

логия и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 129-133.

11. Constantine N.G. Superoxide Dismutases in hanger plants / N.G. Constantine, K.R. Stanley // Plant Physiol. - 1977. - V. 59. - P. 565–569.

12. Papin E. In search of the Helicobacter

pylori VacA mechanism of action / E. Papin, M. Zoratti, T.L. Cover // Toxicon. - 2001. - 39:1757–1767.

13. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas / R.M. Peek, M.J. Blaser // Nat. Rev. Cancer. - 2002. - 2:28–37.

14. Sipponen P. Helicobacter pylori gastritis-epidemiology / P. Sipponen // J Gastroenterol. - 1997; 32:273-7

15. The design of vaccines against Helicobacter pylori and their development. / Del Giudice [et al.] Annu. Rev. Immunol. - 2001. - 19:523–563.

Л.С. Колесниченко, Е.Х. Лемешко, Н.В. Верлан, Л.П. Губина,
Г.А. Пенсионерова, М.П. Сергеева, Л.М. Станевич

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

УДК 616.831-005.4:616.379-008.64-085

Представлены изменения уровня глутатиона и активности ферментов его метаболизма у пациентов старшей возрастной группы с хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2 типа при фармакологической коррекции милдронатом.

Ключевые слова: хроническая церебральная ишемия, сахарный диабет 2-го типа, глутатион, ферменты метаболизма глутатиона, милдронат.

Changes of a glutathione level and activity of enzymes of its metabolism: glutathione peroxidase, glutathione transperase and glutathione reductase in patients of the senior age group with a chronic ischemia of a brain and a type 2 diabetes mellitus before pharmacological correction mildronate are presented.

Keywords: a chronic cerebral ischemia, a diabetes 2 type, glutathione, enzymes of metabolism glutathiones, mildronate.

Введение. Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире. Число больных стремительно растет: в 2009 г. насчитывалось 246 млн. чел. во всем мире, к 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ общее число больных может достичь 380 млн. чел. [2,4].

Не менее актуальна эта проблема в России, где в настоящее время насчитывается более 2,8 млн. больных. Большую часть из этого количества (90%) составляют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, который характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью (в 2–3 раза выше смертности в общей популяции). У 60 % пациентов с СД 2-го типа причиной смерти являются кардиоваскулярные расстройства [2, 4].

При СД 2-го типа страдают все виды обмена веществ. Возникают аутоиммунные процессы, активируются

реакции перекисного окисления липидов [2, 8, 9]. По данным многих исследований, СД 2-го типа признан независимым фактором риска развития ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, сосудистой деменции [1, 3].

В работах отечественных и зарубежных исследователей хорошо изучены острые нарушения мозгового кровообращения у больных с СД, в меньшей степени – хронические нарушения мозгового кровообращения [1, 3, 6]. Недостаточно изученными остаются вопросы метаболических изменений при развитии хронических нарушений мозгового кровообращения и их фармакологическая коррекция [5, 6, 7].

Одним из перспективных методов лечения ишемии головного мозга является применение препаратов из группы антиоксидантов, оказывающих нейропротективное действие, которое направлено на предотвращение интенсификации свободно-радикальных процессов в организме.

Цель исследования: оптимизация лечения путем фармакологической коррекции милдронатом системы глутатиона у больных старшей возрастной группы, страдающих хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2-го типа.

Задачи исследования:

– провести анализ изменений показателей системы глутатиона у больных старшей возрастной группы с хронической церебральной ишемией и са-

харным диабетом 2 типа;

– выявить прогностически значимые критерии в изменении глутатионового антиоксидантного статуса для фармакологической коррекции милдронатом.

Материалы и методы. Нами было обследовано 26 пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в стадии компенсации (HbA1c ≤6,5%).

Среди исследуемых мужчин было 7 (27%), женщин – 19 чел. (73%), средний возраст составил 75,2±1,7 лет.

Все больные были разделены на 2 группы: 1-я – 9 пациентов с СД 2 легкой степени тяжести, 2-я – 17 больных с ХИМ и СД 2 средней степени тяжести. Пациенты с СД 2 легкой степени находились только на диете, лечение сахароснижающими препаратами не получали. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа средней степени тяжести проводилось с использованием сахароснижающих препаратов (группа сульфанилмочевины, бигуаниды).

В группу клинического сравнения вошли 37 чел. (практически здоровые, без проявлений цереброваскулярной патологии и нарушения углеводного обмена), сопоставимые по возрасту с пациентами, включенными в исследование.

Милдронат назначался всем больным в суточной дозе 500 мг в течение 21 дня. Все пациенты прошли исследование до конца, выбывших из ис-

Сотрудники Иркутского ГМУ: КОЛЕСНИЧЕНКО Лариса Станиславовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ЛЕМЕШКО Елена Халимовна – аспирант, elenlemeshko@ua.ru, ГУБИНА Любовь Петровна – к.х.н., доцент, ПЕНСИОНЕРОВА Галина Александровна – к.х.н., ст. препод., СЕРГЕЕВА Мария Петровна – ассистент, СТАНЕВИЧ Любовь Михайловна – к.х.н., доцент, ВЕРЛАН Надежда Вадимовна – д.м.н., доцент, декан терапевт. факультета, зав. кафедрой Иркутского гос. института усовершенствования врачей; .

следования не было. Нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Полученные результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

На клиническом этапе работы оценивались жалобы, анамнез заболевания, медицинская документация амбулаторного периода наблюдения, данные объективного исследования при поступлении в лечебное учреждение и в динамике, результаты обследования по общеклиническому минимуму. Больные были проконсультированы неврологом и эндокринологом.

Всем больным, участвовавшим в клиническом исследовании, оценивалась динамика показателей уровня глутатиона и ферментов его метаболизма на фоне проводимой фармакотерапии милдронатом.

Для определения концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности глутатионзависимых ферментов (глутатионтрансфераза – ГТ, глутатионредуктаза – ГР, глутатионпероксидаза – ГПО) исследовалась венозная кровь: при поступлении больных в стационар (до начала лечения) и при выписке из стационара (после лечения) через 21 день. Концентрация GSH определялась по методу Anderson M.E. (1989), с использованием реактива Элмана. Активность ГПО, ГТ, ГР рассчитывали стандартными спектрофотометрическими методами. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов – в нмоль/мин на 1 мг белка.

Результаты исследования. Концентрация глутатиона была изучена у 37 чел. контрольной группы и установлено, что концентрация глутатиона в эритроцитах и плазме соответствует данным литературы. Концентрация восстановленного GSH в эритроцитах была значительно выше, чем в плазме (в 105 раз). Различия в показателях содержания GSH в эритроцитах и в плазме свидетельствует, что глутатион относится к внутриклеточным компонентам антиоксидантной защиты клеток с высокой функциональной активностью. Концентрация глутатиона в плазме может отражать процесс цитолиза, протекающий в тканях при различных патологических состояниях в условиях тканевой гипоксии и окислительного стресса.

Активность основных ферментов метаболизма глутатиона в эритроци-

тах у лиц группы клинического сравнения была значительно выше показателей активности в плазме крови.

При анализе данных установлена закономерность изменения активности ферментов как в эритроцитах, так и в плазме крови: активность ГПО преобладала над активностью ГТ и еще в большей степени над ГР.

При исследовании состояния системы глутатиона у больных ХИМ и СД 2 установлено, что концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах была исходно снижена и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 32% ($p < 0,005$). В плазме зарегистрировано повышение концентрации GSH на 46% относительно контрольной группы (табл. 1).

Установлено, что на фоне лечения милдронатом концентрация GSH эритроцитов возросла на 35% по сравнению с исходными показателями до лечения и составила $1,99 \pm 0,12$, практически достигнув уровня группы клинического сравнения – $2,27 \pm 0,20$ (рисунок, а).

Также были выявлены исходные изменения в активности глутатионзависимых ферментов, которые выразились в уменьшении активности ГПО в эритроцитах на 27% ($p < 0,05$), увеличении активности ГР в плазме на 34% по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл. 2).

При фармакологической коррекции милдронатом установлена нормализация активности ГПО в эритроцитах (21,4 $\pm$ 2,13) относительно исходных показателей на 19% (17,33 $\pm$ 1,13). Активность ГТ в эритроцитах снизилась на 29% ($p < 0,05$) относительно показателей контрольной группы. В плазме значимых изменений не выявлено. Активность ГР в плазме оставалась повышенной на 50% (0,76 $\pm$ 0,10, $p < 0,05$) относительно таковых показателей группы клинического сравнения (0,36 $\pm$ 0,02). В эритроцитах отмечено снижение активности данного фермента на 13% (2,00 $\pm$ 0,09, $p < 0,05$) относительно группы сравнения (2,3 $\pm$ 0,09).

Известно, что ГР обладает высокой специфичностью к глутатиону, восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона (GSSG) до его активной восстановленной формы (GSH). На фоне лечения милдронатом выявлено незначительное снижение активности ГР в эритроцитах, что может быть связано с нормализацией восстановленного GSH.

Глутатион является одним из важнейших внутриклеточных антиоксидантов нашего организма. При ХИМ и СД 2, в условиях гипоксии и гипергликемии увеличивается образование активных форм кислорода, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), что может говорить о более выраженном снижении интенсивности антиок-

Таблица 1

Показатели уровня глутатиона в эритроцитах и плазме больных хронической церебральной ишемией и сахарным диабетом 2-го типа на фоне фармакологической коррекции милдронатом

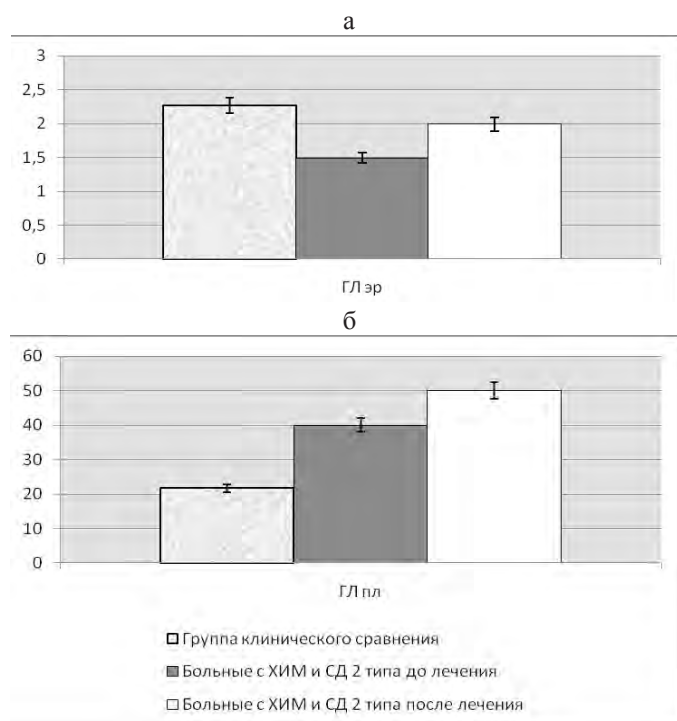
Фермент	Группа клинического сравнения (n=37)	Больные ХИМ и СД 2-го типа до лечения (n=26)	Больные ХИМ и СД 2-го типа после лечения (n=26)
Глутатион эритроцитов, ммоль/л	2,27 $\pm$ 0,20	1,49 $\pm$ 0,11*	1,99 $\pm$ 0,12а
Глутатион плазмы, мкмоль/л	21,7 $\pm$ 3,20	40 $\pm$ 5,0*	50 $\pm$ 5,0*

В табл. 1-2 * $p < 0,05$ – значимость различий по отношению к контролю; а – $p < 0,05$ значимость различий между группами.

Таблица 2

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах и плазме крови больных хронической церебральной ишемией и сахарным диабетом 2 типа на фоне фармакологической коррекции милдронатом (средние значения)

Фермент	Объект	Активность ферментов		
		Контроль (n=37)	Больные ХИМ и СД 2 типа до лечения (n=26)	Больные ХИМ и СД 2 типа после лечения (n=26)
ГПО	Эритроциты	23,7 $\pm$ 2,23	17,33 $\pm$ 1,13*	21,4 $\pm$ 2,13
	Плазма	2,50 $\pm$ 0,22	2,18 $\pm$ 0,12	2,51 $\pm$ 0,15
ГТ	Эритроциты	4,00 $\pm$ 0,28	3,28 $\pm$ 0,33	2,82 $\pm$ 0,26*
	Плазма	1,09 $\pm$ 0,08	1,32 $\pm$ 0,16	1,30 $\pm$ 0,14
ГР	Эритроциты	2,50 $\pm$ 0,20	2,3 $\pm$ 0,09	2,00 $\pm$ 0,09*а
	Плазма	0,36 $\pm$ 0,02	0,58 $\pm$ 0,06*	0,76 $\pm$ 0,10*



Уровень глутатиона в эритроцитах (а) и в плазме крови (б) больных хронической церебральной ишемией и сахарным диабетом 2 типа на фоне фармакологической коррекции милдронатом

сидантной защиты внутри клетки (за счет снижения концентрации GSH в эритроцитах) и более интенсивном цитолизе (за счет повышения концентрации GSH в плазме) у больных с ХИМ и СД 2 (рисунок, а,б).

Выводы. Таким образом, на фоне лечения милдронатом установлена нормализация концентрации GSH и

может быть рекомендован милдронат – препарат с антиоксидантным действием.

Литература

1. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / З.А.

активности ГПО в эритроцитах. В связи с сохраняющейся повышенной активностью GSH в плазме, предполагающей активный цитолиз, целесообразно в дальнейшем анализировать изменения системы глутатиона в зависимости от степени тяжести сахарного диабета. В условиях окислительного стресса, когда эндогенные адаптивные возможности не способны осуществлять полноценную защиту от свободнорадикальной атаки, становится очевидной необходимость усиления антиоксидантной защиты. В качестве таковой

Суслина, Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 32-35.

2. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Пробл. эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 29-34.

3. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4-9.

4. Дедов И.И. Сахарный диабет. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум publishing, 2003. – 456 с.

5. Кулинский В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 110, № 1(4). – С. 20-33.

6. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 77 с.

7. Одинок М.М. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференциальный подход. / М.М. Одинок, И.А. Вознюк, С.Н. Янишеский. – СПб.: ВМЕА, 2002. – 77с.

8. Comhair S.A. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // Antioxid. Redox Signal. 2005. Vol. 7. P. 72-79.

9. Commandeur J.N.M. Enzymes and Transport Systems Involved in the Formation and Disposition of Glutathione S-Conjugates. Role in Bioactivation and Detoxication Mechanisms of Xenobiotics. / J.N.M. Commandeur, G.J. Stijntjes, N.P.E. Vermeulen // Pharmacological reviews. – 1995. – Vol. 47, N2. – P. 271-330.

Т.П. Сивцева, В.А. Аргунов, М.П. Кириллина, А.С. Гольдерова ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕГИОНЕ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 616.441– 091.8– 053.31(571.56)

Выявлены особенности морфометрических показателей щитовидной железы (ЩЖ) у плодов и новорожденных. Материалом послужили ЩЖ 120 плодов и новорожденных разных сроков внутриутробного развития – от 22 до 40 недель. Установлено увеличение тиреоидного объема у 33,3% плодов и новорожденных выше нормальных значений. Высокие показатели десквамативного и переходного типов у доношенных новорожденных указывают на задержку морфологической дифференцировки ЩЖ в очаге йодной недостаточности. Часто причиной выраженных признаков гипотиреоза в ткани ЩЖ является длительное действие повреждающих факторов, какими являются не только сама причина смерти, но и недостаток йода, характерный для данного региона.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфофункциональный тип, плоды, новорожденные.

ЯНЦ КМП СО РАМН: **СИВЦЕВА Туйаара Петровна** – м.н.с., sivtsevatp@mail.ru, **АРГУНОВ Валерий Архипович** – д.м.н., проф., зав. лаб., **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – лаборант-исследователь, **ГОЛЬДЕРОВА Айтиалина Семеновна** – к.м.н., зав. лаб.

Features of morphometric parameters of the thyroid gland (TG) in fetuses and newborns were identified. The material was the TG of 120 fetuses and newborns of different terms of intrauterine growth – from 22 to 40 weeks. The increase in thyroid volume in 33,3% of fetuses and newborns above normal values was established. High rates of desquamative and transitional types in full-term infants show delayed morphological differentiation of the thyroid in locus of iodine deficiency. Often the cause of hypothyroidism expressed signs in thyroid tissue is a long-term effect of damaging factor, what is the cause of death, but the deficiency of iodine, which is characteristic for the region.

Keywords: thyroid gland, morphofunctional type, fetuses, newborns.