середине 80-х годов. Одними из первых были опубликованы данные [52, 54] о том, что высокие дозы никотинамида (3 г в сутки) способствуют повышению частоты клинической ремиссии у больных с впервые выявленным ИЗСД, при этом отмечается значительное снижение суточной потребности в инсулине и достоверное увеличение секреции инсулина.

Спонтанное увеличение инсулиновой секреции, оцененное по уровню С-пептида, наблюдается у больных с впервые выявленным ИЗСД в начале лечения экзогенным инсулином [54], и это затрудняет оценку терапевтического эффекта никотинамида. Однако через 6 мес после клинического начала заболевания обычно отмечается неуклонное снижение секреции инсулина [50].

P. Vague и соавт. применяли высокие дозы никотинамида у больных ИЗСД по истечении 2-летнего периода болезни тогда, когда период ремиссии закончился [59]. Было отмечено, что и в этом случае уровень HbA_{1c} был значительно ниже, а уровень базального и стимулированного С-пептида — существенно выше в группе больных, получавших 3 г никотинамида в сутки, по сравнению с группой контроля.

Диапазон доз никотинамида, применяемых в лечебных целях при ИЗСД, довольно широк и колеблется от 200 мг/сут [46] до 3 г/сут [53]. Сообщается об эффективности других доз никотинамида: 1 г/сут [18], 1,5 г/сут [35]. Результаты, полученные исследователями, неоднозначны.

Большинство авторов отмечают значительное улучшение метаболического контроля, снижение потребности в инсулине, повышение уровней базального и стимулированного С-пептида, увеличение частоты ремиссии. Однако после отмены никотинамида все эти показатели значительно ухудшаются [5, 35, 46, 52, 53].

В то же время Н. Chase и соавт. [18] не обнаружили существенных различий в уровнях базального и стимулированного С-пептида, суточной потребности в инсулине, уровне HbA1c между пациентами, получавшими никотинамид, и контрольной группой. Аналогичные данные приводят Н. Ikova и соавт. [26].

Отсутствие эффекта от применения никотинамида могло зависеть от нескольких факторов: возраста больных, остроты начала заболевания, поскольку известно, что в более молодом возрасте уменьшение массы функционирующих β -клеток происходит более быстро, достигая к концу первого года заболевания критических значений [41]. В этих случаях не приходится рассчитывать на успех [50, 58].

Эти данные были подтверждены в одной из последних работ группы исследователей под руководством Р. Pozzilli [45]. Авторами показано, что никотинамид может сохранить и улучшить функцию β -клеток у больных с началом заболевания в постпубертатном периоде (старше 15 лет). Несмотря на то что дозы никотинамида, применяемые для лечения больных с впервые выявленным ИЗСД, в 100–150 раз превышают суточную потребность в нем здорового человека, существенных побочных эффектов при его использовании не отмечено [42, 53].

С тех пор как никотинамид и никотиновая кислота были использованы для лечения шизофрении, литература по психиатрии является хорошим источником информации, касающейся побочного действия этих препаратов. Диапазон применяемых при этом доз был весьма широк и колебался от 3 до 12 г в сутки. Токсическое поражение печени встречалось крайне редко — описан только один случай из 6000 наблюдений [25]. Таким образом, по данным литературы, прием никотинамида в дозе 3 г в сутки относительно безопасен, хотя целесообразен регулярный контроль функции печени.

Обсуждается вопрос о возможном канцерогенном действии никотинамида. Т. Yamagami и соавт. [60] показали, что никотинамид вместе с аллоксаном и стрептозотоцином оказывает канцерогенное действие у крыс. Однако впоследствии не сообщалось данных в отношении онкогенного действия никотинамида у животных [40]. Более того, исследования S. Le Doux [33], проведенные в культуре клеток инсулиномы крыс, показали, что прямые повреждения цепи ДНК в аллоксановой модели диабета уменьшались в присутствии никотинамида. Поэтому нет никаких веских аргументов, запрещающих применение никотинамида у больных ИЗСД [42, 53].

В настоящее время имеется два основных направления в исследовании свойств никотинамида. Первое — изучение эффективности никотинамида в доклинической стадии развития сахарного диабета у взрослых и детей [21, 22]. В стадии иммунологических нарушений, когда β -клетки еще

не истощились и способны производить большое количество инсулина, никотинамид может быть особо эффективен [31, 34, 42]. Рекомендуется назначать никотинамид родственникам больных сахарным диабетом первой степени родства при выявлении у них высоких титров антител к β -клетке (ICA) — более 20 JDF units. Вместе с тем при уровне ICA 80 и более JDF препарат менее эффективен.

Второе направление — исследование эффективности никотинамида у больных с впервые выявленным ИЗСД в стадии клинической манифестации.

а) Необходимо определить достаточные и эффективные дозы, обеспечивающие наступление клинической ремиссии, сохранение остаточной инсулиновой секреции и улучшение метаболического контроля.

б) Следует изучить возможность сочетания с другими препаратами, в частности с иммуномодуляторами. В схемы лечения могут быть включены интенсифицированная инсулинотерапия [14, 48], низкие дозы циклоспорина А [56], глюкокортикоиды [57], ингибиторы свободных радикалов [44, 47], поскольку все эти препараты влияют на различные стадии инсулита.

Никотинамид и его сочетание с α -токоферола ацетатом были нами применены в комплексной терапии больных с впервые выявленным ИЗСД [5, 6, 11, 12, 19, 49]. В группу обследованных был включен 61 пациент (33 женщины и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 30 лет ($21,4 \pm 6,3$ года). Длительность заболевания колебалась от 1 до 10 мес. Все больные исходно были в состоянии декомпенсации (HbA1c $10,9 \pm 1,72\%$). Интеркуррентные заболевания и сосудистые осложнения отсутствовали. Все пациенты получали лечение диетой и инсулином (инсулин средней продолжительности действия дважды в день и короткого действия перед каждым приемом пищи).

Все больные были разделены на 4 группы методом случайной выборки.

В 1-й группе ($n = 12$), помимо традиционной инсулинотерапии, больным назначали α -токоферола ацетат в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в сутки (600–800 мг/сут) в течение 6 мес.

Во 2-й группе ($n = 11$) больные получали никотинамид в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки (1600–1800 мг/сут) в течение того же периода.

В 3-й группе ($n = 12$) проведено лечение сочетанием вышеуказанных препаратов в тех же дозах.

В четвертой группе ($n = 26$) больные получали только инсулинотерапию. (В дальнейшем 8 человек были исключены в связи с отказом от обследования).

Об эффективности проводимого лечения судили по степени компенсации углеводного обмена (HbA1c), уровням базального и стимулированного пищевой нагрузкой С-пептида, суточной потребности в инсулине (доза инсулина на 1 кг массы тела), частоте развития клинической ремиссии.

Проведена оценка функциональной активности мононуклеарных клеток по способности секретировать интерлейкин-1 и содержанию этого цитокина в сыворотке крови.

При применении различных схем лечения нами были получены следующие результаты: отме-

чено достоверное повышение уровня стимулированного С-пептида в группах больных, получавших никотинамид и его сочетания с α -токоферола ацетатом. После отмены антиоксидантов к концу первого года наблюдения достаточные уровни стимулированного С-пептида сохранялись в этих же группах. В группе больных, получавших монотерапию инсулином, отмечено неуклонное снижение уровня С-пептида.

Лучшие показатели компенсации по уровню гликированного гемоглобина наблюдались в группах больных, получавших никотинамид и его сочетание с α -токоферола ацетатом, но только в группе пациентов, получавших сочетание антиоксидантов, этот показатель приблизился к норме. После отмены антиоксидантов во всех группах отмечено ухудшение показателей компенсации.

Содержание интерлейкина-1 в сыворотке крови снизилось во всех группах обследованных, но максимально приблизилось к норме только в группе пациентов, которым был назначен никотинамид. Функциональная активность мононуклеарных клеток по способности секретировать интерлейкин-1 неуклонно нарастала у больных, получавших лечение только инсулином. Значительно меньшее нарастание этого показателя отмечено в группах пациентов, получавших антиоксиданты. Это увеличение было минимальным у больных, получавших, помимо инсулинотерапии, сочетание никотинамида и α -токоферола ацетата. Полученные результаты позволили предположить, что применение никотинамида и его сочетание с α -токоферола ацетатом может препятствовать развитию новой аутоиммунной атаки против оставшихся β -клеток.

При применении антиоксидантов нами отмечено достоверное повышение активности защитных ферментов клетки (СОД и ГЛП), оно было наибольшим в группе пациентов, получавших сочетание антиоксидантов.

Критерием клинической ремиссии считали потребность в инсулине не более 0,4 ЕД на 1 кг массы тела при условии поддержания нормогликемии и агглюкозурии и уровня $HbA_{1c} \leq 6\%$. В группе пациентов, получавших монотерапию инсулином, ремиссия наступила в 17% наблюдений, при использовании α -токоферола ацетата — в 33%, никотинамида — в 45%, и сочетания α -токоферола ацетата и никотинамида — в 89% наблюдений.

В ходе нашего обследования мы не выявили побочных эффектов при применении достаточно больших доз указанных препаратов.

На основании полученных нами данных был сделан вывод о том, что применение в комплексной терапии впервые выявленного ИЗСД достаточных доз никотинамида и α -токоферола ацетата вызывает увеличение секреции С-пептида, улучшение компенсации углеводного обмена, снижение потребности в инсулине, способствует развитию клинической ремиссии заболевания. Сдерживающий эффект сочетания никотинамида и α -токоферола ацетата на функциональную активность мононуклеарных клеток может предотвратить развитие новой аутоиммунной атаки и защитить оставшиеся β -клетки от токсичных продуктов свободнорадикального окисления. Это позволяет предположить, что применение указанных

препаратов необходимо на самых ранних этапах заболевания.

Тем не менее на сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы как теоретического, так и практического плана. Необходимо разработать алгоритм применения никотинамида и α -токоферола ацетата, уточнить длительность курсов и целесообразность их повторения, вопросы ежедневной и курсовой доз, необходимого и достаточного набора иммунологических, метаболических и функциональных маркеров для формирования групп высокого риска и дальнейшего слежения за эффективностью терапии.

Другой стороной проблемы является необходимость ранней профилактики сосудистых осложнений диабета. В этом смысле, учитывая их патогенез, антиоксидантные препараты незаменимы. Согласно нашим данным [11], уже в дебюте ИЗСД у ряда больных с поликлональной активацией иммунной системы, усилением процессов пероксидации липидов и ослаблением антиоксидантной защиты появляются условия для развития первых признаков сосудистых осложнений заболевания. Это делает необходимым назначение комплексной терапии никотинамидом и антиоксидантными препаратами уже в дебюте заболевания, что позволит улучшить течение заболевания и отсрочить развитие поздних сосудистых осложнений [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов Г. З., Бушма М. И., Лукиенко П. И. // *Вопр. мед. химии.* — 1988. — № 1. — С. 39–41.
2. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. — М., 1975.
3. Великий Н. Н., Обросова И. Г., Ефимов А. С. // *Вопр. мед. химии.* — 1992. — № 4. — С. 45–52.
4. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
5. Горелышева В. А. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантных ферментов у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — С. 39–42.
6. Горелышева В. А., Смирнова О. М., Романовская Г. А., Филиппов И. К. // *Клин. фармакол. и тер.* — 1993. — № 3. — С. 51–53.
7. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
8. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М., 1984.
9. Обросова И. Г. Изучение действия никотинамида на сорбитоловый путь обмена глюкозы при экспериментальном диабете: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
10. Обросова И. Г., Великий Н. Н., Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринологии.* — 1988. — № 1. — С. 74–80.
11. Смирнова О. М. Клинические, иммуногенетические гормонально-метаболические аспекты впервые выявленного инсулинзависимого сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
12. Смирнова О. М., Горелышева В. А., Арбузова М. И. и др. // *Симпозиум. Сахарный диабет сегодня: Материалы.* — М., 1995. — С. 33.
13. Andersen H. U., Jorgensen K. H., Egeberg J. // *European Association for the Study of Diabetes. 29-th Annual Meeting Abstracts-Istanbul, 1993.* — N 231. — P. A62.
14. Brunetti P., Bolli G. B. // *Immunotherapy of Type I Diabetes / Eds D. Andreani, H. Kolb, P. Pozzilli.* — Chichester, 1989.
15. Birkard V., Fengler E. M., Kolb H. // *Diabetologia.* — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A215.
16. Buscema M., Vinci C., Gatta C. et al. // *Metabolism.* — 1992. — Vol. 41. — P. 296–300.
17. Cetkovic-Cvrlje M., Sandler S., Eizirik D. L. // *European Association for the Study of Diabetes. 29-th Annual Meeting. Abstracts — Istanbul, 1993.* — N 229. — P. A61.
18. Chase H. P., Batter-Simon N., Garg S. // *Diabetologia.* — 1990. — Vol. 33. — P. 444–446.

19. Dedov I. I., Gorelysheva V. A., Smirnova O. M. et al. // International Diabetes Congress: 15-th Abstracts. Kobe. — 1994. — P. 314.
20. Elliott R. B., Bibby N. J., Reddy S. // Immunology of Diabetes. (Proceedings. 19-th International Workshop) / Eds E. Shafir, P. Vardy. — Jerusalem, 1990. — P. 34.
21. Elliott R. B., Chase H. P., Pilcher C. C. // The Immunology of Diabetes (9-th International Workshop) — Melbourne, 1988. — P. 18.
22. Elliott R. B., Chase H. P. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 362—365.
23. Gorelysheva V. A., Smirnova O. M., Dedov I. I. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Suppl. 1. — P. 14.
24. Grankvist K., Marklund S. L., Taljedal J.-B. // Biochem. J. — 1981. — Vol. 182. — P. 17—23.
25. Hoffer A. // Schizophrenia. — 1969. — Vol. 1. — P. 78—87.
26. Ilkova H., Gorpe U., Kadioglu P. et al. // International Congress of Endocrinology, 9-th: Abstracts. — Nice, 1992. — P. 376.
27. Jnone Y., Tanigawa K., Tamura K. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A115.
28. Kallman B., Burkard U., Krancke K. D. et al. // Life Sci. — 1992. — Vol. 51. — P. 671—678.
29. Kolb H., Burkard V., Appels M. // J. Autoimmun. — 1990. — Vol. 3. — P. 1—4.
30. Kroncke K.-D., Funda J., Berschick B. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 232—238.
31. Lampeter E. F. // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19, N 1—2. — P. 105—109.
32. Lazarow A. // Anat. Rec. — 1947. — Vol. 97. — P. 353—358.
33. Le Doux S. P., Hall C. R., Forbes P. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1015—1019.
34. Manna R., Migliore A., Martin L. S. // Brit. J. clin. Pract. — 1992. — Vol. 46, N 3. — P. 177—179.
35. Mendola G., Casamitjana R., Gomis R. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 160—162.
36. Mendola J., Wright J. R., Lacy P. E. // Diabetes. — 1989. — Vol. 35. — P. 379—385.
37. Nakajama H., Fujino-Kurihara H., Hanafusa T. et al. // Biomed. Res. — 1985. — Vol. 6. — P. 185—189.
38. Nerup J. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, Suppl. 2. — P. S82—S89.
39. Nomicos I. N., Prowse S. J., Carotenuto P. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 1302—1304.
40. Okamoto H. // Bio Essays. — 1985. — Vol. 2. — P. 15—21.
41. Pipeleers D., Ling Zh. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1992. — Vol. 8, N 3. — P. 209—227.
42. Pociot F., Reimers J. I., Andersen H. U. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, N 6. — P. 574—576.
43. Pozzilli P., Lampeter E., Di Mario U., Andreani D. // Immunotherapy of Type I Diabetes. — London, 1989. — P. 35—54.
44. Pozzilli P. The IMDIAB Study Group // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 314.
45. Pozzilli P., Visalli N., Signore A. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 848—852.
46. Pozzilli P., Visalli N., Ghirlanda G. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 568—572.
47. Pozzilli P., Andreani D. // Diabet. Metab. Rev. — 1993. — Vol. 9. — P. 219—239.
48. Shah S. C., Malone J. I., Simpson M. E. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 550—554.
49. Smirnova O., Tchugunova L., Gorelysheva V. et al. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Suppl. 1. — P. 14.
50. The DCCT Research Group. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: Observation during eligibility testing for the diabetes control and complications trial (DCCT) // J. clin. Endocrin. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 30—36.
51. Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 316—318.
52. Vague P., Vialettes B., Lassmann-Vague V. // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 619—620.
53. Vague P., Picq R., Bernal M. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 316—321.
54. Vague P., Vialettes B., Lassman V. // Acta diabetol. lat. — 1985. — Vol. 21. — P. 293—304.
55. Varsanyi-Nagy M., Datufalsa V., Buckingham B. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 496.
56. Vialettes B., Picq R., du Rostu M. // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7, N 8. — P. 731—735.
57. Visalli N., Lucentini L., Crino A. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A218.
58. Wallenstein M., Dahlquist G., Persson B. // Ibid. — 1988. — Vol. 31. — P. 664—669.
59. Wilson G. L., Patton N. J., McCord J. M. // Ibid. — 1984. — Vol. 27. — P. 587—591.
60. Yamagami T., Miwa A., Takasawa S. et al. // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — P. 1845—1849.
61. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 401—404.

Поступила 07.12.95

© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1996

УДК 616-056.52-07

М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица

ЗНАЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Самарский государственный медицинский университет

Ожирение остается самым распространенным заболеванием населения экономически развитых стран. 16—25% жителей этих стран имеют массу тела, более чем на 15% превышающую норму [4, 8]. Наблюдается рост заболеваемости ожирением за последние 20 лет [66]. Хорошо известна связь избыточной массы тела с такими грозными заболеваниями, как гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) [6, 15].

Современное состояние и особенно отдаленные результаты лечения ожирения остаются неудовлетворительными. Известно, что более чем у 80% больных восстанавливается исходная масса тела в течение первых 3—6 мес после окончания курса лечения [10]. Далеко не до конца изучены механизмы развития заболеваний, связанных с ожирением [15], а следовательно, не разработаны и патогенетически обоснованные схемы их лечения.

После ставших классическими работ J. Vague [71], выполненных более 40 лет назад, появилось множество исследований, показывающих, что риск развития болезней, связанных с ожирением, зависит не только от степени избытка массы тела, возраста пациента, продолжительности заболевания, но и от распределения жира [5, 17, 28]. По некоторым данным, зависимость от распределения жира выражена сильнее, чем зависимость от других факторов, в частности от степени ожирения [5, 17].

Оказалось, что осложнения более характерны для больных с преимущественным накоплением жира на туловище и в брюшной полости (андроидальное, или абдоминальное, или висцеральное, или верхнее ожирение) и менее типичны для больных с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (гиноидальное, или глутеофemorальное, или нижнее ожирение) [5, 17, 28].

Наиболее простой показатель, характеризующий распределение жира, это отношение окруж-

ностей талии и бедер (Т/Б). В большинстве работ за абдоминальное ожирение у женщин принимается $T/B > 0,80-0,82$ [74–76]. Соответственно глутеофеморальное ожирение устанавливается при $T/B < 0,80$. У мужчин риск осложнений, типичных для ожирения, значимо увеличивается при $T/B > 1,0$ и прямо коррелирует с величиной Т/Б [60].

Однако, по мнению ряда авторов, показатель Т/Б не совсем точно отражает массу интраабдоминальной клетчатки, а осложнения теснее всего связаны именно с количеством жира в брюшной полости [16, 28, 40]. В связи с этим все большее значение приобретают методы прямого измерения количества интраабдоминального жира — компьютерная томография и ультразвуковое исследование [2].

Связь распределения жира с дислипидемией и атеросклерозом

Показано, что дислипидемия, прогрессирующие атеросклероза и ишемической болезни сердца более характерны для больных с преимущественно абдоминальным накоплением жира [25, 53, 77]. Нарушения в обмене липидов и липопротеидов крови у них выражаются в повышении уровня триглицеридов (ТГ), особенно фракции, связанной с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП), в повышении уровня холестерина (ХС), связанного с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и в снижении ХС, связанного с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) [16, 22, 77].

В ряде работ обнаружена корреляция этих нарушений с выраженностью абдоминального ожирения. Так, по данным К. Ward и соавт. [77], у мужчин с избыточной массой тела наблюдается положительная связь между уровнем ТГ, ХС-ЛПНП и величиной Т/Б и отрицательная связь между Т/Б и содержанием ХС-ЛПВП. Аналогичные данные получены и у женщин [22, 30].

Снижение уровня ХС-ЛПВП и, наоборот, повышение ТГ и ХС-ЛПНП являются факторами риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, что подтверждено многочисленными эпидемиологическими исследованиями [1, 12, 33].

Связь распределения жира с гипертензией

Повышение артериального давления чаще наблюдается у больных с абдоминальным распределением жира [11, 39, 60, 79]. Так, в частности, у женщин с андроидальным ожирением систолическое артериальное давление достоверно выше, чем у больных с гиноидальным ожирением при одинаковой общей массе [45]. По данным Т. Pollare и соавт. [60], у больных обоего пола с гипертензией величина Т/Б значимо больше, чем в контроле при нормальном артериальном давлении. По данным D. Johnson и соавт. [39], у мужчин как с нормальной массой тела, так и больных ожирением систолическое и диастолическое артериальное давление прямо коррелирует с окружностью талии, величиной Т/Б, а также с количеством абдоминального жира.

Связь распределения жира с нарушением толерантности к углеводам и ИНСД

Нарушение толерантности к углеводам и ИНСД встречаются при абдоминальном ожирении значительно чаще, чем при глутеофеморальном [43, 68]. По данным отдельных авторов, зависимость нарушения толерантности к углеводам от распределения жира выражена сильнее, чем от степени избытка массы тела [34, 43]. Это позволяет рассматривать абдоминальное ожирение как фактор риска развития ИНСД [21, 34].

Известно, что риск заболеваний, связанных с избыточной массой тела, увеличивается с возрастом [15]. В связи с этим интересны результаты исследований, показывающие, что и относительное количество абдоминального жира также увеличивается с возрастом [44, 64, 70]. Так, по данным К. Kotani и соавт. [44], у мужчин наблюдается увеличение содержания интраабдоминального жира в процентах его общего количества от 6–7 в 20 лет до 20 в 30–50 лет и до 30–35 в 60–80 лет. У женщин относительное содержание висцерального жира начинает значимо увеличиваться только после наступления менопаузы, достигая 15% в возрасте 60 лет и 20% в возрасте 70–80 лет.

Механизмы связи распределения жира и заболеваний, типичных для ожирения

Причины более "злокачественного" течения абдоминального ожирения до конца не установлены. В последние годы появились убедительные данные, свидетельствующие о важном патогенетическом значении в развитии заболеваний, связанных с ожирением, гиперинсулинизма (ГИ) и инсулинрезистентности (ИР).

Не подлежит сомнению роль ИР в патогенезе ИНСД [15]. Сложнее механизм участия ГИ и ИР в развитии гипертензии, дислипидемии и атеросклероза.

К настоящему времени получено достаточно много данных, свидетельствующих о неслучайном характере связи инсулина и артериального давления. Так, у больных ожирением при гипертензии уровень инсулина выше, чем при нормальном артериальном давлении [51], причем цифры артериального давления прямо коррелируют с концентрацией этого гормона в плазме [39, 79]. У больных с повышенным артериальным давлением при избыточной массе тела отмечается значимое снижение чувствительности тканей к инсулину по сравнению с больными ожирением, имеющими нормальное артериальное давление. При этом наблюдается прямая корреляция между величиной ИР и артериальным давлением [60].

Механизмы участия ГИ в патогенезе повышения артериального давления, возможно, связаны со стимуляцией ретенции натрия и воды в канальцах почек [14], с повышением активности симпатической нервной системы [39, 60], со стимуляцией образования инсулинподобных факторов роста [27, 59], что может приводить к гипертрофии мышечных и соединительнотканых клеток сосудистой стенки и к увеличению периферического сопротивления [50]. Снижение активности Na-K-зависимой АТФазы в условиях ИР может приводить к задержке натрия в мышечных

клетках стенок артериол и к повышению их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина [18, 36].

На фоне ГИ наблюдается увеличение содержания ТГ, ЛПОНП, ХС-ЛПНП, свободных жирных кислот и снижение уровня ХС-ЛПВП [22, 77]. Обнаружена прямая корреляция между содержанием в крови инсулина и уровнем ТГ и обратная связь концентрации инсулина и величины ХС-ЛПВП и ЛПВП [35, 77].

Механизм связи дислипидемии и ГИ до конца не установлен. Предполагается, что ГИ может приводить к повышению концентрации ТГ и ХС-ЛПНП в результате стимуляции продукции ЛПОНП в печени [19].

С учетом значения ГИ и ИР в патогенезе заболеваний, связанных с ожирением, интересны результаты исследования синтеза инсулина и чувствительности к нему тканей-мишеней в зависимости от распределения жира. Оказалось, что и ГИ, и ИР более выражены при абдоминальном ожирении, чем при глютеофеморальном [26, 49, 53, 55, 74]. В работе К. Ward и соавт. [77] выявлена прямая корреляция между уровнями базального и стимулированного инсулина и величиной Т/Б у мужчин, больных ожирением. Данная связь обнаруживается и у женщин [30].

Этому явлению есть несколько объяснений.

Адиipoциты интраабдоминальной клетчатки имеют более крупные размеры, чем жировые клетки других областей [25]. В них более интенсивно протекают процессы липолиза [61], что приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот в крови [38, 58] и далее к ИР и к компенсирующему ее ГИ [23, 31]. Установлено, что адиipoциты, взятые из брюшной полости, более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов, чем адиipoциты, взятые из других областей [61]. Эти различия связаны с тем, что в абдоминальной клетчатке больше количество и выше активность β -адренорецепторов, тогда как в адиipoцитах других областей преобладают α -адренорецепторы [52].

Согласно другой точке зрения [56, 57], ГИ при абдоминальном ожирении обусловлен снижением деградации инсулина в печени. Авторы показали обратную корреляцию между клиренсом инсулина и величиной Т/Б. ИР, по их мнению, развивается вторично, как реакция тканей на ГИ. Авторы полагают, что замедление деградации инсулина может быть вызвано повышением андрогенной активности, характерной для абдоминального распределения жира [56].

Механизмы возникновения различий в распределении жира

Биологические механизмы, лежащие в основе различий в распределении жира, к настоящему времени в полной мере не установлены [41]. Одна из гипотез связывает накопление жира в абдоминальной области с увеличением содержания в крови кортизола, по аналогии с синдромом Кушинга, для которого характерно верхнее ожирение. Однако обнаружить увеличение содержания кортизола в крови у больных абдоминальным ожирением не удалось [32, 41]. Не обнаружена и

связь между распределением жира и содержанием АКТГ [41].

Более демонстративна связь между распределением жира и содержанием тестостерона. В частности, для больных с андроидальным ожирением характерно увеличение содержания свободного тестостерона и уменьшение содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [20, 67, 74]. Отмечается отрицательная корреляция между величиной Т/Б и уровнем ГСПГ [44]. Положительная связь между содержанием тестостерона и отношением Т/Б обнаруживается и у мужчин, больных ожирением [67].

Кроме рассмотренных выше, имеется еще ряд различий андроидального и глютеофеморального ожирения.

Как было показано в работе L. Van Gaal и соавт. [74], у женщин с абдоминальным распределением жира термогенез, индуцированный глюкозой, выше, чем у женщин с глютеофеморальным распределением жира, и прямо коррелирует с величиной Т/Б, но не с индексом массы тела. Уровень постпрендиального термогенеза у них прямо коррелирует и с содержанием инсулина в крови. Авторы полагают, что более высокий термогенез при абдоминальном ожирении связан со стимулирующим действием инсулина на симпатическую нервную систему. В данном исследовании не отмечено зависимости основного обмена от распределения жира, хотя в других работах отмечалось, что и обмен покоя при абдоминальном ожирении выше, чем при глютеофеморальном [80].

При андроидальном ожирении у женщин безжировая масса тела выше, чем при гиноидальном [46]. Имеются различия и в составе мышечных волокон. Так, при гиноидальном ожирении преобладают медленные волокна, тогда как при андроидальном количество медленных и быстрых волокон примерно одинаковое и соответствует таковому у мужчин [46]. Интересно, что количество быстрых мышечных волокон значимо коррелирует с отношением Т/Б, базальным содержанием инсулина и С-пептида [46].

В ряде работ проводился сравнительный анализ эффективности некоторых методов лечения ожирения (диета, анорексигенные препараты) в зависимости от распределения жира. Полученные при этом результаты неоднозначны. В отдельных сообщениях показано, что гипокалорийная диета более эффективна у больных с абдоминальным распределением жира [72]. Однако эти данные не нашли подтверждения в работах других авторов [75]. В ряде исследований отмечалась более высокая эффективность анорексигенного препарата дексфенфлюрамина у больных абдоминальным ожирением [72, 78]. Однако согласно другим данным эффект дексфенфлюрамина не зависит от распределения жира [9].

Противоречивы и результаты исследований реакции тех или иных жировых депо на лечение ожирения. Так, согласно одним данным, под действием гипокалорийной диеты и физических нагрузок больше снижается объем абдоминальной клетчатки [13, 37], согласно другим, распределение жира (отношение Т/Б) в ходе редукции массы тела не меняется [3, 29].

Имеются исследования, показывающие, что при уменьшении избыточной массы тела у боль-

ных ожирением уменьшается концентрация инсулина в крови, восстанавливается чувствительность тканей к углеводам, нормализуются спектр липидов плазмы и артериальное давление [47]. Однако мы не встретили данных о связи этих изменений именно с редукцией массы абдоминального жира. Этот и другие изложенные выше вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, гетерогенность популяции больных ожирением по распределению жира имеет важное клиническое значение. Ряд вопросов, возникающих при этом, нуждается в дальнейшем изучении. К сожалению, в отечественной литературе практически отсутствуют исследования, посвященные распределению жира. Мы надеемся, что в дальнейшем это положение будет исправлено, что сыграет положительную роль в оптимизации лечения ожирения, а также в профилактике и лечении связанных с ним заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson K. M., Castelli W. P., Levy D. // J. Amer. med. Assoc. — 1987. — Vol. 257. — P. 2176—2180.
- Armellini F., Zamboni M., Robbi R. et al. // Int. J. Obes. — 1993. — Vol. 17. — P. 209—214.
- Ashwell M. A., McCall S. A., Cole T. J., Dixon A. K. // Human Body Composition and Fat Distribution. — Wageningen, 1986. — P. 227—242.
- Barnard R. J., Ugianskis E. J., Martin D. A., Inkeles S. B. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 69, N 3. — P. 440—444.
- Bjorntorp P. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10. — P. 493—496.
- Bjorntorp P. // Medicographia. — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 45—47.
- Bonora E., Coscelli C., Butturini U. // Int. J. Obes. — 1985. — Vol. 9, N 6. — P. 307—312.
- Bray G. A. // West. J. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 429—441.
- Bremer J. M., Scott R. S., Linton C. J. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18, N 3. — P. 199—205.
- Campbell D. B. // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1991. — Vol. 2, N 1. — P. 93—113.
- Cassano P. A., Segal M. R., Vokonas P. S., Weiss S. T. // An. Epidemiol. — 1990. — Vol. 1, N 1. — P. 33—48.
- Castelli W. P., Garrison R. J., Wilson P. W. F. et al. // J. Amer. med. Assoc. — 1986. — Vol. 256. — P. 2835—2838.
- Chowdhury B., Kvist H., Andersson B. et al. // Int. J. Obes. — 1993. — Vol. 17. — P. 685—691.
- DeFronzo R. // Diabetologia. — 1981. — Vol. 21. — P. 165—171.
- DeFronzo R. A., Ferrannini E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 3. — P. 173—194.
- Despres J. P., Tremblay A., Perusse L. et al. // Int. J. Obes. — 1988. — Vol. 12, N 1. — P. 1—13.
- Despres J. P., Moorjani S., Lupien P. J. et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10. — P. 497—511.
- Dominiczak A. F., Bohr D. F. // J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7, Suppl. — P. 107—115.
- Dwyer J. T., Krall E. A., Coleman K. A. // J. Amer. Diet. Assoc. — 1987. — Vol. 87. — P. 1509—1512.
- Ewans D. J., Hoffmann R. G., Kalkhoff R. K., Kissebah A. H. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 304—309.
- Ewans D. J., Murray R., Kissebah A. H. // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1515—1525.
- Ferland M., Despres J. P., Nadeau A. et al. // Int. J. Obes. — 1991. — Vol. 15. — P. 677—688.
- Ferrannini E., Barrett E. J., Bevilacqua S., DeFronzo R. A. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1737—1747.
- Ferrannini E., Haffner S. M., Mitchell B. D., Stern M. P. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 416—422.
- Foster C. J., Weinsier R. L., Birch R. et al. // Int. J. Obes. — 1987. — Vol. 11, N 2. — P. 151—161.
- Freedman D. S., Srinivasan S. R., Burke G. L. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1987. — Vol. 46. — P. 403—410.
- Froesch E. R., Schmid C., Schwander J., Zapf J. // Ann. Rev. Physiol. — 1985. — Vol. 47. — P. 443—467.
- Fujimoto W. Y., Newell-Morris L. L., Grote M. et al. // Int. J. Obes. — 1991. — Vol. 15, N 1. — P. 41—44.
- Garrow J. S. // Acta med. scand. — 1988. — Suppl. 723. — P. 199—203.
- Gigolini M., Seidell J. C., Chrzewska J. et al. // Metabolism. — 1991. — Vol. 40. — P. 781—787.
- Goldrick R. B., McLoughlin G. M. // J. clin. Invest. — 1970. — Vol. 49. — P. 1313.
- Grenman S., Ronnema T., Irijala K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 1257—1261.
- Grundy S. M. // J. Amer. med. Assoc. — 1986. — Vol. 256. — P. 2849—2858.
- Haffner S. M., Stern M. P., Hazuda H. P. et al. // Diabet. Care. — 1986. — Vol. 9. — P. 153—161.
- Haffner S. M., Fong D., Hazuda H. P. et al. // Metabolism. — 1988. — Vol. 37. — P. 338—345.
- Hermes R. K. // Hypertension. — 1987. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 20—22.
- Houmard J. A., McCulley C., Roy L. K. et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 243—248.
- Jensen M. D., Haymond M. V., Rizza R. A. et al. // J. clin. Invest. — 1989. — Vol. 83. — P. 1168—1173.
- Johnson D., Prudhomme D., Despres J. P. et al. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 881—890.
- Kanai H., Matsuzawa Y., Kotani K. et al. // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — P. 484—490.
- Kaye S. A., Folsom A. R. // Int. J. Obes. — 1991. — Vol. 15. — P. 437—439.
- Kissebah A. H., Vydellingum N., Murray R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 254—260.
- Kissebah A. H., Peiris A. // Diabet. Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5, N 2. — P. 83—108.
- Kotani K., Tokunaga K., Fujioka T. et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 207—212.
- Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L. et al. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1150—1162.
- Krotkiewski M., Bjorntorp P. // Int. J. Obes. — 1986. — Vol. 10. — P. 331—341.
- Kumagai S., Shono N., Kondo Y., Nishizumi M. // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 249—254.
- Landsberg L. // Q. J. Med. — 1986. — Vol. 236. — P. 1081—1090.
- Leonetti D. L., Bergstrom R. W., Shuman W. P. et al. // Int. J. Obes. — 1991. — Vol. 15. — P. 345—357.
- Lever A. F. // J. Hypertens. — 1986. — Vol. 4. — P. 515—524.
- Manicardi V., Camellini L., Bellodi G. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 1302—1304.
- Mauriege P., Galitzky J., Berlan M., Lafontan M. // Eur. J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 17. — P. 156—165.
- Modan M., Or J., Karasik A. et al. // Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 1165—1175.
- Ostlund R. E., Staten M., Kohrt W. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 229—234.
- Parker D. R., Weiss S. T., Troisi R. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1993. — Vol. 58, N 2. — P. 129—136.
- Peiris A. N., Mueller R. A., Struve M. F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64. — P. 162—169.
- Peiris A. N., Struve M. F., Kissebah A. H. // Int. J. Obes. — 1987. — Vol. 11. — P. 581—589.
- Peiris A. N., Kissebah A. H. // Clin. Res. — 1988. — Vol. 36. — P. 488A.
- Pfeifle B., Ditschuneit H. // Diabetologia. — 1981. — Vol. 20. — P. 151—158.
- Pollare T., Lithell H., Berne C. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 167—174.
- Rebuffe-Scrive M., Enk L., Crona N. et al. // J. clin. Invest. — 1985. — Vol. 75. — P. 1973—1976.
- Rebuffe-Scrive M., Anderson B., Olbe L., Bjorntorp P. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38. — P. 453—458.
- Schutz Y., Tremblay A. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 67—69.
- Schwartz R. S., Shuman W. P., Bradbury V. L. et al. // J. Gerontol. — 1990. — Vol. 45. — P. M181—M185.
- Selby J. V., Friedman G. D., Quesenberry C. P. // Amer. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 129. — P. 43—53.
- Simopoulos A. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 499. — P. 4—14.
- Solert J. T., Folsom A. R., Kushi L. H. et al. // J. clin. Epidemiol. — 1988. — Vol. 41. — P. 1075—1078.
- Sparrow D., Borkan G. A., Gersdorf S. G. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 411—415.
- Stefanick M. L., Williams P. T., Krauss R. M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64. — P. 723—729.
- Tonkeller I. D., Seidell J. C., Van Noord P. A. H. et al. // Int. J. Obes. — 1990. — Vol. 14. — P. 753—761.
- Vague P. // Amer. J. clin. Nutr. — 1956. — Vol. 4, N 1. — P. 20—34.

72. Van Gaal L., Vansant G., Van Acker K., De Leeuw I. // J. Amer. Coll. Nutr. — 1988. — Vol. 7. — P. 402.
73. Van Gaal L., Vansant G., Vandevoorde K. et al. // Int. J. Obes. — 1989. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 141.
74. Van Gaal L. F., Vanuytsel J. I., Greet A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 333–338.
75. Vansant G., Den Besten C., Weststrate J., Deurenberg P. // Ibid. — 1988. — Vol. 12. — P. 133–140.
76. Vansant G., Van Gaal L., De Leeuw I. // J. Amer. Coll. Nutr. — 1989. — Vol. 8. — P. 597–601.
77. Ward K. D., Sparrow D., Vokonas P. S. et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18, N 2. — P. 137–144.
78. Weaver J. U., Kopelman P. G., Shelbourn S. L. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 87.
79. Weinsier R. L., Norris D. J., Birch R. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 10, N 1. — P. 11–17.
80. Weststrate J., Dekker J., Stoel M. et al. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39. — P. 11–17.

Поступила 10.10.95

© Е. П. ГИТЕЛЬ, В. В. ФАДЕЕВ, 1996

УДК 616.37-006.88-08]-07

Е. П. Гитель, В. В. Фадеев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов), клиника акушерства и гинекологии (дир. — проф. М. Н. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова

Эндокринные опухоли поджелудочной железы (островково-клеточные) и желудочно-кишечного тракта являются достаточно редкими заболеваниями — частота выявления новых случаев от 0,4 до 1,5 на 100 000 жителей [20]. Вместо более широкого термина "АПУДомы" в последнее время в клинической литературе из практических соображений стал более употребим термин "гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли" (ГЭПЭО). В результате многочисленных клинических и фундаментальных исследований в настоящее время описано около 19 типов ГЭПЭО и более 40 продуктов их секреции [22]. Большинству опухолей свойственна мультигормональная секреция, но развитие клиники эндокринного синдрома определяется преобладанием выработки какого-то одного гормона [3, 14]. Основными ГЭПЭО являются инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома, и гормонально-неактивные эндокринные опухоли [11, 58, 59]. Под гормонально-неактивными ГЭПЭО подразумеваются опухоли, происходящие из эндокринных клеток, но лишенные способности секретировать тот или иной гормон. ГЭПЭО различаются не только по продукции того или иного гормона, но и по характеру опухолевого роста. За исключени-

ем инсулином, в основном речь идет о злокачественных опухолях (см. таблицу), но по сравнению с другими карциномами спонтанный рост опухоли чаще бывает относительно медленным. Существенное клиническое значение, во многом определяющее лечебные подходы, имеет очень различный темп опухолевого роста. Описаны случаи спонтанного течения процесса более 10 лет [10], а также бурный рост опухоли, приводящий к смерти буквально за месяцы. В последние годы интерес к ГЭПЭО значительно возрос, что, вероятно, связано с созданием более совершенных методов топической диагностики и лечения, которые значительно улучшили прогноз.

Диагностика и топическая диагностика

В диагностическом поиске при ГЭПЭО можно условно выделить 3 этапа: 1-й — клинический этап (см. таблицу), 2-й — параклиническое подтверждение синдрома гиперсекреции гормона, куда относится ряд тестов, описанных в руководствах по эндокринологии [4]. Существенные дополнения в этом аспекте отсутствуют, но можно указать на ряд находящихся на стадии разработки направлений. Так, показано, что для злокачественных ГЭПЭО характерен повышенный уровень

Классификация, симптоматика и симптоматическое лечение важнейших ГЭПЭО [59]

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация первичной опухоли	Секретируемый гормон	Частота злокачественности	Симптоматическая терапия
Инсулинома	Гипогликемия натошак	Поджелудочная железа	Инсулин	<5%	Диазоксид Октреотид
Гастриннома (синдром Золлингера — Эллисона)	Гиперсекреция НСГ, рецидивирующие язвы, поносы	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90%	Омепразол, H ₂ -блокаторы
ВИПома (синдром Вернера — Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия	Поджелудочная железа, симпатический ствол	ВИП ГисИзП	>75%	Октреотид
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50%	Октреотид
Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии, бронхokonстрикция	Тонкая кишка	Серотонин, простагландины, тахикинины, гистамин	100%	Октреотид (антагонисты серотонина, фенотиазиновые производные)
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствует	>90%	Не требуется

Примечание. ВИП — вазоинтестинальный пептид, ГисИзП — гистидин-изолейциновый пептид.

в плазме общей для всех гликопротеиновых гормонов α -субъединицы, а также свободной β -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина [30]. Иммуногистохимически показано, что только злокачественные гастриномы могут экспрессировать мРНК АКТГ [47]. Высокая иммунореактивность глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), характерная для ГЭПЭО, в основном свойственна опухолям, еще не давшим метастазов [24].

Принципиально, что островково-клеточные опухоли поджелудочной железы могут быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий-1 (МЭН-1), куда, помимо этого, входят опухоли паращитовидных желез и аденогипофиза. У 65–80% больных с МЭН-1 имеются ГЭПЭО [61]. Таким образом, при симптомах ГЭПЭО как больные, так и их родственники должны быть целенаправленно обследованы для исключения или подтверждения гиперпаратиреоза и поражения аденогипофиза [4, 6]. Высказывается мнение, что карциноид двенадцатиперстной кишки может быть частью синдрома МЭН-3, включающего феохромоцитому и гиперпаратиреоз [29]. Лечение больных с синдромом МЭН требует определенной этапности и, таким образом, несколько иных подходов, чем лечение изолированных ГЭПЭО, описанных в данной работе.

Топическая диагностика — 3-й этап диагностики ГЭПЭО, при которой выясняется не только локализация, но и характер, стадия и темпы прогрессирования опухолевого процесса. Методы топической диагностики ГЭПЭО можно сгруппировать следующим образом: УЗИ: а) стандартное; б) эндоскопическое; в) интраоперационное; доплерография: а) обычная; б) эндоскопическая; томография: а) компьютерная; б) магнитно-резонансная; эндоваскулярные методы: а) ангиография; б) исследование проб портальной венозной крови; скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Информативность стандартного УЗИ считают ниже, чем других методов из-за недостаточной интенсивности внутреннего эхосигнала от опухоли [1, 57]. Эндоскопическое УЗИ наряду со скинтиграфией соматостатиновых рецепторов стало наиболее перспективным методом [11, 57, 60]. Как было показано, чувствительность эндоскопического УЗИ в диагностике эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта составила 69 и 70% соответственно при специфичности метода 80%, что в данном исследовании оказалось выше, чем у других методов [60]. Не меньшую ценность имеет и интраоперационное УЗИ [43], но необходимо стремиться локализовать опухоль до операции. Ряд авторов [23] вообще не рекомендуют пытаться локализовать инсулиному до операции, поскольку сочетание интраоперационного УЗИ и пальпации обеспечивает, по их мнению, 100% положительный результат.

Указаний на использование в топической диагностике ГЭПЭО доплерографии мало [57]. Обычная цветная доплерография выявляет внутриопухолевое кровоснабжение примерно в 25% случаев, тогда как эндоскопическая модификация этого метода — в 100% у небольшой группы больных.

Диагностическая ценность таких методов, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, для различных опухолей, по данным разных авторов, значительно варьирует; информативность компьютерной томографии около 50% [4, 31, 33, 35, 63]. До последнего времени одними из самых ценных остаются эндоваскулярные методы. Так, в диагностике инсулином ангиография дает положительный результат в 60–90% случаев [3, 4]. Для смешанной группы больных (инсулиномы, глюкагономы, нефункционирующие опухоли) эта цифра составила 50% [31]. Однако технические сложности, инвазивность исследования и возможные осложнения, связанные с ангиографией, а также сопоставимая с другими методами для ряда опухолей диагностическая ценность заставила искать иные подходы. То же касается и исследования проб портальной венозной крови, которому посвящен ряд работ [17, 27]. После катетеризации портальной системы исследуют пробы крови, и если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50%, то можно думать о соответствующей локализации опухоли.

Новым и весьма перспективным методом топической диагностики ГЭПЭО стала скинтиграфия соматостатиновых рецепторов [11, 33, 35, 63], которая еще не получила широкого применения в нашей стране. Эффективность использования аналога соматостатина длительного действия октреотида (сандостатин, SMS 201–995) показана для большинства ГЭПЭО (см. ниже), что, вероятно, связано с существованием у них соматостатиновых рецепторов. В основе метода лежит связывание соматостатиновых рецепторов ГЭПЭО со специфическими агонистами, в которые введена радиоактивная метка. Таким препаратом является ^{111}In -пентетреотид (^{111}In -pentetreotide; octreoscan-111). На больших группах больных показана высокая диагностическая ценность метода [33, 35]. У пациентов с клиническими и биохимическими признаками опухоли чувствительность топической диагностики первичных опухолей и их метастазов составила 88%. В 34% случаев скинтиграфия соматостатиновых рецепторов по диагностической ценности превзошла, в 52% оказалась равной, а в 14% ниже ценности УЗИ и компьютерной томографии [33]. Метод может оказаться незаменимым для локализации мелких ГЭПЭО (до 1 см), составляющих основную проблему топической диагностики. Однако скинтиграфия соматостатиновых рецепторов не должна противопоставляться другим методам, поскольку она не позволяет выявить опухолевую ткань, лишенную рецепторов. Возможности этого метода следующие [35]: топическая диагностика первичных ГЭПЭО и их метастазов; послеоперационный контроль возникновения рецидива опухоли; дифференциальная диагностика эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами.

Таким образом, топическая диагностика ГЭПЭО является комплексной, индивидуальной и при необходимости может включать в себя оптимальную комбинацию любых перечисленных методов.

Лечение

Лечение ГЭПЭО можно подразделить на хирургическое, антипролиферативное и симптоматическое. В большинстве случаев методом выбора является хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство имеет смысл даже тогда, когда имеются свежие, особенно солитарные, медленно растущие метастазы [51]. В случае гормонально-активной опухоли это часто приводит к значительному уменьшению симптоматики, связанной с гиперсекрецией гормона [61]. Показано, что даже мелкие опухоли могут сочетаться со множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы и печень [47]. Хирургическое вмешательство должно быть экономным и в случае опухолей поджелудочной железы заключаться в удалении только измененного участка. Простая энуклеация является операцией выбора. Когда выполнить ее нельзя, лучшей операцией следует считать дистальную резекцию или панкреатодуоденальную резекцию [23]. Спорные вопросы хирургического лечения ГЭПЭО часто заставляют рассматривать соотношение операционного риска и благоприятных результатов вмешательства, поскольку агрессивные хирургические подходы не всегда улучшают выживаемость [27]. До сих пор не было показано, что лечение печеночных метастазов эмболизацией продлевает жизнь больных. При этом побочные эффекты вплоть до смерти больного от фульминантного некроза печени достаточно часты. Основными показаниями для применения эмболизации считаются изолированные, хорошо васкуляризованные метастазы [7, 16, 59].

Антипролиферативная терапия

Как указывалось, ГЭПЭО различаются не только продуцируемыми гормонами, но и особенностями опухолевого роста: есть опухоли с очень быстрым, молниеносным ростом и с очень медленным ростом и даже без такового в течение ряда лет [10, 15]. Утверждение справедливо как для гормонально-активных, так и для неактивных опухолей. Это имеет большое клиническое значение: антипролиферативная терапия не должна применяться во всех случаях метастатических ГЭПЭО. Перед ее началом необходимо убедиться в прогрессировании опухолевого процесса. Очень медленно растущие опухоли, а также опухоли, прекратившие на длительное время свой рост, делают антипролиферативную терапию не показанной. Таким пациентам в случае гормонально-активных опухолей показана симптоматическая терапия эндокринных синдромов (см. ниже). Антипролиферативную терапию рекомендуется начинать, если у больного имеются четкие признаки прогрессирования опухолевого процесса на протяжении 3–6 мес с момента установления диагноза, выявляемые описанными выше методами. К признакам прогрессирования относят увеличение объема опухоли, а также объема и числа метастазов более чем на 25% [59]. Основными средствами антипролиферативной терапии на сегодняшний день являются октреотид (сандостатин), α -интер-

ферон и химиотерапия [11, 13, 44, 53, 58, 59]. В процессе консервативного лечения большинства опухолей необходимо соблюдать этапность: 1-й этап — октреотид, 2-й этап — октреотид в сочетании с α -интерфероном, 3-й этап — химиотерапия.

Октреотид

Октреотид является длительно действующим аналогом соматостатина. Период полураспада октреотида составляет 100 мин, что в 30 раз больше, чем у естественного соматостатина. Впервые эффективность соматостатина была выявлена в отношении подавления секреции гормона роста при аденоме гипофиза [38]. Впоследствии установили эффективность соматостатина и октреотида в подавлении симптоматики ГЭПЭО, и было показано, что препараты подавляют выброс практически всех гормонов, секретируемых опухолями [49]. Последний феномен используется в симптоматической терапии ГЭПЭО (см. ниже). Соматостатин и октреотид обладают антипролиферативной активностью в отношении ряда солидных опухолей после их пересадки мышам. Это опухоли молочной железы, предстательной железы, легкого, толстой кишки и поджелудочной железы [26]. Механизм, лежащий в основе этого антипролиферативного эффекта, не выяснен. Предполагается, что соматостатин может подавлять секрецию необходимых для роста опухоли гормонов, аутокринных опухолевых факторов роста, влияя на пролиферативную активность путем стимуляции рецепторзависимой тирозинкиназы [39]. Антипролиферативные и антисекреторные влияния, очевидно, не зависят друг от друга [59]. На сегодняшний день открыто 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1–5), которые гетерогенно экспрессированы в различных ГЭПЭО. В связи с этим было показано, что эффективность октреотида в какой-то степени связана с экспрессией SSTR-2 [37].

При симптоматическом лечении гормонально-активных метастатических ГЭПЭО октреотидом сообщалось о пациентах, у которых при длительной терапии удавалось добиться уменьшения размеров опухоли [18, 36, 52, 55, 64]. Из доклада, объединившего данные литературы о 94 больных с метастатическими ГЭПЭО (карциноид, гастринома, ВИПома, глюкагонома, инсулинома), получавших октреотид, следует, что за время наблюдения в 13% случаев отмечено уменьшение объема опухолевой ткани, в 63% — прекращение роста и у 24% больных рост опухоли продолжался [28]. Однако следует отметить, что в данном случае перед началом терапии не оценивали характер роста опухоли, т. е. часть опухолей могла изначально не проявлять прогрессирующего роста. Большой интерес представляют предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования "Sandostatin-Studie" у 122 пациентов с метастатическими ГЭПЭО, которые получали по 200 мг октреотида 3 раза в день. В 4,4% случаев отмечен частичный регресс опухоли, в 50% прекращение роста; у 45,6% рост продолжался [9]. Частота благоприятных ответов на терапию октреотидом со временем уменьшалась с 54,4% на 3-м месяце до 38% на 12-м месяце лечения среди всех больных [9]. По предварительной оценке октреотид

оказался наиболее эффективным у пациентов с карциноидным синдромом в отношении как симптоматики, так и влияния на рост опухоли. Худшие результаты были в случаях гормонально-неактивных ГЭПЭО [9, 59].

На сегодняшний день октреотид считается антипролиферативным препаратом 1-й степени при всех метастатических ГЭПЭО, за исключением инсулиномы и ВИПомы, которые требуют раннего применения химиотерапии [59]. Трехразовые подкожные инъекции октреотида, которые можно делать с помощью шприц-ручек, практически не влияют на качество жизни больных. Терапию октреотидом рекомендуется начинать лишь при четком подтверждении прогрессирования опухолевого процесса; при его отсутствии в случае гормонально-неактивных или малоактивных опухолей октреотид не назначают или назначают в дозах, минимально достаточных для купирования симптоматики, обусловленной опухолевой продукцией гормона (см. ниже).

При отсутствии антипролиферативного эффекта октреотида рекомендуется дополнительное назначение α -интерферона (2-я степень) [59].

Интерферон

Интерферон, в первую очередь α и β , прямо влияет на клеточное деление и экспрессию онкогенов, являясь к тому же иммуномодулятором [12]. Шведская рабочая группа показала, что α -интерферон (α -ИФ) в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю оказывает антипролиферативное влияние на ГЭПЭО. В отдельных случаях отмечалось даже значительное уменьшение опухоли. Одновременно и независимо от этого α -ИФ приводил к снижению секреции продуктов опухоли и, таким образом, к уменьшению симптоматики [45, 56]. Тем не менее точно оценить эффективность α -ИФ на основании этих данных нельзя, поскольку опять же перед началом терапии не был определен характер роста опухоли. Кроме того, имеются сообщения о недостаточном антипролиферативном эффекте α -ИФ [21]. Однако есть данные об эффективности сочетания октреотида и α -ИФ, когда монотерапия этими препаратами оказывалась недейственной [32, 44]. Так, у 6 из 14 пациентов с подтвержденным прогрессирующим ростом опухоли (карциноид, гастринома, гормонально-неактивная опухоль) на фоне монотерапии октреотидом по 200 мг 3 раза в неделю при дополнительном назначении α -ИФ в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю была зафиксирована ремиссия, которая сохранялась спустя 34 мес от начала лечения [44]. Таким образом, при отсутствии антипролиферативного эффекта монотерапии октреотидом рекомендуется дополнительное назначение α -ИФ в указанной дозе [11, 13, 32, 44, 59].

Побочное действие α -ИФ включает в себя гриппоподобные симптомы, изменение картины крови, увеличение активности печеночных ферментов; возможны депрессивные состояния.

Лишь при отсутствии антипролиферативного эффекта указанной комбинации необходимо ставить вопрос о химиотерапии (3-й этап).

Химиотерапия

Как указывалось, в первую очередь вопрос о химиотерапии следует ставить в случае злокачественных инсулином и ВИПом, которые требуют ее раннего назначения и наиболее к ней чувствительны [59]. Вероятно, наилучшей следует считать такую химиотерапию, которая приводит к уменьшению как размеров опухоли, так и клинических симптомов. Химиотерапию можно считать успешной лишь тогда, когда до ее начала был доказан интенсивный рост опухоли, а под ее влиянием опухоль перестала расти. Иногда за успех химиотерапии принимают только снижение содержания продуктов опухолевой секреции в крови или моче, а также возврат к норме других лабораторных показателей, например гликемии при инсулиноме.

Большинство публикаций, посвященных химиотерапии ГЭПЭО, обсуждают применение стрептозотоцина, 5-фторурацила, циклофосфамида, адриамицина и хлорозотоцина [25, 41, 42, 54, 55]. По результатам исследований, чувствительность к химиотерапии при карциноидном синдроме составляет от 20 до 40%, а при эндокринных опухолях поджелудочной железы — от 20 до 60%. Отмечена наибольшая чувствительность опухолей к комбинации стрептозотоцина и адриамицина. В исследовании, анализирующем результаты лечения 100 больных, отмечена эффективность указанной комбинации в отношении продления жизни [42]. Это исследование показало также значительные побочные эффекты химиотерапии. Кроме тошноты, рвоты, алопеции и угнетения кроветворной функции костного мозга, у 3% пациентов при лечении адриамицином развилась сердечная недостаточность, а у 9% при приеме стрептозотоцина и хлорозотоцина — почечная недостаточность (7% больных потребовался гемодиализ) [42]. К тому же следует учесть, что большая часть пациентов получила относительно короткий курс химиотерапии, т. е. тяжесть побочных эффектов в случае длительного лечения была бы, вероятно, больше.

На сегодняшний день для лечения быстрорастущих злокачественных ГЭПЭО рекомендуется следующая схема [59]: 1—5-й день — стрептозотин 500 мг/м² внутривенно; 1—5-й день — 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно; 1-й и 22-й день — адриамицин 50 мг/м² внутривенно. Указанный цикл повторяется каждые 6 нед. Максимальная доза адриамицина 500 мг/м². При повышении уровня креатинина или появлении протеинурии стрептозотин отменяется.

Предлагавшаяся комбинация 5-фторурацила и α -ИФ себя не оправдала [53].

В заключение следует отметить, что химиотерапией можно достичь лишь некоторого улучшения качества жизни, т. е. смягчения клинической симптоматики, замедления роста опухоли и продления жизни больного [59]. Необходимо соизмерять необходимость применения химиотерапии, которая может привести к тяжелым последствиям [42], и исходно удовлетворительное самочувствие больного.

Инсулинома

Поскольку злокачественны менее 5% инсулином (см. таблицу), длительная медикаментозная терапия требуется только тогда, когда имеется метастазирование инсулиномы или значительные сложности предоперационной топической диагностики. Эпизоды гипогликемии купируются приемом пищи или, в тяжелых случаях, введением глюкозы. У части пациентов приступов гипогликемии можно избежать назначением диазоксид (прогликем, гиперстат) или октреотида [46]. Диазоксид подавляет выброс инсулина из секреторных гранул как нормальных, так и опухолевых β -клеток [19]. Этот эффект возможен только в тех случаях, когда инсулинома имеет типичные (тип 1) секреторные гранулы. При нетипичных гранулах или гранулах обоих типов диазоксид неэффективен [19]. Диазоксид неэффективен также при инсулиномах, в которых мало депонирующих секреторных гранул (агранулярные опухоли) и секрет постоянно выделяется в кровяное русло [19]. Эффективная доза диазоксид колеблется между 25 мг 2 раза в день и 200 мг 3 раза в день. Потребность в препарате не может рассматриваться как признак доброкачественности или злокачественности инсулином [59]. Побочными эффектами являются анорексия, тошнота, гиперурикемия, задержка натрия и воды, угнетение кроветворения и миокардиодистрофия с нарушением ритма.

Предсказать эффективность октреотида при инсулиномах так же сложно, как и эффективность диазоксид [46]. Зачастую на терапию октреотидом отвечают те же пациенты, которые отвечают на лечение диазоксидом. Эффективность октреотида, видимо, также связана с типичными секреторными гранулами. Подавление секреции инсулина октреотидом, вероятно, опосредовано через соматостатиновые рецепторы, которые имеют 50% инсулином [34]. При терапии октреотидом следует иметь в виду, что теоретически его тормозящее действие может в большей степени проявиться в отношении контринсулярных гормонов, а не продуцирующим инсулин опухолью, что еще больше усилит склонность к развитию гипогликемий. Однако на практике до настоящего времени такого эффекта октреотида не отмечено [46, 59].

Карциноидный синдром

Помимо серотонина, для развития симптоматики карциноидного синдрома имеют значение тахикинины, брадикинин, простагландины, гистамин и другие медиаторы [5, 8, 62]. Поскольку октреотид наиболее эффективно подавляет диарею, при карциноидном синдроме обусловленную усиленной перистальтикой и секрецией жидкости тонкой кишкой, антагонисты серотонина (метисегрид, ципрогептадин) и другие ранее принятые средства отошли на второй план [62].

Устранить диарею октреотидом абсолютно у всех пациентов не удастся, поскольку сам соматостатин, подавляя секрецию панкреатических ферментов, вызывает стеаторею и, таким образом, возможно, и диарею. При тяжелой диарее необхо-

димо дополнительно использовать препараты панкреатических ферментов [59].

Полностью избавить пациентов от приливов, которые у большинства обусловлены тахикининами и другими вазоактивными медиаторами, с помощью октреотида удается также не всегда, хотя при длительной терапии их частота и длительность значительно снижаются [62]. Значительно улучшая функциональные легочные пробы [59], октреотид может оказаться жизненно необходимым для терапии и профилактики возникающего в рамках карциноидного синдрома бронхоспазма. Дозы октреотида индивидуальны и варьируют от 50 мг 1 раз в день до 200 мг 3 раза в день.

Гастронома

Для лечения возникающих при синдроме Золлингера — Эллисона рецидивирующих язв и диареи эффективны сильные подавляющие кислотопродукцию препараты, такие, как блокаторы протонной помпы (омепразол) и H_2 -гистаминовых рецепторов [39, 59]. С введением в практику омепразола отпала необходимость в применявшейся ранее гастрэктомии. Для пациентов с синдромом Золлингера — Эллисона доза омепразола должна быть подобрана таким образом, чтобы перед очередным приемом препарата базальный уровень секреции составлял для пациентов с интактным желудком не более 10 ммоль/ч, а для пациентов с частично резецированным желудком — менее 5 ммоль/ч [48]. Этого можно достичь однократным утренним приемом 40—80 мг омепразола. Реже приходится назначать препарат 2 раза в день [40]. Поскольку с помощью омепразола можно добиться полного прекращения кислотопродукции, назначение с этой же целью октреотида нецелесообразно [59].

Глюкагонома

Большинство глюкагоном остаются бессимптомными и обнаруживаются при целенаправленном обследовании больных с подозрением на синдром МЭН-1. Реже симптоматика представлена некротической мигрирующей эритемой, гипергликемией, анемией, флеботромбозами, психическими нарушениями, диареей [2, 20]. При установлении диагноза глюкагонома в большинстве случаев уже дала метастазы [2, 4]. Препаратом выбора для подавления опухолевой секреции является октреотид [15].

ВИПома

Синдром панкреатической холеры (синдром Вернера — Моррисона; WDHA-синдром: водянистая диарея, гипогликемия, ахлоргидрия) характеризуется угрожающей жизни диареей, достигающей 10 л в день со всеми связанными с ней электролитными нарушениями [2, 50]. Развитие указанной симптоматики обусловлено гиперсекрецией ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и гистидин-изолейцинового пептида ГЭПЭО или ганглионейробластомой [20]. Раньше уменьшения диареи в какой-то степени удавалось добиться карбонатом лития и индометацином [8]. Значительно более эффективным средством оказался

октреотид, который тормозит как опухолевую секрецию, так и непосредственно интестинальную секрецию воды и электролитов [50]. Доза октреотида колеблется от 50 мг 1 раз в день до 200 мг 3 раза в день.

Анализируя приведенные данные литературы, можно сделать следующее заключение.

Топическая диагностика ГЭПЭО требует индивидуального и комплексного подхода. Для этого можно использовать УЗИ (стандартное, эндоскопическое, интраоперационное), доплерографию (обычная, эндоскопическая), томографию (компьютерная, магнитно-резонансная), эндоваскулярные методы (ангиография, исследование проб портальной венозной крови). Современным и перспективным методом является скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Солитарные ГЭПЭО требуют хирургического удаления. Последнее возможно и в случаях медленно растущих солитарных метастазов.

Антипролиферативная терапия не должна применяться при метастатических ГЭПЭО в любой ситуации. Такое лечение показано тогда, когда точно доказано прогрессирование опухолевого процесса на протяжении 3–6 нед с момента установления диагноза. Очень медленно растущие опухоли, а также опухоли, прекратившие на длительное время свой рост, в антипролиферативной терапии не нуждаются. В случае прогрессирования роста метастатических ГЭПЭО рекомендуется следующая схема: 1-й этап — октреотид; 2-й этап — октреотид в сочетании с α -ИФ; 3-й этап — химиотерапия.

Октреотид остается препаратом выбора в симптоматическом лечении карциноидного синдрома, синдрома глюкоганомы и синдрома Вернера — Моррисона. Терапия октреотидом и диазоксидом оказывается неэффективной у половины больных инсулиномой. Кислотопродукция у больных гастриномой наиболее значимо подавляется блокатором протонной помпы омепразолом.

ЛИТЕРАТУРА

- Антонов А. В., Колесникова Е. К., Пецко А. Р. // Пробл. эндокринол. — 1982. — № 6. — С. 47–51.
- Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ. — М., 1981.
- Калинин А. П., Радбиль О. С., Нурманбетов Д. Н. // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 2. — С. 40–46.
- Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
- Меньшиков В. В., Бассалык Л. С., Шапиро Г. А. Карциноидный синдром. — М., 1972.
- Радбиль О. С., Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы и множественные эндокринные аденоматозы. — М., 1986.
- Allison D. J., Jordan H., Henessy O. // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 595–599.
- Arnold R. // Eur. J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 20, Suppl. 1. — P. 82–90.
- Arnold R., Benning R., Neuhaus C. et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41, N 9. — Suppl. 2. — P. 116–118.
- Arnold R., Neuhaus C., Benning R. et al. // World J. Surg. — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 511–519.
- Arnold R. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1994. — Bd 83, N 29–30. — S. 828–832.
- Balkwill F. R. // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 1060–1063.
- Berney C., Clavien P. A., Rohner A. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1993. — Bd 123, N 45. — S. 2123–2137.
- Berney C., Kurt A. M., Kapanci Y. // Ibid. — 1994. — Bd 124, N 5. — S. 179–185.
- Boden G., Ryan I. G., Eisenschmid B. L. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1686–1689.
- Carasco C. H., Charnsangavej Ch., Ajani J. et al. // Amer. J. Radiol. — 1986. — Vol. 147. — P. 149–154.
- Chan F. L., Lam K. S. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1993. — Vol. 22, N 5. — P. 707–713.
- Clements D., Elias E. // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 874–875.
- Creutzfeld W., Arnold R., Creutzfeldt C. et al. // Diabetologia. — 1973. — Vol. 9. — P. 217–231.
- Creutzfeld W., Arnold R. // Bocus Gastroenterol. — 1985. — Vol. 6. — P. 4122–4114.
- Creutzfeld W., Bartsch H. H., Jacobaschke F. et al. // Acta oncol. — 1991. — Vol. 30. — P. 529–535.
- Delkore R., Friesen S. R. // J. Amer. Coll. Surg. — 1994. — Vol. 178, N 2. — P. 187–211.
- DiDio F., Morel P., Rohner A. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1994. — Bd 124, N 27–29. — S. 1248–1252.
- Eissele R., Gokee R., Weichardt V. // Cell. Tissue Res. — 1994. — Vol. 276, N 3. — P. 571–579.
- Eugstom P. F., Lavin P. T., Folsch E. et al. // J. clin. Oncol. — 1984. — Vol. 2. — P. 1255–1259.
- Evers B. M., Parekh D., Townsend C. M. et al. // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 213. — P. 190–198.
- Fraker D. L., Norton J. A. // Semin. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 9, N 5. — P. 437–442.
- Gordon P. // Ann. intern. Med. — 1989. — Vol. 110. — P. 35–50.
- Griffiths D. R., Williams G. T., Williams S. D. // Brit. med. J. — 1983. — Vol. 287. — P. 1341–1343.
- Grossmann M., Trautmann M. E., Poertl S. // Eur. J. clin. Invest. — 1994. — Vol. 24, N 2. — P. 131–136.
- Isaji S., Kato K., Tanigawa K. // Rinsho Byori. — 1994. — Vol. 42, N 2. — P. 150–159.
- Joensuu H., Katka K., Kujari H. // Acta endocr. — 1992. — Vol. 126. — P. 184–185.
- Joseph K., Stapp J., Reineke J. et al. // Nuklearmedizin. — 1993. — Bd 32, N 6. — S. 299–305.
- Joseph K., Stapp J., Reineke J. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1992. — Bd 117. — S. 1025–1028.
- Joseph K., Stapp J., Skamel H.-J. // Dtsch. Arztl. — 1994. — N 19. — S. 1011–1116.
- Kraenzlin M. E., Ching J. C., Wood S. M. et al. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1501–1504.
- Kubota A., Yamada Y., Kagimoto S. et al. // J. clin. Invest. — 1994. — Vol. 93, N 3. — P. 1321–1325.
- Lamberts S. W. J., Koper J. W., Renby J. C. // Eur. J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 17. — P. 281–287.
- Liebow C., Reilly C., Serrano M. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 2003–2006.
- McArthur K. E., Collen M. J., Maton P. N. et al. // Gastroenterology. — 1985. — Vol. 88. — P. 939–944.
- Moertl C. G., Hanley J. A., Jonson L. A. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 1189–1194.
- Moertl C. G., Lefkopulo M., Lipsitz S. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 326. — P. 519–523.
- Mouroux D., Amino R., Brsdone H. et al. // Presse méd. — 1984. — Vol. 13, N 32. — P. 1963.
- Nord R., Frank M., Kajdan U. et al. // Z. Gastroenterol. — 1994. — Bd 32, N 4. — S. 193–197.
- Oberg K., Norheim I., Lind E. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 11. — P. 1297–1304.
- Osei K. W., ODorisio T. M. // Ann. intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 223–225.
- Perkins P. L., Meleod M. K., Jin L. et al. // Diagn. Mol. Pathol. — 1992. — Vol. 1, N 3. — P. 155–154.
- Raufman J. P., Collis S. M., Paudol S. J. et al. // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 84. — P. 108–113.
- Reichlin S. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 1556–1563.
- Rood R. P., DeLelilis R. A., Gayal Y., Donowitz M. // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 813–818.
- Rothmund M., Stinner B., Arnold R. // Eur. J. surg. Oncol. — 1991. — Vol. 17. — P. 191–199.
- Sagman U., Sheldon F. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1986. — Vol. 64, Suppl. — P. 60.
- Saltz L., Kemeny N., Schwartz G. et al. // Cancer. — 1994. — Vol. 74, N 3. — P. 958–961.
- vonSchrenk T., Howard J. M., Doopman J. H. L. et al. // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 1326–1334.
- Shepherd J. J., Senator G. B. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 574.
- Smith D. B., Scarffe J. H., Wagstaff J. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1987. — Vol. 7. — P. 1265–1268.
- Tomiyama T., Ueno N., Fakuda M. // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 91, N 3. — P. 303–310.

58. Trautmann M. E., Neuhaus C., Arnold R. // Z. ärztl. Fortbild. — 1992. — Bd 86, N 13. — S. 649—657.
59. Trautmann M. E., Koop H., Arnold R. // Internist. — 1993. — Bd 34, N 1. — S. 43—50.
60. Baras M. J., Boix J., Armengol J. R. // Rev. esp. Enferm. Apos. dig. — 1994. — Vol. 85, N 5. — P. 354—358.
61. Vassilopoulou-Sellin R., Ajani J. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 53—54.

62. Vinik A., Moattari A. R. // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34, Suppl. — P. 145—275.
63. Weinle R. J., Kisker O., Joseph K. et al. // Chirurg. — 1994. — Bd 65, N 10. — S. 849—855.
64. Weidemann B., Rath U., Radsch R. et al. // Klin. Wochenschr. — 1988. — Bd 66. — S. 75—77.

Поступила 18.10.95

◆ РЕЦЕНЗИИ

© В. Н. АНИСИМОВ, 1996

УДК 612.826.33.018(049.32)

J. Arendt. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. — London: Chapman & Hall, 1995. — 331 p.

Несмотря на бурный прогресс эндокринологии в последнюю четверть XX века, следует заметить, что ни одна другая железа внутренней секреции в той мере, как эпифиз, не удостоена чести быть "титальной" в научном обществе или научном журнале. Действительно, уже многие годы активно работает Европейское общество по изучению эпифиза, основан "Мелатониновый клуб", издаются "Journal of Pineal Research", "Advances in Pineal Research", "European Pineal Society News", в последнее десятилетие ежегодно проходят международные конференции и симпозиумы, посвященные эпифизу и мелатонину. Бурное развитие хронобиологии привело к установлению ведущей роли эпифиза и его основного гормона мелатонина в реализации циркадианных, сезонных и годовых ритмов многих функциональных систем организма. Рецензируемая монография, написанная известной английской исследовательницей эпифиза Джозефиной Арентдт, является уникальным изданием, в котором одним автором систематизирован и критически проанализирован накопленный к настоящему времени огромный фактический материал по физиологическим эффектам и механизмам действия мелатонина.

Книга состоит из 9 глав, неравных как по объему, так и по кругу и значимости рассматриваемых в них вопросов. В очень краткой 1-й главе конспективно приведена история изучения эпифиза и открытия мелатонина и его функций в организме. К сожалению, в ней не нашлось места для упоминания о таких важных событиях, как первое описание морфологической картины гипопункции эпифиза (Б. П. Кучеренко, 1941 г.), пионерское исследование А. М. Хелинского, который в 1953 г. впервые пришел к выводу о возрастной инволюции эпифиза.

2-я глава содержит современные данные об анатомическом строении эпифиза у животных разных видов и человека, особенностях его иннервации и кровоснабжения. Глава хорошо иллюстрирована удачно подобранными фотографиями, схемами и рисунками, дающими также представление о микроскопическом и электронно-микроскопическом строении эпифиза. Автор лишь вскользь упоминает о том, что, несмотря на то что эпифиз является секреторной клеткой, обнаружить в ней секреторные гранулы удастся редко. Вместе с тем этот вопрос является одним из "темных пятен" в изучении эпифиза.

Подробному освещению самых современных сведений о биохимии эпифиза посвящена 3-я глава. В ней приведены данные как о биосинтезе и метаболизме мелатонина, так и об отчетливой зависимости этих процессов от времени суток и модуляции световым режимом. Весьма ценны приведенные автором сведения о фармакокинетике мелатонина в организме человека и животных. Нескольким разочаровывает своей краткостью и неполнотой раздел, посвященный пептидам эпифиза, поскольку с эпифизарными пептидами сегодня связывают не только внутриэпифизарную регуляцию синтеза и секреции мелатонина, но и такие важные свойства эпифиза, как противоопухолевый и герпротекторный эффекты. Завершает главу описание симпатических и норадренергических механизмов регуляции синтеза и секреции мелатонина.

Ключевое место в монографии занимает 4-я глава, обобщающая данные по изучению влияния света и темноты на биосинтез мелатонина. Подкрепляя тщательный анализ имеющихся материалов результатами собственных исследований, автор убеждает читателя в том, что ночная секреция мелатонина как у млекопитающих, ведущих дневной или ночной образ жизни, так и у простейших организмов является эволюционно весьма консервативным феноменом. Различиями в длине

светового дня обусловлены известные сезонные различия в уровне синтеза и секреции мелатонина у животных разных видов и человека. Автор приводит сведения о зависимости функции эпифиза от интенсивности и спектра видимого света, а также о способности электромагнитных полей подавлять продукцию мелатонина. В главе обсуждаются особенности функции эпифиза у слепых людей и роль социальных сигналов (времени утреннего подъема, приема пищи, уличного шума и т. д.) в регуляции суточного ритма синтеза и секреции мелатонина.

5-я глава посвящена сезонным изменениям физиологической функции эпифиза у животных разных видов, различающихся, в частности, по сезону размножения, и у животных со спонтанной овуляцией. Обсуждаются возможности применения мелатонина у сельскохозяйственных животных для регуляции репродуктивной функции.

Роль эпифиза и мелатонина в регуляции циркадианных ритмов в организме освещается в 6-й главе. Большой интерес представляет раздел этой главы, посвященный значению эпифиза в процессе старения. В частности, приводятся малоизвестные данные об уменьшении продолжительности жизни, развитии гипертонии и диабетоподобного состояния у эпифизэктомированных крыс, а также сведения о предрасположенности таких животных к развитию билиарного цирроза и рака. К сожалению, эти сведения не подкреплены ссылками на оригинальные работы. Также без ссылки на авторов упоминается о том, что постоянное освещение приводит к сокращению продолжительности жизни у плодовых мушек. Дж. Арентдт довольно скептически относится к данным о том, что мелатонин может увеличивать продолжительность жизни мышей, и в целом к идее, что мелатонин является естественным герпротектором. К сожалению, автор при этом рассматривает лишь результаты работ, написанных сравнительно давно, не упоминая о недавних наблюдениях (1993—1995 гг.), которые более определенно свидетельствуют о герпротекторных свойствах мелатонина. Не нашли отражения в главе и данные о способности пептидных препаратов эпифиза, в частности эпипаламина, стимулирующего синтез и секрецию мелатонина, увеличивать продолжительность жизни животных.

Большой интерес вызывает 7-я глава, в которой суммированы современные сведения о роли эпифиза в физиологии и патологии человека, в частности о ритмах биосинтеза мелатонина у людей с обычным режимом смены дня и ночи и у лиц, профессионально вынужденных часто изменять его (например, при работе в ночную смену, при широтных перелетах и т. д.). Читатель найдет в этой главе сводку данных о становлении ритма секреции мелатонина при половом созревании и снижении его при старении и нарушениях менструального цикла, о роли мелатонина в функции иммунной системы человека. Более чем скудно представлены сведения о функции эпифиза при развитии как новообразований самой железы, так и опухолей других локализаций. При этом автор замечает, что имеющиеся по этому вопросу данные сложно интерпретировать. С этим трудно согласиться, поскольку имеется обширная литература по проблеме, ссылки на которую в книге, к сожалению, отсутствуют.

В 8-й главе обсуждаются возможности терапевтического применения мелатонина при нарушениях циркадианного ритма (при ночной работе, перелетах через океан, слепоте, в старческом возрасте), бессоннице, нарушениях репродуктивной функции, в онкологии и при некоторых других процессах. Подчеркиваются нетоксичность мелатонина и отсутствие серьезных побочных эффектов и противопоказаний. Вместе с тем отмечено, что до настоящего времени мелатонин не получил разрешения как лекарственный препарат, по крайней мере в Великобритании (в настоящее время ряд фирм США и Швеции предлагают мелатонин как "натуральный продукт" при широком круге показаний. — В. А.).

В завершающей монографию 9-й главе рассматриваются сведения о "мишенях" мелатонина в организме и механизме его действия, в частности данные о его связывании в тканях и рецепторах. На наш взгляд, более логично было бы эти данные привести после 3-й главы.

В целом монография Дж. Арендт дает возможность в сравнительно сжатом виде получить представление о функции эпифиза и свойствах ее удивительного гормона мелатонина. Знакомство с материалом облегчают большое количество на-

глядных и хорошо составленных схем и рисунков, а также подробный предметный указатель. Каждую главу сопровождает список не только цитированной, но и рекомендуемой для самостоятельного изучения дополнительной литературы.

Книга будет весьма полезна широкому кругу эндокринологов, физиологов, биохимиков, онкологов, специалистов в области хронобиологии.

В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)

♦ ХРОНИКА

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 1996

УДК 616.43:061.3(470) «1996»

III ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

III Всероссийский съезд эндокринологов проходил в Москве с 4 по 7 июня 1996 г. Научная программа съезда включала практически все разделы эндокринологии: сахарный диабет, заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, болезни щитовидной и околощитовидных желез, патологию надпочечников и половых желез. Отдельный симпозиум на съезде был посвящен эндокринной патологии как следствию радиационных катастроф.

Первая пленарная лекция на съезде была посвящена поздним осложнениям диабета, которую представил президент Российской ассоциации эндокринологов акад. РАН И. И. Дедов. В докладе отмечено, что одними из самых актуальных вопросов диабетологии являются профилактика и лечение поздних осложнений диабета, которые приводят к ранней инвалидизации, оставаясь главной причиной летальности при этом заболевании. Современная диагностика осложнений диабета и комплексная терапия позволяют уже в настоящее время изменить судьбу больных диабетом. В частности, в докладе были приведены убедительные данные по ранней диагностике нефропатии на стадии гиперфльтрации и микроальбуминурии.

Оптимальная компенсация углеводного обмена и применение антигипертензивных препаратов и в первую очередь ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (ренитек, рамиприл, эналаприл, капотен и др.) позволяют "затормозить" на значительное время развитие нефропатии.

Изменилась тактика лечения диабетической ретинопатии. На первый план заслуженно выдвинута лазерная коагуляция, она приводит к остановке прогрессирования ретинопатии и сохранению зрения в течение многих лет.

Особое место отводится методам ранней диагностики сосудистых осложнений диабета, и в этом плане большой научный и практический интерес представляет определение полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента, некоторые его аллели сочетаются с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и, в частности, с инфарктом миокарда.

Учитывая прогресс научных знаний по всем разделам эндокринологии, оргкомитет съезда разумно построил научную программу. Ежедневно после пленарных лекций одновременно в различных аудиториях проводилось 4 симпозиума по различным аспектам экспериментальной и клинической эндокринологии.

Симпозиум по сахарному диабету проводился ежедневно и был посвящен инсулинзависимому и инсулинезависимому сахарному диабету, поздним осложнениям диабета, обучению и самоконтролю.

Молекулярной генетике инсулинзависимого диабета был посвящен доклад В. В. Носикова (Москва), в котором автор представил механизмы наследственной предрасположенности к сахарному диабету I типа, взаимосвязь определенных аллелей генов системы гистосовместимости с наличием аутоантител к антигенам островка и β -клеток поджелудочной железы. В другом сообщении этих авторов были представлены данные о генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета I типа в русской популяции Москвы. Установлено, что абсолютный риск развития заболевания для лиц с 4 предрасполагающими аллелями генов HLA-DQ A1 и DQ B1 в 13 раз превышает популяционный риск развития заболевания, тогда как для носителей 3 таких аллелей риск развития заболевания в 2 раза превышает популяционный.

Интересные данные по роли экспрессии генов цитокинов в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета представила И. А. Бондарь (Новосибирск).

Большое значение в патогенезе инсулинзависимого диабета придается состоянию перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов. Эти вопросы были отражены в нескольких сообщениях, в том числе в докладе О. М. Смирновой и В. А. Горелышевой (Москва). Докладчики показали, что в дебюте заболевания повышены показатели перекисного окисления липидов, причем это отрицательно коррелирует с уровнем С-пептида сыворотки крови. В сообщении Д. С. Маркова и соавт. (Чебоксары) отмечено, что при сахарном диабете I типа по мере увеличения гликемии нарастал уровень малонового диальдегида и ацилгидроперекисей. Многомерный факторный анализ показал, что гликемия при этом определяет не только активизацию процессов перекисного окисления липидов, но и развитие гиперкоагуляции, а рациональная инсулинотерапия не только способствует стабилизации гликемии, но и уменьшает выраженность ДВС-синдрома и ингибирует процессы перекисного окисления липидов.

Повышение перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной системы (каталаза, церулоплазмин) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом наблюдали О. А. Никитин и соавт. (Новосибирск). При этом дисбаланс "антирадикального потенциала" требует индивидуальных методов коррекции возникающих сдвигов. Вопросам снижения антиоксидантной защиты при сахарном диабете был посвящен доклад Р. М. Пархимовича (Москва). Нарушение количества глутатиона и его восстановление протонами водорода связано с изменениями пентозного цикла.

Патогенез сахарного диабета был освещен в пленарной лекции М. И. Балаболкина (Москва). В последние годы показана роль оксид азота (NO) в аутоиммунной деструкции β -клеток при инсулинзависимом сахарном диабете. Оксид азота, короткоживущее соединение, образуется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы и НАДФН-зависимого фермента. Это соединение относится к уникальной молекуле, обладающей всеми признаками вторичного мессенджера, и легко диффундирует через клеточную мембрану, давая различные биологические эффекты. Это соединение играет значительную роль в процессах нейротрансмиссии, нейротоксичности и пластичности, регулирует мозговой кровоток, способствуя вазодилатации, угнетает агрегацию тромбоцитов и участвует в антипролиферативном действии цитокинов. Выявлены 3 изоформы NO-синтазы. В патогенезе сахарного диабета I типа участвует индуцированная NO-синтаза, которая экспрессируется после активации клеток цитокинами и, в частности, интерлейкином-1. Индуцированная NO-синтаза локализуется в макрофагах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах, клетках мезангия и гладких мышцах. Экспрессия NO-синтазы в β -клетках и повышенное образование в них оксида азота оказывает местное деструктивное действие и вызывает диабет.

Никотинамид и антиоксиданты уменьшают количество свободных радикалов, включая оксид азота, что позволяет активно влиять на снижение активности деструктивных процессов в β -клетках. В докладе О. М. Смирновой (Москва) "Лечение инсулинзависимого сахарного диабета" были представлены убедительные данные о влиянии никотинамида и α -токоферола на частоту ремиссий сахарного диабета.

Особенностям течения инсулинезависимого сахарного диабета был посвящен доклад В. В. Талантова "Конститу-

циональная диабетология. Ключи патогенеза синдрома Х". У лиц с туловищным ожирением и проксимальным распределением жира без ожирения в сыворотке крови обнаружены повышенные уровни АКТГ, кортизола, альдостерона, ИРИ и С-пептида, сниженное содержание ТТГ, T_3 , T_4 , СТГ, а также нарушение гонадотропной функции гипофиза. Авторы высказали предположение о последовательности развития сахарного диабета II типа: нейроэндокринная конституция I типа (преобладание продукции адреналина над норадреналином) — повышение активности контринсулярных гормонов с повышенной реактивностью поджелудочной железы — гиперинсулинемия с развитием вторичной инсулинорезистентности и гиперлипидемией, ожирение. Авторы также считают, что эти же гормоны активируют тромбогенез и способствуют повышению артериального давления. Мембранные нарушения, очевидно, как считают авторы, являются звеном развития метаболического синдрома.

Наряду с этим следует отметить, что в патогенезе инсулиннезависимого сахарного диабета наряду со снижением количества рецепторов к инсулину выявляются снижение тирозинкиназной активности рецептора инсулина, дефекты транслокации транспортера глюкозы 4-го типа, нарушение активности гликогенсинтазы, гексокиназы и 5 киназ, а также полиморфизм гена I субстрата инсулинового рецептора.

Кроме того, нарушение секреции инсулина, функции глюкозного транспортера II типа, глицерин-фосфатного шунта, пульсирующей секреции инсулина свидетельствует о нарушении и недостаточности функции β -клеток.

Г. П. Калинина и Р. Ф. Рудакова-Суворова (Нижний Новгород) представили клинко-математические модели прогрессирования инсулиннезависимого сахарного диабета у женщин. Я. В. Благосклонная и соавт. (Санкт-Петербург) показали, что у больных с андройдным типом ожирения имеется снижение чувствительности к инсулину; использование производных бигуанидов в лечении синдрома Х высокоэффективно. Современные аспекты лечения инсулиннезависимого сахарного диабета отражены в докладе Н. И. Вербовой (Самара).

Пленарная лекция акад. РАМН Е. И. Соколова была посвящена сахарному диабету и атеросклерозу. Ускоренное развитие атеросклероза при сахарном диабете обусловлено в первую очередь нарушениями липидного обмена, а также энергетического и других видов обмена. При этом выявляются изменения в максимальном потреблении кислорода, изменяются "анаэробный порог" и секреция многих контринсулярных гормонов. Акад. РАМН А. П. Нестеров в своей лекции остановился на вопросах ранней диагностики и лечения диабетической ретинопатии. Кроме того, определенное внимание было уделено и другим аспектам поражения органа зрения при сахарном диабете.

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома диабетической стопы были представлены в докладе Г. Р. Галстяна и соавт. (Москва). Отмечено, что патогенетический подход к лечению диабетической стопы позволяет более чем у 90% больных избежать ампутации. В другом сообщении (И. В. Гурьева и соавт., Москва) показано, что нарушение сенсомоторной иннервации влияет на развитие нейропатической формы, а нарушение вегетативной иннервации — на развитие нейроишемической и остеоартропатической форм синдрома диабетической стопы.

Несколько докладов было посвящено лечению поздних осложнений при диабете. В докладе М. В. Шестаковой и соавт. (Москва) "Новые подходы в лечении диабетической нефропатии" представлены данные о применении ренина, сулодексида и ибустрина для лечения нефропатии на различных стадиях.

А. М. Мкртумян и соавт. (Москва) сообщили о применении автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек "АЭСЖКТСО-Экомед" при сахарном диабете. Помимо положительного влияния на углеводный обмен, у больных диабетом под влиянием приема автономного электростимулятора нормализуется содержание холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. И. А. Строков и соавт. отметили эффективность дуодриала при диабетической полинейропатии.

М. Б. Анциферов и соавт. (Москва) в докладе "Обучение больных сахарным диабетом как обязательный компонент лечения" показали, что обучение больных резко снижает риск развития гипергликемии, диабетического кетоацидоза и комы. При этом отпадает необходимость в госпитализации больных.

Вопросам применения фармакоакупунктуры в терапии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете был посвящен доклад В. Г. Вогралика и соавт. (Нижний Новгород).

Большое внимание на съезде было уделено патологии щитовидной железы. В пленарной лекции "Йод-дефицитные состояния у детей и подростков" Э. П. Касаткина (Москва) указала, что снижение внимания к борьбе с эндемическим зобом привело к значительному увеличению частоты зоба практически во всех регионах России. Авария на Чернобыльской АЭС усилила проблему патологии щитовидной железы, которая во многих областях России вышла на первое место. Патогенезу и дифференциальной диагностике узловых форм зоба был посвящен доклад Г. А. Герасимова (Москва). А. В. Гостимский и Т. В. Иванова (Санкт-Петербург) отметили, что наиболее частой формой узлового зоба у детей и подростков является эутиреоидный зоб (57,6%), а вторым по частоте был рак щитовидной железы (23,9%). Многоузловой эутиреоидный зоб составляет 13,5%.

В. А. Колосюк и А. Ф. Романчишен (Санкт-Петербург) показали, что в 21,5% случаев зоб щитовидной железы сочетается с опухолями матки и яичников, а в 9,7% — с опухолями молочной железы. Вопросам диагностики был посвящен доклад П. С. Ветшева и соавт. (Москва) "Прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия солитарных эутиреоидных образований щитовидной железы". Как показано в работе Н. А. Петуниной и соавт. (Москва), при гипотиреозе резко изменяется фосфолипидный состав мембраны эритроцитов, который под влиянием медикаментозной терапии имеет тенденцию к нормализации.

Ф. М. Букайран (Санкт-Петербург) показал, что 8,2% страдающих раком щитовидной железы имели признаки тиреотоксикоза. Рак на фоне диффузного токсического зоба развивался медленнее и редко метастазировал в другие органы.

Доклад В. И. Кандрора и соавт. (Москва) отражал изучение антиэутиреоидных антител при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Показано, что в 40% случаев сыворотка больных диффузным токсическим зобом обладает антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичностью к "нормальным" клеткам щитовидной железы, но не к "тиреотоксическим" тироцитам.

И. Д. Левит (Челябинск) в сообщении "Современные аспекты диагностики и терапии аутоиммунного тиреоидита" подчеркнул, что на частоту аутоиммунного тиреоидита влияют многочисленные факторы внешней среды, включая ионизирующую радиацию. Большое внимание в докладе было уделено спорным вопросам распознавания и терапии аутоиммунного тиреоидита.

Вопросам диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии был посвящен доклад Г. Ф. Александровой (Москва).

Э. Н. Хасанов и соавт. (Казань) применяли комбинированную терапию при синдроме аутоиммунной офтальмопатии. Использовали модифицированную методику пульс-терапии, рентгенотерапию на область орбит, цитостатики, ретробульбарные инъекции, инъекции дексазона. Вопросам дифференцированной терапии больных с эндокринной офтальмопатией был посвящен доклад М. Н. Солун и Т. И. Родионовой (Саратов).

Сравнительная эффективность различных начальных доз мерказолила в лечении диффузного токсического зоба была темой доклада Ф. Ф. Бурмужевой и др. (Москва). Мерказолил в дозе 15 мг можно с успехом использовать для лечения тиреотоксикоза; это сопряжено с меньшим риском дозозависимых побочных эффектов.

В нескольких сообщениях было отражено лечение аутоиммунного тиреоидита. Так, Л. И. Анчикова и соавт. (Казань) в докладе "Новый способ лечения аутоиммунного тиреоидита" показали, что титр аутоантител к тироглобулину в сыворотке крови больных, размеры и плотность щитовидной железы снижались под влиянием димефосфона.

Различные аспекты диагностики заболеваний щитовидной железы были показаны в докладах Н. Н. Мамаева и соавт. (Санкт-Петербург), М. Э. Бронштейн (Москва), Т. С. Камынина и соавт. (Москва).

Раздел, посвященный заболеваниям гипоталамо-гипофизарной системы, включал несколько симпозиумов и пленарную лекцию акад. РАМН И. Г. Акмаева "Нейроиммунно-эндокринология: медико-биологические аспекты". Установлена тесная взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем. Двусторонний обмен сигнальными молекулами — нейромедиаторами необходим и постоянно участвует в процессах регуляции гомеостатических функций организма.

Акад. РАМН Ю. А. Панков (Москва) в докладе "Пептидные гормоны и методология рекомбинантных ДНК" остановился на вопросах использования современных биотехнологий для получения различных гормонов (соматостатин, лептин, ингибин и др.). Вопросам пептидных регуляторов секре-

ции пролактина был посвящен доклад Ю. П. Швачкина и соавт. (Москва).

Клинически важные аспекты дифференциальной диагностики и лечения задержки роста у детей были отражены в докладе В. А. Петерковой и соавт. (Москва). Э. М. Молтаханов и соавт. (Москва) представили данные о секреции гормона роста у детей с семейными формами низкорослости.

Гипопитуитаризм может быть следствием аутоиммунного гипопизита (О. В. Фофанова и соавт., Москва). У взрослых недостаточность секреции гормона роста — не столь редкое явление, как считалось раньше (В. П. Владимиров и соавт., Москва).

Несколько докладов были посвящены гипоталамо-гипофизарной системе и особенностям ее функции в пубертатном и юношеском возрасте (А. В. Мыларшиков, Екатеринбург; О. В. Кривошекова, Пермь).

Член.-корр. РАМН А. П. Калинин (Москва) в докладе "Хирургические аспекты первичного гиперальдостеронизма" отметил, что современные методы дооперативного обследования больных позволили изменить тактику хирургического лечения первичного альдостеронизма, что сказалось на прогнозе заболевания.

Микрохирургическое лечение аденом гипофиза заняло заметное место среди методов лечения опухолей гипофиза. В своем докладе "Диагностика и лечение микроаденом гипофиза" С. Ю. Серпуховитин (Москва) показал, что магнитно-резонансная томография позволяет выявить опухоль более чем в 96% случаев. Операции с использованием микрохирургической техники сократили количество послеоперационных осложнений. Опыт использования протонового пучка для лечения аденом гипофиза отражен в докладе Л. Е. Кирпатовской и Е. И. Маровой (Москва).

Аспекты "неактивных" аденом гипофиза были рассмотрены в докладе В. В. Вакса и соавт. (Москва). Несколько сообщений касались вопросов диагностики "макропролактинемии" (А. А. Булатов, Москва), лечению синдрома гиперпролактинемии (Г. А. Мельниченко, Москва), психоэндокринологическому состоянию больных с первичной гиперпролактинемией (А. Е. Бобров и соавт., Москва), гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе (Т. О. Чернова и соавт., Москва). Применению отечественного препарата абергина при эндокринных заболеваниях уделено внимание в докладе Л. К. Дзерановой и соавт. (Москва).

Доклады С. С. Слесаренко и В. В. Аганова (Саратов), П. И. Младенцева и соавт. (Красноярск), С. А. Шустова и соавт. (Санкт-Петербург), О. П. Богатырева и соавт. (Москва) были посвящены вопросам диагностики, лечения, реабилитации больных болезнью Иценко — Кушинга.

Несколько заседаний было посвящено заболеваниям надпочечников и половых желез. Г. И. Козлов (Москва) прочитал лекцию "Гипогонадизм у мужчин: диагностика и лечение", а А. А. Пишулин и соавт. (Москва) сообщили о клинических особенностях стромального текоматоза яичников и отдаленных результатах хирургического лечения. В докладе Т. В. Семичевой и А. Д. Добрачевой (Москва) были представлены современные данные по гонадотропиннезависимым формам преждевременного полового развития у мальчиков. Большое внимание было уделено вопросам дифференциальной диагностики, лечению и прогнозу синдрома поликистозных яичников (А. А. Пишулин, Москва; А. А. Петренко и соавт., Санкт-Петербург). Аутоиммунным аспектам недостаточности яичников были посвящены доклады Е. Е. Смагиной и соавт., А. М. Гзгзян (Санкт-Петербург).

Аспекты патогенеза недостаточности яичников рассмотрены в сообщениях Т. В. Ухиной (Москва), О. В. Воробьевой (Санкт-Петербург), С. А. Чукаева и соавт. (Москва), Е. Л. Соболевой и др. (Санкт-Петербург).

Отдельное заседание работы съезда было посвящено эндокринной патологии как последствию радиационных катастроф.

В последний день работы съезда акад. РАМН И. И. Дедов выступил с докладом "Задачи и перспективы развития эндокринологии".

Съезд избрал правление и президиум Российской ассоциации эндокринологов. Председателем ассоциации вновь избран акад. РАМН И. И. Дедов.

На съезде было принято решение, в котором отмечено, что наряду с Федеральной программой по сахарному диабету необходимо рассмотреть вопрос об аналогичной программе по заболеваниям щитовидной железы с учетом известных последствий радионуклидных загрязнений и необходимости картирования йоддефицитных регионов. Кроме того, нужно проводить в жизнь программы по раннему выявлению врожденных эндокринных заболеваний. Следующий, IV Съезд эндокринологов решено провести в 2000 г. в Санкт-Петербурге.

М. И. Балаболкин (Москва)

УДК 616.43:92 Федотов

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВИКТОРА ПЕТРОВИЧА ФЕДОТОВА

Исполнилось 70 лет известному эндокринологу Виктору Петровичу Федотову, доктору медицинских наук профессору заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заведующему лабораторией биологических исследований гормональных соединений Эндокринологического научного центра РАМН, главному редактору журнала "Проблемы эндокринологии".

После окончания 2-го Московского медицинского института В. П. Федотов поступил в аспирантуру в Институт биофизики Минздрава СССР, которую успешно завершил, выполнив кандидатскую диссертацию, посвященную влиянию голода на углеводную функцию печени. В дальнейшем научные интересы В. П. Федотова были сосредоточены в области экспериментальной эндокринологии; его докторская диссертация (1972) была посвящена реакции эндокринной системы на радиационное воздействие и продемонстрировала значение гипоталамуса и коры надпочечников в формировании симптомов лучевой болезни. В 1982 г. В. П. Федотову присвоено звание профессора, в 1994 г. — звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

С 1966 г. В. П. Федотов возглавляет созданную им лабораторию. Основным направлением ее работы стало изучение комплекса биологических свойств гормонов и их аналогов, а также корреляции между их структурой и функциями. В лаборатории впервые в стране были разработаны методы радиоиммунного анализа пептидных гормонов человека и крысы. В. П. Федотов и его сотрудники получили важные результаты, касающиеся регуляции пролиферативных и секреторных процессов в гипоталамусе и поджелудочной железе, и их изменения в онтогенезе. В лаборатории разработан и внедрен в практику оригинальный метод определения аутоантител к поверхностным антигенам островковых клеток поджелудочной железы. Получен ряд новых данных о влиянии гормонов на пролиферативные процессы, в частности определены точки приложения действия инсулина в митотическом цикле клеток. Опубликован ряд работ по влиянию последовательного отщепления аминокислотных остатков С-конца В-цепи инсулина на проявление его гормональных и иммунных свойств. В результате сотрудничества с другими подразделениями Эндокринологического центра ряд препаратов (силаболин, рифатиронин, соматотропин) внедрен в клиническую практику, а контрацептивный препарат нитрогест представлен в Фармакологический комитет Минздравмедпрома РФ.

В. П. Федотов — автор 280 научных работ, имеет 3 патента, 16 авторских свидетельств; под его руководством выполнены 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций. В. П. Федотов многократно выступал на съездах, конференциях в нашей стране и за рубежом; руководимая им лаборатория вела совместные исследования с институтами Венгрии и ГДР. Как ученому и организатору научных исследований В. П. Федотову присущи чувство нового, умение выделять и развивать наиболее актуальные теоретические и практические проблемы в эндокринологии.

В. П. Федотов ведет большую научно-организационную работу, являясь членом правления Российской ассоциации эндокринологов, редактором раздела БМЭ, входит в состав комиссии по гормональным препаратам Фармакопейного комитета Минздравмедпрома РФ, является членом ряда специализированных советов по защите диссертаций, комиссий и экспертных советов.

На посту главного редактора журнала "Проблемы эндокринологии" В. П. Федотов отдает много труда и времени улучшению журнала, расширению географии публикаций, повышению требований к рецензированию.

Сотрудники проф. В. П. Федотова, его ученики, члены редколлегии журнала "Проблемы эндокринологии" сердечно поздравляют юбиляра, желают отличного здоровья, высокой научно-трудовой активности.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 1996 г.

Передовая

Панков Ю. А. Пептидные гормоны и современные проблемы биотехнологии 2, 3

Клиническая эндокринология

Абусуев С. А., Хачиров Д. Г. Отдаленные последствия применения пестицидов и заболеваемость сахарным диабетом в сельской местности 5, 12

Афонин А. А., Орлов В. И., Князев Ю. А., Рымашевская Э. П., Польщикова Л. А., Ширинг В. А. Функциональное состояние аденогипофиза детей 1-го года жизни, рожденных женщинами с индуцированной беременностью 1, 9

Балаболкин М. И., Новикова О. М. Механизмы влияния фенфлюрамина на течение сахарного диабета II типа в сочетании с ожирением 1, 11

Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Евграфов В. Ю., Людина Л. И., Бишеле Н. А. Клинико-лабораторная характеристика почечно-ретикулярного синдрома у больных сахарным диабетом 3, 3

Беличенко О. И., Дедов И. И., Марова Е. И., Зенкова Т. С., Шария М. А. Магнитно-резонансная томография с усиленным контрастированием в диагностике аденом гипофиза 3, 15

Бурумжулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. Эффективность различных начальных доз мерказолила при лечении диффузного токсического зоба 5, 20

Вакс В. В., Марова Е. И., Гончаров Н. П., Касумова С. Ю., Кадашев Б. А. Пролактиноподобная функция гипофиза у больных с "неактивной" аденомой гипофиза 4, 19

Воронцов А. В., Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленская Т. М., Князева А. П. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии 5, 14

Георгадзе З. О., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Людина Л. И., Мищенко Б. П. Особенности ферментурии при нарушении пуринового обмена у больных сахарным диабетом II типа 4, 12

Гинзбург М. М., Козуница Г. С., Сергеев О. В. Содержание инсулина и артериальное давление у женщин с ожирением 4, 17

Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Опыт применения рекомбинантного гормона роста нордитропина при соматотропной недостаточности у детей 2, 25

Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г., Волков В. С., Инякина Т. И., Лисицын В. Ю., Баслерова Ю. А., Губанов Н. В. О национальном регистре сахарного диабета: распространенность инсулиннезависимого диабета и его осложнений (сообщение 1) 4, 3

Дедов И. И., Лебедев Н. Б., Сунцов Ю. И., Щербачева Л. Н., Куряева Т. Л., Максимова В. П., Губанов Н. В., Андрианова Е. А., Трофименко Е. В., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г., Миленская Т. М., Токмакова А. Ю., Галстян Г. Р., Мищенко Б. П., Арбузова Т. И., Князева А. П., Андрейченко А. П., Пилютин В. Ф. О национальном регистре сахарного диабета. Сообщение 2. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета и частота его осложнений в детской популяции Москвы 5, 3

Жук Е. А., Галенок В. А., Селезнева Н. И., Анисимова Т. А., Мефодьева Т. А. Опыт применения общеевропейской программы "Диабкэ" ("Diabcare") у больных сахарным диабетом в Новосибирске 2, 11

Зыкова Т. А., Зыкова С. Н., Свистунов Д. Н., Юшманова Г. Ф., Заросликова Л. А. Структура причин смерти при сахарном диабете в Архангельской области 1, 18

Зыкова Т. А., Фефилов А. Л., Цыганова О. А., Мартюшова Н. А., Суханова О. Н., Зыкова С. Н. Скрининг зоба у лиц молодого возраста: роль ультразвукового исследования 2, 17

Касаткина Э. П., Самсонова Л. Н., Кушлинский Н. Е., Лякина Л. Т. Андрогенрецепторная активность у больных с ложным мужским гермафродитизмом (критический анализ методов исследования) 2, 29

Касаткина Э. П., Ибраимова Г. В., Солтаханов Э. М. Секретция гормона роста у детей с семейной низкорослостью 3, 19

Касаткина Э. П., Козлова С. И., Прытков А. Н., Тарская Л. А., Патютко Р. С., Леликова Г. П. Клинико-цитогенетические корреляции при смешанной дисгенезии гонад 5, 26

Козлов Г. И., Калинин С. Ю., Слонимский Б. Ю., Курило Л. Ф., Абакумова Н. С., Мхитарова Е. В., Шилейко Л. В. Клинико-цитогенетическое обследование больных транссексуализмом 1, 25

Козлов Г. И., Слонимский Б. Ю. Опыт применения андриола и препарата тестостерона (сустанона-250) при андрогендефицитных состояниях 5, 30

Коледова Е. Б., Семичева Т. В., Тюльпаков А. Н., Яровая И. С., Петеркова В. А. Синдром Шерешевского — Тернера: спонтанный рост и динамика антропометрических показателей на фоне заместительной терапии эстрогенами 4, 23

Лебедева Е. А. Антиокислительные системы плазмы крови в патогенезе диабетических микроангиопатий 5, 10

Лукомский Г. И., Алексеева М. Е., Годжелло М. А. Волемические изменения при введении гепарина перед плазмаферезом у больных тиреотоксикозом 3, 8

Мазерикина Н. А., Тюльпаков А. Н., Горелышев С. К., Петеркова В. А., Булатов А. А., Елизарова Г. П., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Панкова С. С. Краниофарингиома у детей: феномен ускоренного роста после операции при недостаточности соматотропного гормона 2, 20

Матвеев Е. Г., Горобец В. Ф., Втюрин Б. М., Паршин В. С., Олейник Н. А., Румянцев П. О., Лешаков С. Ю., Боровикова М. П. Узловой зоб и рак щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в загрязненных радионуклидами районах Калужской области 5, 23

Мельничная Е. Н., Громнацкий Н. И., Вишневский В. И. Влияние финоптина на электролитный обмен у больных сахарным диабетом с гипертонической болезнью 2, 13

Михайлец Н. Д., Балаболкин М. И., Ракитин В. А., Данилов И. П. Функциональное состояние щитовидной железы при длительном воздействии фторидов 1, 6

Один В. И., Порошина Т. Е., Цырлина Е. В., Берштейн Л. М. Надпочечниковые стероиды в крови и моче и состояние иммунного статуса у женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе 4, 14

Понков С. А., Старкова Н. Т., Морозова Т. П., Волобуева Ю. В. О лечении климактерических расстройств у женщин при сахарном диабете II типа 5, 18

Самсонова Л. Н. Тест с хорионическим гонадотропином в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных врожденными нарушениями биосинтеза тестостерона 3, 24

Соколов Е. И., Заев А. П., Оляха Р. П., Морозова Т. П., Жижина С. А., Королевская Л. И. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии 2, 15

Строев Е. А., Касаткина Э. П., Дмитриева Н. В., Филимонова А. Ю. Состояние липидного обмена и гормонального статуса у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом 4, 9

Тарская Л. А., Прытков А. Н., Трубинов В. И., Патютко Р. С., Касаткина Э. П., Козлова С. И. Клинико-кардиотипическая характеристика синдрома Шерешевского — Тернера 3, 22

Томашевский И. О., Герасимов Г. А., Космачева В. П., Артемова А. М., Кенжебаева М. Б., Свириденко Н. Ю., Хоробрых В. В., Кочеткова И. П., Корепанова О. Б., Томашевский Д. И. Интратиреоидное содержание йода и функциональное состояние щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе 1, 4

Томашевский И. О., Трошина Е. А., Герасимов Г. А., Бронштейн М. Э., Серпуховитин С. Ю., Александрова Г. Ф., Фигге Д. Уровень стабильного интратиреоидного йода при различных новообразованиях щитовидной железы 3, 6

Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Дорошенко Е. О., Мартынова М. И., Арион В. Я., Головидова Е. А. Возможность применения Т-активина в терапии сахарного диабета у детей 1, 14

Фофанова О. В., Петеркова В. А., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Кандрор В. И., Булатов А. А., Гончаров Н. П., Осипова Т. А., Елизарова Г. П., Панков Ю. А. Соматотропная недостаточность у детей и антигипофизарные антитела как показатели гуморального аутоиммунитета у пациентов и их родителей 3, 10

Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Уханова Т. Ю., Рындина М. Г., Дедов И. И. Глюренорм при диабетической нефропатии: влияние на функциональное состояние почек и эндотелий сосудов 2, 8а

Шилин Д. Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении 1, 20

Заметки из практики

- Бронштейн М. Э., Мельниченко Г. А., Бухман А. И., Старостина Т. А., Иванов О. Л., Пронин В. С., Павлова М. Г., Оранская А. Н. Случай гистиоцитоза Х (болезни Хенда — Шюллера — Крисчена) с поражением щитовидной железы 3, 26
- Кураева Т. Л., Ремизов О. В., Архипов Б. А., Дедов И. И. Телеангиэктазии, атаксия, гипермобильный синдром, гиперτροφическая кардиомиопатия и сахарный диабет — новый синдром? 2, 32
- Левитская З. И. Синдром Бартера у гомозиготных близнецов 1, 28

В помощь практическому врачу

- Герасимов Г. А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция) 1, 30
- Гончаров Н. П. Андрогены (лекция) 4, 28
- Томашевский И. О. Неинвазивный метод определения уровня интракритического стабильного йода в диагностике и контроле лечения заболеваний щитовидной железы (лекция) 3, 29

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Мельниченко Г. А., Черногоров В. А., Павлова М. Г. Общие представления о гипоталамо-гипофизарных расстройствах (школа больного) 4, 31
- Мельниченко Г. А., Романцова Т. И., Черногоров В. А., Павлова М. Г. В помощь больным с гипоталамо-гипофизарными расстройствами (школа больного) 5, 32

Экспериментальная эндокринология

- Бабичев В. Н., Савельева И. П., Балаболкин М. И. Характеристика рецепторов β -клеток поджелудочной железы, связывающих сульфаниламидные препараты, при экспериментальном сахарном диабете 5, 37
- Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Бутнев В. Ю., Горлушкин В. М. Влияние пролонгированного гестагена левоноргестрела бутаната на сперматогенез и эндокринную функцию половых желез и надпочечников у павианов гамадрилов 1, 37
- Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Бутнев В. Ю., Горлушкин В. М. Влияние нового эфира тестостерон-буциклата пролонгированного действия на сперматогенез и эндокринную функцию стероидсекретирующих желез у самцов павианов гамадрилов 2, 34
- Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А. Гормональная функция половых желез и надпочечников у обезьян в разные возрастные периоды 2, 37
- Кадырова Д. А., Атаханова Б. А., Рахимова М. Л., Умарова Г. Д., Туракулов Я. Х. Изучение полиморфизма гена тиреоглобулина щитовидной железы человека 5, 34
- Карева Е. Н., Федотов В. П., Ржезников В. М., Соловьева Е. В., Покровская Е. В. Взаимодействие нистранола с рецепторами эстрадиола и прогестерона в цитозоле матки крыс *in vitro* и *in vivo* 4, 33
- Кикимбаева А. А., Андреева А. П., Аубакиров А. Б., Бажанов А. Н., Лебедев А. С. Гистофлуориметрическая оценка содержания инсулина в эндокринной ткани поджелудочной железы крыс в постреанимационном периоде 3, 35
- Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Мельникова О. В. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и пептидергической систем гипоталамуса у животных с экспериментальным сахарным диабетом 1, 34

- Лебедева Е. А. Влияние компонентов плазмы крови на гликозилирование сывороточного альбумина человека 3, 32
- Шестакова С. А., Степанян М. Л., Титова В. А., Бойкова Н. В. Функциональная активность тромбоцитов в ранние сроки формирования ангиопатии у крыс с аллоксановым диабетом 4, 34

Обзоры

- Бобырева Л. Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии 6, 14
- Воронцов А. В., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: патогенез и лечение 4, 37
- Гинзбург М. М., Козуница Г. С. Изолипан (дексфенфлюрамин) и его место в лечении ожирения 3, 38
- Гинзбург М. М., Козуница Г. С. Значение распределения жира при ожирении 6, 30
- Гитель Е. П., Фадеев В. В. Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей 6, 34
- Горельщикова В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. Использование никотинамида при лечении инсулинзависимого сахарного диабета в дебюте заболевания 6, 26
- Камаева О. И., Сура В. В. Об участии иммунных механизмов в патогенезе диабетической нефропатии 5, 42
- Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. Гестагены и сердце 2, 42
- Krotkiewski M. Капилляризация мышц, их морфология и патогенез метаболического синдрома 4, 42
- Кураева Т. Л., Ремизов О. В., Дедов И. И. Медико-генетическое консультирование и прогнозирование инсулинзависимого сахарного диабета 6, 3
- Мальцева М. Ф., Пишулин А. А., Бронштейн М. Э. Стромальный текоматоз яичников 3, 40
- Нижарадзе И. А. Экспериментальные и клинические аспекты применения лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона и его аналогов 5, 40
- Олейник В. А., Эпштейн Е. В., Саеван Е. В. Гиперпролактинемия и гипотиреоз (синдром Ван Вика — Росса — Геннеса) 1, 40
- Соколов Е. И., Зайчикова О. С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии 6, 20
- Ширина Л. И., Мазо В. К., Высоцкая В. В. Роль белков коровьего молока в развитии инсулинзависимого сахарного диабета у детей 6, 8

Рецензии

- Анисимов В. Н. J. Arendt. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland 6, 40
- Гончаров Н. П. В. Н. Бабичев. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы 4, 46
- Лукьянчиков В. С. М. И. Неймарк, А. П. Калинин. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии 2, 45

Хроника

- Балаболкин М. И. Информация о III пленуме Российской ассоциации эндокринологов 1, 44
- Балаболкин М. И. III Всероссийский съезд эндокринологов 6, 41

Юбилеи

- Исламбеков Р. К. (К 70-летию со дня рождения) 1, 45
- Федотов В. П. (К 70-летию со дня рождения) 6, 44