

10. Wahl R. A., Rimpl I., Saalabian S., Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease) // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. – Vol. 106. (Suppl 4). – P.78-84.

Информация об авторах: 603122 г. Нижний Новгород, ул. Козицкого, дом 1, корп. 1, кв. 109, служ. тел: (8312) 438-95-59, e-mail: avmenkov@gmail.com Меньков Андрей Викторович – доцент, к.м.н.

© ДАНИЛОВА О.В., БУТОЛИН Е.Г. – 2010

ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА В ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ СОЧЕТАНИИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА С ВВЕДЕНИЕМ ВЫСОКИХ ДОЗ ПРЕДНИЗОЛОНА

О.В. Данилова, Е.Г. Бутолин

(Ижевская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Бутолин)

Резюме. В работе изучалось влияние введения избыточных доз преднизолонa на обмен коллагена в губчатой костной ткани на фоне аллоксанового диабета. Определялись показатели в плазме: свободный гидроксипролин, коллагенолитическая активность, содержание общего кальция, 11-оксикортикостероидов, активность щелочной фосфатазы. В ткани второго поясничного позвонка крыс определяли содержание свободного гидроксипролина и фракций коллагена. Выявлено, что избыток глюкокортикоидов, введенных на фоне диабета, подавлял как синтез, так и распад коллагена в ранние сроки, в дальнейшем вызывал дисбаланс анаболических и катаболических процессов. После отмены глюкокортикоидов, в отдаленные сроки наблюдалось снижение синтеза коллагена.

Ключевые слова: костная ткань, коллаген, гидроксипролин, аллоксановый диабет, преднизолон.

VARIATION IN COLLAGEN EXCHANGE IN SPONGY BONE TISSUE AND BLOOD PLASMA OF RATS IN COMBINATION OF ALLOXANE DIABETES WITH INJECTION OF HIGH DOSES OF PREDNISOLONE

O.V. Danilova, E.G. Butolin

(Ishvsk State Medical Academy)

Summary. The present work aims at studying the influence of introducing superfluous doses of prednisolone on the collagen exchange in spongy bone tissue in alloxanic diabetes. In the plasma, the following parameters were assessed: free hydroxyproline, collagenolytic activity, content of general calcium, 11-oxycorticosteroids and activeness of alkaline phosphatase. Contents of free hydroxyproline and collagen fractions were determined in the tissue of the second lumbar vertebrae of rats. Evidently, a surplus of glucocorticoids introduced in diabetes suppresses both synthesis and collagen disintegration on short terms, causing afterwards a dysbalance of anabolic and catabolic processes. After cancellation of the glucocorticoids, decrease of synthesis of collagen was observed at remote terms.

Key words: Bone tissue, collagen, hydroxyproline, alloxanic diabetes, Prednisolone.

В настоящее время сахарный диабет является третьей по распространенности нозологией в мире. Более того, в последние 30 лет повсеместно отмечается резкий неуклонный рост заболеваемости. Метаболические нарушения, сосудистые и неврологические осложнения сахарного диабета приводят к развитию измененной практически всех органов и тканей [1]. Данные, приводимые в литературе о частоте развития диабетических остеопатий, колеблются от 0,1 до 77,8% наблюдений [2,7]. Ведущими патогенетическими факторами являются дефицит инсулина, обладающего анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната и катаболическое влияние избытка глюкокортикоидов [2].

Среди других обменных нарушений, влияющих на обмен костной ткани, одно из ведущих мест занимает гиперкортицизм, в том числе при длительной терапии кортикостероидами. Одним из тяжелых последствий глюкокортикоидной терапии является нарушение минерального обмена, которое приводит к развитию остеопороза. При экзогенном гиперкортицизме остеопороз развивается у 20-40% больных и зависит от длительности применения, доз глюкокортикоидов и возраста больных [6]. В основе кортикостероидного остеопороза лежат подавление глюкокортикоидами пролиферации костных клеток и новообразования матрикса кости, уменьшение всасывания в кишечнике и тубулярной реабсорбции кальция.

Как правило, при развивающихся остеопатиях в первую очередь страдают кости осевого скелета, в первую очередь позвоночника.

Целью данной работы была оценка изменений в об-

мене коллагена губчатой костной ткани при сочетании аллоксанового диабета с экзогенным гиперкортицизмом.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 46 белых беспородных крысах-самцах массой 180-230 г, находящихся на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (Одобрительная форма комитета по биомедицинской этике выдана 24 февраля 2009 года, аппликационный №154). Сахарный диабет вызывали путем однократного подкожного введения аллоксана тетрагидрата в дозе 170 мг/кг массы животного [4]. Развитие заболевания контролировали по появлению стойкой гипергликемии и повышению содержания гликозилированного гемоглобина. Преднизолон вводили внутримышечно в течение 14 дней из расчета 50 мг/кг массы животного [8]. Состояние обмена коллагена в губчатой костной ткани оценивали по содержанию в гомогенате тела второго поясничного позвонка следующих его фракций: нейтральносолеорастворимой (НСРК), цитратрастворимой (ЦРК) и нерастворимой (НК); свободного гидроксипролина (СО) и коллагенолитической активности (КА). В плазме крови, помимо СО и КА, определяли содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), общего кальция, активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Анализ показателей проводили на 5, 15, 20, 30 и 45 день эксперимента. Контролем служили интактные крысы, находящиеся на стандартном рационе вивария. Статистическая обработка полученных результатов

проводилась с помощью пакета статистических программ «Excel 2003». Полученные результаты представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Значимость различий полученных данных (p) определяли по критерию Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В плазме крови значимое повышение содержания СО впервые отмечалось на 20 день эксперимента (табл. 1), достигая к этому моменту 57,3 (38,2; 66,9) мкмоль/л ($p < 0,05$) и превышая данные интактных крыс более чем в 3 раза. На 30 день определяемый показатель оставался выше контрольных значений на 73,9% ($p < 0,05$), а на 45 день не отличался от показателей контроля.

Показатели обмена коллагена и содержание 11-ОКС и ЩФ в плазме крови крыс при введении преднизолона на фоне аллоксанового диабета

Дни опыта	СО, мкмоль/л	КА, мкмоль/г/ч	Са, мкмоль/л	11-ОКС, мкг/л	ЩФ, нмоль/(с*л)
Контроль	17,6	0,062	2,46	206,0	1383,1
n=10	(16,2; 18,0)	(0,041; 0,083)	(2,31; 2,50)	(194,7; 224,3)	(1174,6; 1820,9)
5 день	24,1	0,187	2,05	370,9	1164,2
n=8	(17,2; 26,7)	(0,124; 0,210)*	(1,77; 2,32)*	(305,8; 557,1)*	(1049,5; 1278,8)
15 день	18,2	0,207	2,66	748,6	1077,3
n=10	(15,3; 19,1)	(0,145; 0,332)*	(2,66; 2,68)*	(174,5; 892,5)*	(729,8; 1181,5)*
20 день	57,3	0,124	2,35	131,4	1105,1
n=8	(38,2; 66,9)*	(0,083; 0,166)*	(2,17; 2,35)	(52,68; 180,2)*	(806,2; 2272,7)
30 день	30,6	0,031	2,36	203,2	2165,0
n=10	(28,7; 40,1)*	(0,021; 0,041)*	(2,29; 2,36)*	(68,9; 299,7)	(2022,5; 2258,8)*
45 день	17,2	0,062	2,24	206,1	1445,6
n=10	(17,2; 21,0)	(0,021; 0,062)	(2,18; 2,31)*	(116,1; 228,9)	(1320,5; 1668,0)

Примечание здесь и в табл. 2: * - различия в группах значимы, $p < 0,05$.

Активность коллагенолитических ферментов плазмы была значимо повышена с 5 по 20 дни и достигала максимального уровня на 15 день – 0,207 (0,145; 0,332) мкмоль/г/ч ($p < 0,05$). На 30 день эксперимента КА снижалась в 2 раза, в сравнении с показателями интактных крыс, и составляла 0,031 (0,021; 0,041) мкмоль/г/ч ($p < 0,05$). На 45 день изменения уровня КА не выявлено.

Содержание 11-ОКС в плазме крови изменялось фазно: значительно повышалось на 5 и 15 дни эксперимента на 80,1% и 263,5% ($p < 0,05$) соответственно, а затем, на 20 день, снижалось до 131,4 (52,68; 180,2) мкг/л, что на 36,2% ($p < 0,05$) меньше уровня 11-ОКС интактных животных. Значимых изменений концентрации 11-ОКС на 30 и 45 дни опыта не обнаружено.

На 5 день исследования концентрация общего кальция в плазме крови снижалась на 16,7%, достигая 2,05 (1,77; 2,32) мкмоль/л ($p < 0,05$), на 15 день превышала показатели контроля на 8,4% ($p < 0,05$). На 30 и 45 день наблюдения содержание общего кальция вновь было меньше данных интактных крыс на 3,8% и 8,8% ($p < 0,05$).

Активность ЩФ на 15 день опыта была ниже контрольных значений на 22,1% ($p < 0,05$), на 30 день повышалась на 56,5% ($p < 0,05$). На 20 и 45 дни значимых изменений активности ЩФ не выявлено.

Изменение содержания СО в теле второго поясничного позвонка изменялось фазно: на 5 и 15 дни эксперимента оно на 43,9% и 60,8% ($p < 0,05$) было ниже значений контроля, а на 20 и 30 день выше соответственно на 33,3% и 44,4% ($p < 0,05$). На 45 день показатель не отличался от данных интактных животных (табл. 2). КА в исследуемой ткани на 15, 30 и 45 дни значимо снижалась на 33,3%, 60,4% и 80,4% ($p < 0,05$) соответственно, минимальное значение отмечалось на 45 день наблюдения – 0,25 (0,25; 0,76) мкмоль/г/ч.

Содержание НСРК, молодой, растворимой фракции

коллагена, в исследуемой ткани изменялось следующим образом: значительное снижение на 5 день исследования (-50,8%; $p < 0,05$) сменилось на 15 день увеличением на 65,3% ($p < 0,05$) относительно контрольных данных. На 20 и 30 дни опыта отличий от контроля не выявлено. К 45 дню наблюдения уровень НСРК значимо снижался до 8,92 (7,15; 10,49) ммоль/кг ($p < 0,05$).

Изменения в содержании ЦРК имели аналогичную направленность. Так, снижение содержания на 5 день на 43,2% ($p < 0,05$) сменилось значительным увеличением к 15 дню (22,5%; $p < 0,05$) относительно показателей интактных животных. Затем, не отличаясь на 20 и 30 день от данных контроля, уровень ЦРК вновь снижался к 45 дню на 54% ($p < 0,05$).

Уровень НК в гомогенате тела позвонка на 15 день исследования был ниже показателей контроля на 10,8% ($p < 0,05$), а на 20 день, наоборот, превышал значения интактных животных на 15,2% ($p < 0,05$). На 45 день опыта содержание НК вновь снижалось до 157,1 (134,4; 187,6) ммоль/кг (-17,7%; $p < 0,05$).

Молодые, растворимые фракции коллагена образуются в процессе его биосинтеза, тем самым увеличение содержания НСРК и ЦРК характеризуют анаболическую направленность в обмене этого биополимера. Снижение содержания растворимых фракций, а также повышение коллагенолитической активности и увеличение уровня СО – продукта деградации коллагена [3,5], указывают на преобладание катаболических процессов в костной ткани.

Анализируя полученные результаты можно предположить, что на 5 день исследования одновременно наблюдалось угнетение как процессов синтеза, так и процессов распада коллагена, что проявлялось снижением содержания и СО и растворимых фракций коллагена в исследуемой костной ткани. Угнетение син-

Изменения показателей обмена коллагена в теле второго поясничного позвонка крыс при сочетании введения преднизолона с аллоксановым диабетом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль n=10	Дни опыта				
		5 (n=8)	15 (n=10)	20 (n=8)	30 (n=10)	45 (n=10)
КА, мкмоль/г/ч	1,28 (0,85; 1,86)	1,91 (1,27; 2,54)	0,85 (0,68; 1,02)*	0,59 (0,59; 1,19)	0,51 (0,25; 1,10)*	0,25 (0,25; 0,76)*
СО, ммоль/кг	0,86 (0,76; 0,95)	1,14 (0,19; 0,86)*	0,34 (0,29; 0,57)*	1,24 (1,05; 1,33)*	1,24 (1,05; 1,33)*	1,24 (0,96; 1,43)
НСРК, ммоль/кг	11,54 (10,01; 13,06)	5,68 (5,05; 6,86)*	19,08 (18,12; 21,0)*	10,78 (9,63; 12,01)	12,97 (11,44; 17,45)	8,92 (7,15; 10,49)*
ЦРК, ммоль/кг	4,87 (4,29; 5,15)	2,77 (2,10; 4,24)*	5,96 (5,34; 6,96)*	5,91 (4,10; 6,67)	4,96 (4,58; 6,39)	2,24 (1,81; 2,57)*
НК, ммоль/кг	191,0 (185,3; 199,8)	197,7 (190,0; 229,1)	170,4 (167,1; 178,2)*	220,0 (206,6; 251,9)*	222,5 (185,5; 239,3)	157,1 (134,4; 187,6)*

тетических процессов объясняется, вероятно, дефицитом инсулина и гипергликокортикоидемией. В результате последней также снижается всасывание в кишечнике и тубулярная реабсорбция кальция, что может быть причиной установленной гипопальциемии.

В последующие дни в обмене коллагена губчатой костной ткани отмечались разнонаправленные изменения, характеризующиеся превалированием процессов распада на 20 день и угнетением синтетических процессов в поздние сроки эксперимента.

Таким образом, введение больших доз преднизолона на фоне аллоксанового диабета в ранние сроки эксперимента вызывает угнетение, как процессов синтеза, так и процессов распада коллагена костной ткани, также вызывает транзиторную гипопальциемию. Развившийся дисбаланс в процессах анаболизма и катаболизма влечет за собой снижение содержания зрелого, нерастворимого коллагена в теле второго поясничного позвонка и нарушение процессов минерализации. После отмены введения избыточных доз преднизолона наблюдается временная нормализация процессов анаболизма. В отдаленные сроки (45 день) наблюдается снижение со-

держания молодых коллагенов и уровень КА, что свидетельствует о длительности отрицательного влияния глюкокортикоидов, даже после их отмены и неспособ-

ности организма нормализовать обмен костного матрикса в условиях диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 671 с.
2. Вартанян К.Ф. Патология костной ткани при сахарном диабете // Остеопороз и остеопении. – 1999. – № 4. – С.31-33.
3. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С.11-17.
4. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана

- // Проблемы эндокринологии. – 1987. – № 4. – С.65-68.
5. Поворознюк В.В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1 – С.53-60.
 6. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
 7. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – №1 – С.2-4.
 8. Ambrus J.L. *Studies on osteoporosis. I. Experimental models. Effect of age, sex, genetic background, diet, steroid and heparin treatment on calcium metabolism of mice* // Res Commun Chem Pathol Pharmacol. – 1978. – Vol.22. – P.3-14.

Информация об авторах: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, ИГМА, кафедра биохимии тел. 8(3412) 52-62-01, E-mail: butolin@igma.udm.ru, Бутолин Евгений Германович – заведующий кафедрой биохимии, д.м.н., профессор; Данилова Ольга Владимировна – заочный аспирант кафедры биохимии, E-mail: danilova-stlab@yandex.ru

© АХМЕДОВ В.А., НАУМОВ Д.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2010

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В.А. Ахмедов, Д.В. Наумов, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Было обследовано 65 больных с проявлениями метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, дислипидемия), которые были разделены на 2 группы: 35 (53,8%) больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали нолипрел по 1 таблетке утром и кораксан 5 мг х 2 раза в сутки – основная группа и 30 (46,2%) больных с метаболическим синдромом, в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали только нолипрел по 1 таблетке утром (группа сравнения). Использование комбинированной терапии приводило к значимому улучшению электрокардиографических, эхокардиографических показателей, а также качества жизни больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

INFLUENCE OF COMBINATIVE THERAPY ON MYOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN COMBINATION WITH ATRIAL FIBRILLATION

V.A. Akhmedov, D.V. Naumov, V.T. Dolgikh
(Omsk State Medical Academy)

Summary. We investigated 65 patients with metabolic syndrome (arterial hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia). The patients were divided in two groups – group 1 (35 patients) with metabolic syndrome and atrial fibrillation who were treated with combination of noliprel and koraksan and group 2 (30 patients) with metabolic syndrome with atrial fibrillation who were treated with noliprel only. The use of combinative treatment leads to significant improvement of electrocardiographic, echocardiographic parameters and quality of patient's life.

Key words: metabolic syndrome, atrial fibrillation.

Изучение электрической нестабильности миокарда с целью разработки критериев прогнозирования вероятности развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти является крайне актуальной проблемой кардиологии [1,2].

Распространенность ожирения быстро увеличивается и согласно прогнозам, к 2010 году от ожирения будут страдать 150 миллионов взрослых [3,4].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза.

Проведенные исследования достаточно четко указывают на неразрывность анатомофизиологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик [2]. Несмотря на множество

выявленных механизмов аритмогенеза, до сих пор остаются дискуссионными пути формирования пароксизмов ФП у больных метаболическим синдромом и тактика рациональной медикаментозной их профилактики, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: выявление патогенетических механизмов формирования пароксизмов ФП у больных с метаболическим синдромом и оценка тактики рациональной их превентивной терапии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 65 больных с проявлениями метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, дислипидемия), которые были разделены