

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

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

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

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

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

Вывод

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

ЛИТЕРАТУРА

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

Поступила 23.12.91

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

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Влияние токоферола на показатели ПОЛ у больных ИНСД

Вид терапии, доза токоферола	МДА, ммоль/л		ГП, усл. ед./мл (№ 0,81 ± 0,29)	СОД, усл. ед./мл
	эритроциты (№ 1,05 ± 0,12)	сыворотка крови (№ 3,32 ± 1,03)		
Диета	1,21 ± 0,33	4,77 ± 0,49	2,19 ± 0,35	283,2 ± 15,19
600 мг	1,15 ± 0,15*	3,93 ± 0,38*	1,80 ± 0,41*	322,8 ± 18,53 ^a
1200 мг	0,85 ± 0,17**	3,51 ± 0,34**	1,86 ± 0,28**	354,5 ± 12,82 ^b
Предиан	1,36 ± 0,09	4,99 ± 0,43	3,17 ± 0,31	297,9 ± 10,41
600 мг	1,29 ± 0,11*	4,72 ± 0,36*	2,76 ± 0,33*	353,1 ± 10,39 ^a
1200 мг	0,96 ± 0,12**	4,18 ± 0,41**	2,47 ± 0,29**	365,2 ± 14,35 ^b
Глибенкламид	1,53 ± 0,14	5,89 ± 0,47	3,75 ± 0,53	295,3 ± 26,83
600 мг	1,20 ± 0,08*	4,86 ± 0,23*	3,00 ± 0,43*	312,4 ± 23,93 ^a
1200 мг	1,01 ± 0,06**	4,28 ± 0,15**	2,76 ± 0,39**	360,6 ± 22,26 ^{a,b}
Инсулин + таблетки	1,55 ± 0,09	6,06 ± 0,36	3,23 ± 0,47	301,2 ± 24,5
600 мг	1,27 ± 0,08*	5,42 ± 0,35*	2,93 ± 0,38*	324,5 ± 17,1 ^a
1200 мг	1,15 ± 0,11**	5,05 ± 0,28**	2,46 ± 0,32**	367,4 ± 23,04 ^b

Примечание. Звездочками отмечена достоверность с показателями без приема токоферола: одна — $p > 0,1$, две — $p < 0,01$, буквенными символами — с показателями предыдущей группы (для СОД): а — $p < 0,05$, б — $p < 0,01$.

сти от проводимой терапии и влияния больших доз токоферола ацетата на эти показатели и на процессы стимуляции секреции собственного инсулина.

Материалы и методы

Обследован 41 больной ИНСД (11 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет. Все больные разделены на 4 группы в зависимости от проводимой терапии: 1-я группа — 10 больных, находившихся только на диете; 2-я группа — 10 больных, получивших предиад (по 80 мг 2—3 раза в день), 3-я группа — 10 больных, получивших глибенкламид (маннил 5 мг 2—3 раза в день), 4-я группа — 11 больных, получивших сахаропонижающие препараты и инсулин.

У всех больных в стадии компенсации сахарного диабета определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови (1-я — 3-я группа), уровень ГП липидов и МДА в сыворотке крови и эритроцитах, а также исследовали активность ключевого фермента антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Затем больным назначали токоферола ацетат (витамин Е) в дозе 600 мг в день в течение 2 нед, и исследования повторяли, после чего дозу этого препарата увеличивали до 1200 мг в день в течение 2 нед и исследования вновь повторяли. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе фирмы «Beckman» (США), уровень ИРИ — радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов.

ГП в сыворотке крови определяли по методу В. Д. Гаврилова и М. И. Мишкорудной [2], МДА в сыворотке крови — по методу, описанному Э. Н. Коробейниковой, МДА в эритроцитах — по методу S. Jain [12], СОД в сыворотке — по методу N. Nishikimi [13], описанному С. Чевари и соавт. [9].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики. Достоверность полученных данных анализировалась по критериям Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что у больных ИНСД (II тип) все показатели ПОЛ имели тенденцию к повышению (табл. 1). Так, уровень ГП оказался достоверно выше не только у больных, получивших предиад, глибенкламид и комбинированную терапию, но и у больных, находившихся исключительно на диете ($p < 0,01$). В то же

время содержание МДА в эритроцитах, хотя и было повышено во всех группах, но недостоверно ($p > 0,1$) и практически не различалось у больных всех 4 групп.

Уровень МДА в сыворотке был достоверно выше у больных, получивших глибенкламид, и у больных, находившихся на комбинированной терапии, в то время как у больных, находившихся на диете, и у больных, получивших предиад, уровень МДА имел тенденцию к повышению, но недостоверно ($p > 0,1$). Эти различия можно объяснить не только проводимой терапией, но и длительностью заболевания и наличием сосудистых осложнений.

При сопоставлении этих данных следует отметить, что у 21 больного, получившего комбинированную терапию и глибенкламид, длительность заболевания составила более 6 лет, причем у 19 из них отмечались ангиопатии, в то время как больные, находившиеся на диете, и больные, получившие предиад, болели диабетом не более 5 лет, а ангиопатии наблюдались у 3 из 20 больных, что согласуется с данными авторов [3, 5].

Важную роль в антиоксидантной защите клеток играет СОД. У обследованных нами больных ИНСД показатель СОД был повышен во всех группах ($p < 0,001$) независимо от проводимой терапии.

После применения токоферола ацетата в течение 2 нед в дозе 600 мг в день все показатели ПОЛ снизились. Достоверных различий в показателях ПОЛ у больных в зависимости от проводимой терапии не выявлено.

В то же время применение токоферола ацетата в дозе 1200 мг в день достоверно ($p < 0,01$) снизило все показатели ПОЛ во всех группах больных. При этом следует отметить, что чем выше были первоначальные показатели ПОЛ, тем больше была степень их снижения. Это особенно отчетливо было выражено у больных 3-й и 4-й групп, у которых длительность диабета превышала 6 лет и имелись сосудистые осложнения.

Показатели СОД после приема токоферола ацетата в дозе 600 мг имели тенденцию к

Таблица 2

Влияние токоферола на показатели ИРИ (в мкЕД/мл) у больных ИНСД

Вид терапии	Исходные значения	Доза токоферола	
		600 мг	1200 мг
Диета	7,2±0,8	16,8±3,31	42,4±4,16
Предиагн	5,3±0,7	14,8±2,16	39,1±3,9
Глибенкламид	4,9±0,8	13,9±2,32	37,4±4,1

Примечание. Достоверность различий в сравнении с исходными значениями $p < 0,001$ во всех случаях.

повышению ($p < 0,05$), увеличение этой дозы до 1200 мг достоверно ($p < 0,01$) активизировало показатели СОД.

Кроме того, мы изучали влияние больших доз витамина Е на функцию поджелудочной железы (стимуляция ИРИ) у больных сахарным диабетом II типа, находившихся на диете, и у больных, получивших пероральные препараты (табл. 2). Установлено, что при приеме токоферола ацетата в суточной дозе 600 мг в день в течение 2-х нед уровень ИРИ повышается в среднем от 5,3 до 17,7 мкЕД/мл ($p < 0,001$). При использовании в дозе 1200 мг в день токоферола ацетат давал хороший терапевтический эффект. Так, в группе больных, получавших сульфамидные препараты — предиагн и глибенкламид, показатели ИРИ в крови увеличились соответственно до 39,4 и 37,4 мкЕД/мл, а в группе больных, находившихся на диете, показатели ИРИ в крови увеличились до 42,4 мкЕД/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность добавления витамина Е к традиционной терапии больных сахарным диабетом.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом II типа выявлена активация процессов ПОЛ независимо от длительности заболевания и проводимой тера-

пии. Эти нарушения более выражены у больных с микроангиопатией.

2. Применение больших доз токоферола ацетата (600 и 1200 мг) стимулирует инсулин-продуцирующую функцию поджелудочной железы.

3. На фоне приема больших доз витамина Е выявлена тенденция к нормализации показателей ПОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Ю. А., Арчаков А. И. Перекисные окисления липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
2. Гаврилов В. Д., Мишкорудной М. И. // Лаб. дело. — 1983 — № 3. — С. 33.
3. Дедов И. И., Горелышева В. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992 — Т. 38, № 6. — С. 32—33.
4. Ефимов А. С. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 6—9.
5. Ефимов А. С. // Там же. — № 5. — С. 55—59.
6. Зверьхановский Ф. А., Жулкевич И. В. и др. // Там же. — 1987. — № 4. — С. 15—18.
7. Корчин В. П. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы. — Ташкент, 1989. — С. 244.
8. Корязева Л. К., Гулевский А. К. // Биохимия животных и человека. — Киев, 1990. — Вып. 14. — С. 70—79.
9. Чевари С. // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678—681.
10. Bono A., Caimi G., Catania A. et al. // Hormone Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 264—266.
11. Inagaki T., Kamei Y., Yamanouchi K. et al. // Clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 135—146.
12. Jain S. K. et al. // Diabetes — 1989. — Vol. 38, N 12. — P. 1539.
13. Nishikimi N. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol. 46. — P. 846.

Поступила 12 08 93

M. I. Balabolkin, Ye. V. Mikhailova, A. P. Knyazeva, S. S. Pankova — EFFECT OF HIGH TOCOPHEROL DOSES ON LIPID PEROXIDATION AND INSULIN SECRETION IN PATIENTS WITH NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Forty-one patients with type II diabetes mellitus were examined, divided into four groups administered various types of treatment: (1) diets, (2) predian, (3) glybenclamide, and (4) sugar-reducing drugs and insulin. All the patients were prescribed vitamin E in daily doses 600 and 1200 mg. The results indicate that vitamin E in high doses stimulates pancreatic insulin-producing function and is conducive to normalization of lipid peroxidation no matter what kind of therapy is administered.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.84-07:616.153.915-39

Т. С. Балашова, Е. Н. Голега, И. А. Рудько, М. И. Балаболкин, А. А. Кубатиев

ВЛИЯНИЕ БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО ИНСУЛИНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Кафедры общей патологии и патофизиологии (зав.— проф. А. А. Кубатиев) Центрального института усовершенствования врачей Минздрава РФ, кафедра эндокринологии (зав.— проф. М. И. Балаболкин) факультета усовершенствования врачей ММА им. И. М. Сеченова

Имеющиеся многочисленные данные литературы указывают на участие свободнорадикальных реакций в патогенезе сахарного диабета (СД). Выявлены высокий уровень перекисей липидов в плазме крови [12], снижение продукции простаглицлина в артериях, нормализующиеся в ответ на введение α -токоферола [2], низкий уровень витамина Е и увеличение уровня тромбоксана в

тромбоцитах [4], повышенный уровень малонового диальдегида (МДА) — промежуточного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах у больных СД и у крыс со стрептозотоцининдуцированным диабетом [6, 8, 13]. Свободнорадикальные реакции могут вносить вклад в развитие осложнений СД. Описано увеличение адгезии эритроцитов к эндотелиальным