

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РЕАМБЕРИНОМ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ТИП LADA 1.5, В СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

И. В. Сарвилина^{1,2}, С. А. Пятницкая³, Е. Н. Дегтярева⁴, М. Г. Романцов⁵

¹Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ЗАО «Лаборатория XXI век», Москва; ³Детская городская больница № 2, Ростов-на-Дону; ⁴ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет; ⁵Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Целью работы являлся поиск нового подхода к индивидуализации дозирования инфузионной среды — 1,5% раствора реамберина для инфузий — у больных сахарным диабетом типа LADA 1.5 с разработкой новых методов оценки регуляции и функционирования метаболических шунтов, связанных с продукцией и трансформацией янтарной кислоты. Применение реамберина приводило к снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина в крови. Выявлено уменьшение выраженности протеинурии, снижение концентрации креатинина в сыворотке крови и коэффициента альбумин/креатинин мочи. В группе больных, получавших инсулинотерапию в интенсифицированном режиме и реамберин, отмечалось достоверное и выраженное уменьшение ионов Na^+ , K^+ и Cl^- в сыворотке крови при увеличении соотношения Na^+/K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} . Показано достоверное снижение утренней и вечерней концентрации адренокортикотропного гормона при увеличении содержания кортизола в 8 и 18 ч, снижение уровня иммунореактивного инсулина при достоверном повышении утренних и вечерних показателей трийодтиронина и тироксина и снижении уровня тиреотропного гормона в 8 и 18 ч. В группе больных, принимавших реамберин, уменьшался процент лиц с неудовлетворительным качеством жизни и увеличивалось количество пациентов с удовлетворительным качеством жизни по шкале the Diabetes Quality of Life. Впервые исследована динамика интенсивности экспрессии специфических белков в плазме крови на фоне инсулинотерапии и введения реамберина у больных сахарным диабетом типа LADA 1.5.

Ключевые слова: реамберин, сахарный диабет типа LADA 1.5, масс-спектрометрия, гормоны, метаболизм, электролиты, качество жизни

PERSONALIZED REAMBERIN THERAPY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED LADA 1.5 DIABETES MELLITUS

I.V. Sarvilina^{1,2}, S.A. Pyatnitskaya³, E.N. Degtyareva⁴, M.G. Romantsov⁵

¹ Novomeditsina Medical Centre, Rostov-on-Don; ² XXI Century Laboratory, Moscow; ³ Children's City Hospital No 2, Rostov-on-Don; ⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Sankt-Peterburg

The aim of the study was to develop a new strategy of dosing a Reamberine 1,5% infusion solution on an individual basis for patients with LADA 1.5 diabetes mellitus (DM) and new methods for estimating the regulation and functioning of metabolic pathways associated with the production and transformation of succinic acid. The use of Reamberin led to the reduction of average, maximum and minimum blood glucose and HbA_{1c} levels. The study revealed a decrease of proteinuria, serum creatinine level, and albumin/creatinine ratio in urine. Patients given intensive therapy with insulin and Reamberin underwent significant reduction of blood Na^+ , K^+ and chlorine levels and increased Na^+/K^+ , Mg^{++} and Ca^{++} ratios. Morning and evening concentrations of ACTH decreased while cortisol levels increased at 8.00 and 18.00. IRI level decreased, T_3 and T_4 levels increased both at 8.00 and 18.00 when TSH concentration was reduced. The percentage of patients unsatisfied with QL (based on the Diabetes QL scale) among those taking Reamberine diminished while that of the patients satisfied with QL increased. The first data on dynamics of plasma protein expression during Reamberin therapy are presented.

Key words: Reamberie, LADA 1.5 diabetes mellitus, mass-spectrometry, hormones, metabolism, electrolytes, quality of life

В настоящее время сахарный диабет (СД) является значимым приоритетом национальных систем здравоохранения всех стран мира. Этим заболеванием страдает 6% населения в мире. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. число больных СД в мире достигнет 333 млн человек [1]. В связи с высокой распространенностью, хроническим течением, поражением органов-мишеней, ухудшением качества жизни (КЖ) пациентов ежегодные затраты на ведение больных СД составляют в России 7491,7 млн долларов. Среди больных СД 10—20% составляют больные СД 1-го типа [2]. На СД 1-го типа в России приходится 10—15% от общего числа больных диабетом, число больных СД 1-го типа в России составляет око-

ло 2 млн человек. Прогнозируемая продолжительность жизни больных СД 1-го типа уменьшается на треть [3].

Исследования в области клинической фармакологии в диабетологии сегодня связаны с новейшими открытиями в области генома, транскриптома и протеома СД 1-го типа как основы для развития персонализированной терапии. Эти открытия стали возможными благодаря появлению инновационных технологий анализа биологических образцов организма человека, позволяющих выявить биомаркеры и молекулярные паттерны патогенеза СД 1-го типа, а также оценить индивидуальные фармакологические эффекты лекарственных средств на молекулярном уровне у каждого конкретного больного СД 1-го

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол, мужчины/женщины	35/28
Возраст, годы:	
до 25 лет	5
до 35 лет	39
до 55 лет	19
Масса тела, кг	68,2 ± 0,8
Индекс массы тела, кг/см ²	25,5 ± 0,1
Рост, см	169,3 ± 0,3
Длительность диабета, годы	6,8 ± 0,3
Длительность приема инсулина, годы	3,9 ± 0,1
Сроки возникновения потребности в инсулине, годы	2,4 ± 0,1
Диабетическая нефропатия:	63
стадия гиперфункции почек (I стадия)	23
стадия начальных структурных изменений (II стадия)	15
стадия начинающейся диабетической нефропатии (III стадия)	15
стадия выраженной диабетической нефропатии (IV стадия)	10
Диабетическая невропатия	28
Сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые осложнения:	
артериальная гипертензия	45
ишемическая болезнь сердца	18
диабетическая ретинопатия	26
микроангиопатия нижних конечностей	7

типа. В основе структурных изменений сосудов и ткани почек, сердца, головного мозга при СД 1-го типа лежат энергодефицит, нарушение ресинтеза белка, фосфолипидов, активация свободнорадикального окисления. Современные клинические руководства и международные рекомендации не уделяют достаточного внимания новым методам лечения СД 1-го типа, позволяющим эффективно воздействовать на метаболические процессы в стадии декомпенсации. Анализ последствий назначения лекарств метаболической направленности действий в условиях декомпенсации СД 1-го типа актуален в связи с применением их в том числе при специфических типах СД, включая тип LADA 1.5 (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество средств метаболической направленности действия. Основной проблемой при применении их в клинике является отсутствие доказательных режимов дозирования при конкретной патологии и у конкретного пациента.

Целью работы являлась разработка персонализированных режимов терапии инфузионной средой с метаболической направленностью действия — 1,5% раствором реамберина для инфузий (состав: активное вещество — смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях, ООО Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Россия) у больных СД типа LADA 1.5 в стадии декомпенсации на основе единой технологической платформы для оценки регуляции и функционирования метаболических шун-

тов, связанных с продукцией и трансформацией янтарной кислоты.

Материал и методы

Исследование являлось пострегистрационным проспективным с параллельным дизайном и проводилось в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP) — ОСТ № 42-511—99 от 29.12.98, Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств от 04.11.99 № 291-22/81, Приказом от 24.03.2000 № 103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств». Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (Токио /Венеция /Гонконг /Вашингтон /Эдинбург /Сеул, 1964—2008 гг.).

В исследование были включены (0-й день исследования) 63 больных СД типа LADA 1.5 в стадии декомпенсации, согласно клинико-anamnestической характеристике, представленной в табл. 1. Критерии диагноза СД соответствовали предложенным ВОЗ/МФД (2006). Контрольную группу составили 27 пациентов, получавших инсулинотерапию в интенсифицированном режиме (ИИ), исследуемую группу — 36 пациентов, получавших ИИ и реамберин (200 мл 1,5% раствора внутривенно капельно со скоростью 60 капель в минуту в 17 ч, 1 раз в 2 сут, — 10 внутривенных введений. У больных СД типа LADA 1.5 длительность заболевания к моменту появления потребности в инсулине составляла 3—4 года. В стадии декомпенсации больные получали ИИ: инсулин короткого действия (хумулин R, «Eli Lilly», США) и инсулин пролонгированного действия дважды в день (хумулин Н, «Eli Lilly», США). Дозу инсулина короткого действия определяли из расчета 1 ЕД на каждые 1,7 ммоль/л постпрандиальной гликемии, превышающие 7,8 ммоль/л. Инсулин средней продолжительности действия назначали в начальной дозе из расчета 0,2—0,5 ЕД на 1 кг массы тела, дозу корригировали по уровню гликемии натошак 1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л. Конечной точкой исследования являлись критерии компенсации СД, которые оценивали через 30 дней терапии [4, 5].

Для оценки влияния реамберина на фоне ИИ на глюкодинамику у больных определяли содержание глюкозы натошак и в 9, 13, 17 ч (гликемический профиль больного). Динамику уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина, натрия (Na⁺), калия (K⁺), кальция (Ca²⁺), магния (Mg²⁺), хлора (Cl⁻) в сыворотке крови, степень протеинурии и уровень креатинина в моче оценивали на автоматическом анализаторе Olympus AU640 («Olympus Corporation», Япония). Применяли методику S. Marshall в оценке коэффициента альбумин/креатинин мочи. Концентрации адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃) определяли на автоматическом анализаторе ADVIA CENTAUR («Bayer Diagnostics», Германия). Метод выявления межмолекулярных взаимодействий в плазме крови больного СД реализован на основе MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии (прибор Ultraflex II, «Bruker», США), которая позволила выявить основной белковый паттерн плазмы крови и его динамику на фоне ИИ и реамберина. Разделение белков плазмы крови пациентов производили с помощью стандартных наборов, включающих 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit производства Bruker, США). Условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм, который составил более 15%. Чувствительность метода обнаружения белков в биологической жидкости и ткани MALDI-TOF-TOF-MS

составляет 1 нг/мл. Исследование механизмов функционирования молекул плазмы крови больных СД типа LADA 1.5 на фоне введения ИИ и реамберина выполняли в интегрированных базах данных: InterPro, Entrez, SWISS-PROT, OWL, NRDB, PROSITE, PRINTS, PDB. Данные о взаимодействиях и функциональных особенностях белков получены с помощью компьютерных программ STRING 8.1, STITCH [6].

КЖ пациентов оценивали по опроснику the Diabetes Quality of Life (низкий балл — дискомфорт и беспокойство, высокий — удовлетворительное КЖ) [7].

Статистическую обработку материала исследования проводили на персональном IBM-совместимом компьютере с процессором Pentium IV с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Определяли среднюю величину (M), стандартную ошибку средней (SEM), доверительный интервал. С целью проверки гипотез применяли методы, основанные на сравнении с распределением Стьюдента: двухвыборочный t -критерий для зависимых выборок и непараметрический статистический U -критерий Уитни. Значимое различие между показателями составило 5%.

Результаты и обсуждение

Применение реамберина приводило к достоверному снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, HbA_{1c} в крови больных СД типа LADA 1.5 при отсутствии достоверных изменений минимального уровня глюкозы и уровня HbA_{1c} в крови пациентов контрольной группы (табл. 2).

В контрольной и исследуемой группах больных СД типа LADA 1.5 обнаружены микро- и макроальбуминурия, протеинурия, уровень креатинина сыворотки крови находился на верхней границе нормальных значений. Применение реамберина сопровождалось достоверным уменьшением выраженности протеинурии при статистически значимом снижении концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах нормальных значений по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе выявлено увеличение коэффициента альбуминурия/креатинин мочи более 10 мг/ммоль. В группе больных, принимавших реамберин, зарегистрировано достоверное устранение микроальбуминурии со снижением коэффициента альбумин/креатинин мочи (табл. 3).

В контрольной группе отмечено достоверное уменьшение концентрации ионов Na^+ , Cl^- в сыворотке крови при увеличении содержания ионов Ca^{2+} и отношения Na^+/K^+ . В группе пациентов, получавших ИИ и реамберин, отмечалось достоверное и более выраженное уменьшение содержания ионов Na^+ , K^+ и Cl^- в сыворотке крови при увеличении соотношения Na^+/K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} в сыворотке крови (см. табл. 3).

Анализ результатов исследования

Таблица 2. Динамика показателей гликемии и HbA_{1c} в крови больных СД типа LADA 1.5 исследуемой и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 27)		Исследуемая группа (n = 36)	
	0-й день	через 1 мес	0-й день	через 1 мес
Глюкоза плазмы, ммоль/л:				
среднесуточный уровень	9,3 ± 1,9	6,5 ± 0,6 1)*2)*	9,9 ± 0,4	4,6 ± 0,4 1)***2)***3)***4)**
максимальный уровень	13,5 ± 0,9	10,2 ± 0,8 1)*2)*	14,1 ± 1,5	8,5 ± 0,5 1)***2)***3)*4)*
минимальный уровень	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3 1)2)'	4,9 ± 0,7	3,2 ± 0,3 1)*2)*3)***4)**
HbA_{1c} , %	10,3 ± 0,7	9,3 ± 0,3 1)2)'	10,2 ± 0,4	8,1 ± 0,3 1)***2)***3)***4)*

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: ' — различия недостоверны; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. 1) — вероятность по t -критерию Стьюдента по показателям между группами пациентов контрольной группы (КГ) в 0-й день исследования/КГ через 1 мес исследования, исследуемая группа в 0-й день исследования/исследуемая группа через 1 мес исследования; 2) — вероятность по U -критерию Манна—Уитни по показателям в КГ в 0-й день исследования и через 1 мес исследования, исследуемая группа в 0-й день исследования/исследуемая группа через 1 мес; 3) — вероятность по t -критерию Стьюдента по показателям между группами пациентов КГ через 1 мес исследования/исследуемая группа через 1 мес исследования; 4) — вероятность по U -критерию Манна—Уитни по показателям между группами пациентов КГ через 1 мес исследования/исследуемая группа через 1 мес исследования.

содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, оси гипофиз—щитовидная железа и инсулина в течение суток в состоянии покоя, а также АКТГ у больных СД обнаружил, что утренние уровни этих гормонов значительно выше, чем вечерние, за исключением ТТГ. Сравнительный анализ содержания гормонов в крови пациентов контрольной группы показал следующие закономерности суточного содержания гормонов в крови: выявлено достоверное снижение утренней и вечерней концентрации АКТГ при увеличении содержания кортизола в 8 и 18 ч, значимое снижение уровня ИРИ, ось гипофиз—щитовидная железа отреагировала достоверным увеличением утренних и вечерних показателей T_3 и T_4 при уменьшении уровня ТТГ в 8 и 18 ч. Добавление

Таблица 3. Динамика показателей протеинурии, уровня креатинина, электролитного профиля крови и коэффициента альбумин/креатинин мочи у больных СД типа LADA 1.5 исследуемой и контрольной групп ($M \pm SEM$)

Показатель	Контрольная группа (n = 27)		Исследуемая группа (n = 36)	
	0-й день	через 1 мес	0-й день	через 1 мес
Креатинин, мкмоль/л	103,5 ± 8,6	96,7 ± 3,7 1)2)'	106,4 ± 4,6	72,3 ± 3,0 1)***2)***3)***4)***
Протеинурия, г/сут	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1 1)2)'	1,6 ± 0,1	0,4 ± 0,2 1)***2)***3)***4)***
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	12,4 ± 0,3	12,1 ± 0,2 1)2)'	12,1 ± 0,2	4,7 ± 0,1 1)***2)***3)***4)***
Na^+ , ммоль/л	155,7 ± 2,3	147,9 ± 3,8 1)2)*	154,9 ± 2,5	139,8 ± 3,5 1)***2)***3)***4)**
K^+ , ммоль/л	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,2 1)2)'	5,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3 1)***2)***3)***4)*
Na^+/K^+	29,2 ± 1,2	32,5 ± 1,4 1)2)*	29,7 ± 1,9	35,7 ± 1,4 1)***2)***3)***4)*
Mg^{2+} , мкмоль/л	0,5 ± 0,05	0,5 ± 0,1 1)2)'	0,5 ± 0,05	0,8 ± 0,04 1)***2)***3)***4)**
Cl^- , ммоль/л	107,8 ± 2,7	98,2 ± 3,7 1)2)*	106,3 ± 2,6	91,3 ± 2,9 1)***2)***3)***4)*
Ca^{2+} , ммоль/л	2,2 ± 0,04	2,5 ± 0,05 1)2)*	2,3 ± 0,04	2,6 ± 0,07 1)***2)***3)***4)*

Таблица 4. Динамика утренних и вечерних показателей гормонального профиля больных СД типа LADA 1.5 исследуемой и контрольной групп ($M \pm SEM$)

Показатель	Контрольная группа (n = 27)		Исследуемая группа (n = 36)	
	0-й день	через 1 мес	0-й день	через 1 мес
АКТГ, нмоль/л:				
8 ч	57,9 ± 3,4	39,6 ± 3,4 1)***2)***	55,8 ± 1,9	30,4 ± 3,2 1)***2)***3)***4)**
18 ч	27,3 ± 2,4	21,8 ± 2,4 1)***2)***	28,1 ± 1,9	17,2 ± 1,7 1)***2)***3)***4)*
Кортизол, нмоль/л:				
8 ч	597,7 ± 11,8	688,1 ± 11,1 1)***2)***	602,5 ± 12,8	655,1 ± 11,5 1)***2)*** 3)***4)**
18 ч	591,1 ± 16,3	672,0 ± 10,2 1)***2)***	597,8 ± 13,7	645,8 ± 11,3 1)***2)***3)***4)*
ИРИ, мкЕД/мл:				
8 ч	32,1 ± 3,4	23,2 ± 1,9 1)***2)***	31,6 ± 2,9	17,1 ± 1,7 1)***2)***3)***4)*
18 ч	29,1 ± 2,7	21,3 ± 1,7 1)***2)***	28,7 ± 2,6	16,1 ± 1,7 1)***2)***3)***4)*
T₃, нмоль/л:				
8 ч	1,4 ± 0,02	1,5 ± 0,01 1)**2)**	1,4 ± 0,01	1,7 ± 0,01 1)***2)***3)***4)***
18 ч	1,3 ± 0,01	1,4 ± 0,07 1)***2)***	1,3 ± 0,01	1,6 ± 0,09 1)***2)***3)***4)***
T₄, нмоль/л:				
8 ч	86,2 ± 1,9	104,4 ± 7,6 1)***2)***	85,6 ± 2,5	132,5 ± 6,9 1)***2)***3)***4)***
18 ч	76,7 ± 3,1	88,7 ± 4,2 1)**2)**	76,4 ± 2,3	107,3 ± 5,9 1)***2)***3)***4)***
ТТГ, мЕД/л:				
8 ч	5,8 ± 0,5	4,9 ± 0,2 1)**2)**	5,8 ± 0,5	4,4 ± 0,2 1)***2)***3)***4)*
18 ч	6,1 ± 0,2	5,3 ± 0,1 1)**2)**	5,9 ± 0,1	5,6 ± 0,1 1)***2)***3)***4)***

реамберина сопровождалось выраженными статистически значимыми изменениями всех гормональных показателей. Отмечено сужение диапазона колебаний показателей гормонального профиля в течение суток (табл. 4).

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии пептидов плазмы в контрольной и исследуемой группах выявил динамику количественной идентификации белков — маркеров возникновения и прогрессирования заболевания на фоне ИИ и введения реамберина (рис. 1, 2). Качественный состав белков плазмы крови в контрольной группе совпадал с таковым в исследуемой группе по пунктам 1—11. Динамика количества пациентов контрольной и исследуемой групп с экспрессией характерного протеомного профиля плазмы крови на фоне ИИ и введения реамберина представлена в табл. 5.

В контрольной и исследуемой группах пациентов в 0-й день исследования зарегистрировано преобладание пациентов с неудовлетворительным КЖ по опроснику the Diabetes Quality of Life (45,2 и 46,5% соответственно). Применение ИИ в контрольной группе сопровождалось достоверным увеличением количества пациентов с удовлетворительным КЖ по сравнению с исходными значениями показателя (64,6%; $p < 0,05$). В группе больных, принимавших реамберин, значительно уменьшался процент лиц с неудовлетворительным КЖ и увеличивалось количество пациентов с удовлетворительным КЖ по шкале the Diabetes Quality of Life по сравнению с таковым в контрольной группе (12,9 и 69,8% соответственно; $p < 0,001$).

Обнаружен высокий терапевтический эффект янтарной кислоты (1,5% раствор реамберина для инфузий, производство ООО НТФФ «Полисан»), связанный с обменно-модифицирующим и антиоксидантным действием вещества. При терапии реамберин, вероятно, увеличивается чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину и уменьшается гипергликемия, что устраняет механизмы активации окислительного стресса. Увеличение чувствительности к экзогенному инсулину может быть связано с положительным действием сукцината на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизацию структуры и функции митохондрий, ионный обмен в клетке, о чем косвенно свидетельствуют внеклеточные изменения Na^+/K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} . Вероятной мишенью представляются глюкокортикоидные рецепторы типов II и III, посредством которых снижается уровень активности

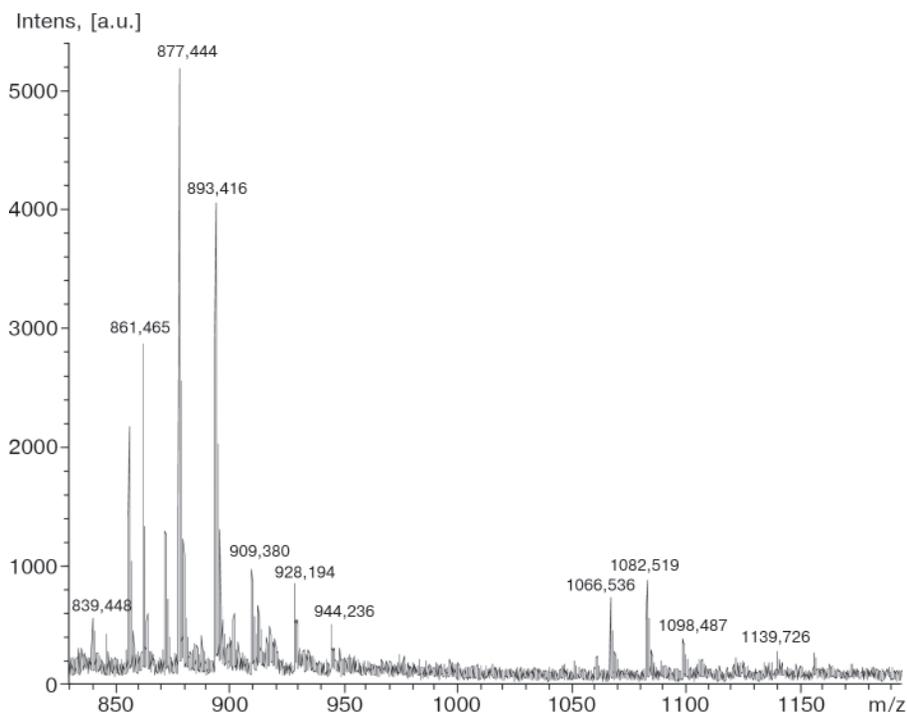


Рис. 1. Масс-спектрограмма пептидных фрагментов плазмы крови больного СД типа LADA 1.5 (М., возраст 41 год) на фоне ИИ (диапазон $M_r = 800 Da-2 kDa$).

Таблица 5. Динамика профиля белков — маркеров СД типа LADA 1.5 в плазме крови больных контрольной и исследуемой групп

№	Белок-маркер	Контрольная группа (n = 27)		Δ, %	Исследуемая группа (n = 36)		Δ, %
		0-й день	через 1 мес		0-й день	через 1 мес	
1	Рецептор типа 1 к сукцинату	19	23	21	18	29	61,1
2	Гепатоклеточный ядерный фактор 4 γ	27	25	-7,4	34	25	-26,4
3	Рианодиновый рецептор 3	24	21	12,5	28	16	42,8
4	Эндотелиальная липаза	27	24	-11	36	30	-16,7
5	Гликогенсинтаза печени	7	13	86	22	32	45
6	Фактор свертывания V	24	22	-8,3	32	20	-38
7	Фактор 1-промоутер инсулина	6	10	66,7	5	9	80
8	Гексокиназа 4, MODY 2	10	16	60	11	20	82
9	Фактор роста фибробластов 10	13	22	69	15	27	80
10	Интерферон ω-1	12	10	-16,7	14	7	-50
11	Карбоксипептидаза Z	25	20	-20	32	25	-22

Примечание. Δ% — прирост количества пациентов с высокой интенсивностью экспрессии белка — маркера СД типа LADA 1.5 в контрольной и исследуемой группах по сравнению с показателями на момент включения в исследование (0-й день).

Ca²⁺-кальмодулинзависимой NO (оксид азота)-синтазы с восстановлением физиологического уровня NO. Механизмами реализации кардио- и вазопротективного эффекта реамберина у больных СД типа LADA 1.5 являются угнетение активности гликозилирования, пероксидации белков и радикала NO; влияние на β-окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование глюкозы в миокарде, синтез АТФ, синтез коллагена в сердце; опосредованное изменение уровня нейроэндокринной регуляции (инсулин, кортизол, T₃).

Достоверное снижение концентрации HbA_{1c} у больных СД на фоне приема реамберина может свидетельствовать о снижении образования продуктов неферментативного гликозилирования белков: оснований Шиффа (обратимых), слабообратимых (продуктов Амадори) и необратимых конечных продуктов гликозилирования. На уровне нефроцита, вероятно, возникает явление адаптационного резерва: снижение активности глутаматдегидрогеназы, что может быть вызвано увеличением содержания NAD·H₂ (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) в результате торможения активности ферментов NAD·H-дегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях почек. Другим следствием обращения этой реакции является генерирование окисленного NAD, наличие которого обеспечивает возможность катализа дегидрирования субстратов. На уровне нефроцита происходит убывание глутамата в цикле Роберта, что способствует предохранению сукцинатдегидрогеназы от ингибирующего действия оксалацетата и обеспечивает высокий уровень энергопродукции в клетке [8].

Механизмы реализации психокорректирующего эффекта реамберина, лежащего в основе улучшения КЖ, могут быть связаны с основными путями синтеза γ-аминомасляной кислоты с учетом эффекта компарментализации метаболизма глутамата, глутамина и γ-аминомасляной кислоты. Возможна активация γ-глутамильного цикла. Представляется возможным влияние реамберина на активность окислительного декарбоксилирования α-кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА.

Ключевым механизмом действия реамберина является активация рецептора типа 1 к сукцинату, которая запуска-

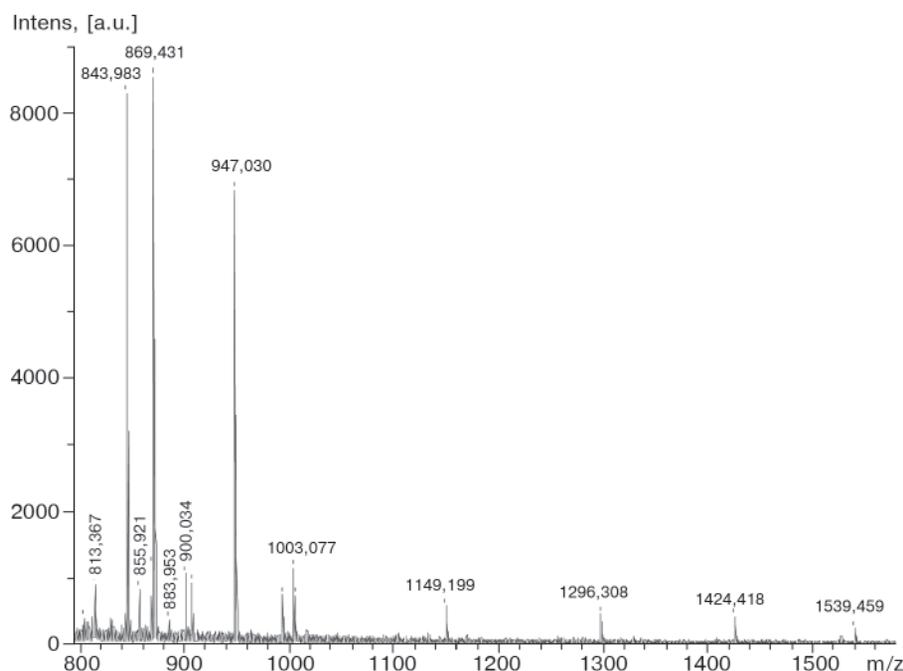


Рис. 2. Масс-спектрограмма пептидных фрагментов плазмы крови больного СД типа LADA 1.5 (Ж., возраст 40 лет) на фоне ИИ и реамберина (диапазон M_r = 800 Da-2 kDa).

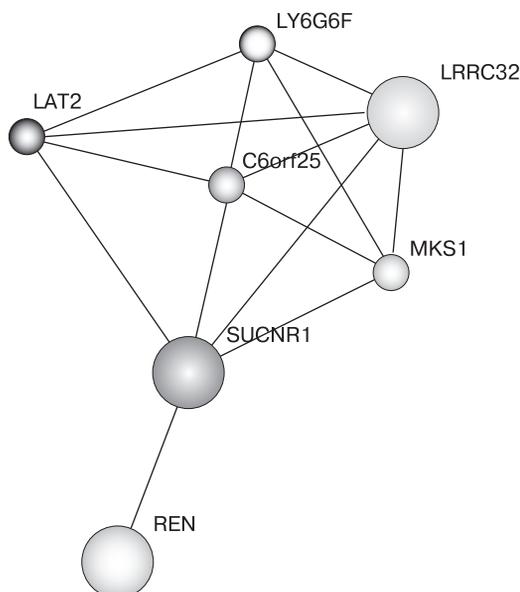


Рис. 3. Схема межмолекулярных взаимодействий белка-рецептора 1 к сукцинату.

SUCNR1 — рецептор 1 к сукцинату; *LY6G6F* — комплекс лимфоцитарных антигенов 6; *LRRC32* — лейцинсодержащий белок 32; *C6orf25* — белок G6b, ингибирует агрегацию тромбоцитов; *REN* — ренин; *MKS1* — белок синдрома Меккеля типа 1; *LAT2* — активатор T-клеточного звена иммунитета.

Сведения об авторах:

Сарвилина Ирина Владиславовна — д-р мед. наук, клин. фармаколог, генеральный дир. мед. центра; e-mail: isarvilina@mail.ru

Пятницкая Светлана Алексеевна — главврач

Дегтярева Елена Николаевна — мед. генетик

Романцов Михаил Григорьевич — д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом детской кардиологии

ЛИТЕРАТУРА

1. **McCarty D., Zimmet P.** Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections. Intern. Diab. Inst. Melbourne, Australia. 1999; 324: 13.
2. **Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г.** Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета. Кардиология 1998; 3: 47—55.
3. **Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Дедов И. И.** Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. Сах. диабет 2001; 3: 2—4.
4. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.
5. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039—1057.
6. **Hoffman G. F.** Organic acid analysis: Blau N Duran M Blaskovics ME eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Chapman & Hall London; 1996: 31—49.
7. **Holleland G., Schneede J., Ueland P. M.** et al. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies. Clin. Chem. 1999; 45: 189—198.
8. **Pfeiffer C. M., Smith S. J., Miller D. T., Gunter E. W.** Comparison of serum and plasma methylmalonic acid measurements in 13 laboratories: an international study. Clin. Chem. 1999; 45: 2236—2242.

Поступила 20.07.11