

Учитывая, что ДНФ вызывает увеличение окислительных процессов и уменьшение образования макроэргических соединений, можно предполагать участие свободнорадикальных механизмов повреждения в его цитотоксическом действии. В эксперименте цитофлавин оказывал выраженное протективное действие именно на модели гипоксии, вызванной ДНФ, индуцируя повышение жизнеспособности культур и способствуя поддержанию мембранного потенциала митохондрий [12]. Полученные данные подтверждают наличие у цитофлавина антиоксидантной, антигипоксической и цитопротекторной активности.

NaCN, блокируя дыхательную цепь, вызывал накопление продуктов цикла трикарбоновых кислот. Вероятно, цитофлавин способствует нормализации метаболических процессов в условиях гипоксии, вызванной NaCN.

Таким образом, цитофлавин не оказывает цитотоксического воздействия на остеобласты и фибробласты кожи крыс в интактных условиях и повышает их пролиферацию. При метаболической гипоксии, вызванной NaCN и 2,4-ДНФ, препарат защищает культивируемые клетки от гипоксии и способствует повышению их пролиферативной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоклицкая Г. Ф. Сезонная и возрастная направленность показателей обмена углеводов и системы пируват-лактат при катаральном гингивите и генерализованном пародонтите // Вестн. стоматологии. – 1996. – № 3. – С. 187–191.
2. Воскресенский О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 5–10.
3. Галенко-Ярошевский П. А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
4. Григорян А. С. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А. С. Григорян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова. – М.: МИА, 2004 – 320 с.
5. Грудянов А. И. Заболевания пародонта. – М.: издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.: ил.
6. Дмитриева Л. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения мексидола в комплексном ле-

чении хронического генерализованного пародонтита / Л. А. Дмитриева, Е. П. Просвирина // Пародонтология. – 2004. – № 3 (32). – С. 28–34.

7. Коваленко А. Л. Оригинальные лекарственные препараты производства ООО НТФФ «Полисан» – цитофлавин / А. Л. Коваленко, Л. Е. Алексеева // Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцев М. Г. Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей, издание третье, дополненное. – СПб, 2001. – С. 6–7.

8. Петрович Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита смешанной слюны и крови при хроническом генерализованном пародонтите / Ю. А. Петрович, М. Н. Пузин, Т. В. Сухова // Российский стоматологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 11–13.

9. Румянцева С. А. Энергокоррекция цитофлавином в остром периоде инсульта / С. А. Румянцева, О. Р. Кузнецов, В. И. Евсеев, А. А. Кравчук, Е. В. Силина // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. Нейрореаниматология. – С. 19–22.

10. Румянцева С. А. Антиоксидантная нейропротекция при инсульте / С. А. Румянцева, А. И. Федин, Е. В. Силина, С. Б. Борлевич. – СПб: «Тактик-Студио», 2008. – 104 с.

11. Alliot-Licht B. Cellular activity of osteoblasts / B. Alliot-Licht, M. Gregoir, I. Orly, J. Menanteau // Biomaterials. – 1991. – Vol. 12. – P. 752–756.

12. Andreyev A. Y. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species / A. Y. Andreyev, Y. E. Kushnareva, A. A. Starkov // Biochemistry (Moscow). – 2005. – Vol. 70. № 2. – P. 200–214.

13. Kaner D. Minimally invasive flap surgery and enamel matrix derivative in the treatment of localized aggressive periodontitis: case report / D. Kaner, J. P. Bemimoulin, B. M. Kleber, A. Friedmann // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2009. – № 29 (1). – P. 89–97.

14. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. – 1983. – Vol. 65. № 1. – P. 55–63.

15. Pinchback J., Taylor B., Gibbins J., Hunter N. Microvascular angiopathy in advanced periodontal disease / J. Pinchback, B. Taylor, J. Gibbins, N. Hunter // J. Pathology. – 1996. – Vol. 179. № 2. – P. 204–209.

16. Rahn C. A. Assessment of mitochondrial membrane potential as an indicator of cytotoxicity / C. A. Rahn, D. W. Bombick, D. J. Doolittle // Fundam. Appl. Toxicol. – 1991, Apr. – № 16 (3). – P. 435–48.

Поступила 09.11.2009

Г. Г. ПЕТРИК¹, С. А. ПАВЛИЩУК¹, С. В. БУТАЕВА²

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА И ГЕМОСТАЗА НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ

¹Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС

Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: spirogr@bk.ru;

²эндокринологическое отделение краевой клинической больницы № 1,

Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167

С целью определения факторов риска развития сосудистых поражений на разных стадиях заболевания у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) выполнен комплексный анализ параметров метаболизма, гемограммы, тромбоцитарного и плазменного гемостаза у 147 пациентов с СД1 и 245 пациентов с СД2 (из которых 42 и 53 пациента соответственно не имели микро- и/или макрососудистых поражений). Результаты исследования выявили разнообразные изменения показателей метаболизма и гемостаза уже на ранних стадиях СД1 и СД2 и их многогранную связь с активацией тромбоцитов и внутреннего пути коагуляции. Выявление сопряженности отдельных показателей метаболизма и коагуляции свидетельствует о необходимости нормализации не только углеводного и липидного, но и белкового обмена и открывает возможности для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем коррекции метаболических нарушений и прокоагулянтной активности на этапах развития СД.

G. G. PETRIK¹, S. A. PAVLISHCHUK¹, S. V. BUTAEVA²

PARAMETERS OF THE METABOLISM AND HEMOSTASIS AT THE STAGES OF DIABETIC ANGIOPATHY DEVELOPMENT

¹The Therapy department № 1 of Postgraduate faculty
Kuban State University of Medicine,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail: spirogr@bk.ru;

² endocrinology department within Territorial clinical Hospital № 1 a S. V. Ochapovsky,
Russia, 350086, Krasnodar, street on 1 st May, 167

With the view of identifying risk factors of vascular complications development at different stages type 1 and 2 diabetes mellitus (DM1 and DM2) the complex analysis of metabolism parameters of platelet and plasma hemostasis with 147 patients having DM1 and with 245 patients having DM2 (of whom 42 and 53 patients respectively did not have micro- and/or macrovascular complication) has been carried out. The results of the investigation have revealed various changes of metabolism parameters and hemostasis already the early stages of DM1 and DM2 and their polyhedral cooperation with the activation of platelets and internal ways of coagulation. Revealing the connection of various parameters of metabolism and testifies to the necessity of normalizing not only glucose and lipid exchange and gives possibility for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular diseases by means of correcting metabolic disorders and procoagulation state at different stages of DM development.

Key word: diabetes mellitus, angiopathy, metabolism, parameters, platelet, coagulation.

Сахарный диабет (СД) – один из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие четкой связи между нарушением углеводного метаболизма и патологией системы кровообращения вполне доказано [12]. Наиболее яркой иллюстрацией такой связи являются результаты анализа структуры смертности больных СД: инфаркт миокарда – 54,7%, инсульт – 29% [2]. Сердечная мышца является инсулинзависимой тканью, поступление глюкозы в которую возможно лишь при наличии инсулина [8]. Стереотипный подход к анализу причин сердечно-сосудистых смертей при СД не без оснований рассматривает их как следствие нарушений липидного обмена. Действительно, инсулин регулирует липолиз, а инсулинорезистентность повышает доставку жирных кислот к сердцу, что является фактором риска развития атеросклероза и ИБС.

Между тем диабетическая кардиомиопатия и эндотелиальная дисфункция у больных с метаболическим синдромом развиваются до появления артериальной гипертензии и структурных изменений в коронарном русле [6]. Имеются исследования, связывающие диагностическую дисфункцию сердца и структурные изменения сосудистой стенки при СД с накоплением конечных продуктов гликозилирования, изменяющих метаболизм основных белков (коллаген, миелин, кристаллин, ДНК) организма [4]. Следовательно, есть основания считать расстройство белкового метаболизма фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Поэтому целью настоящего исследования явился поиск коопераций между белково-липидными метаболитами и активностью тромбоцитов как одного из индикаторов эндотелиальной функции у пациентов с СД1 и СД2 типов.

Материалы и методы

Обследовано 147 пациентов с СД 1-го типа (СД1) и 245 с СД 2-го типа (СД2) с давностью заболевания от двух недель до 36 лет, не получавших противолипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. В зависимости от наличия микроангиопатий было сформировано четыре группы. В первую группу вошли 42 пациента с СД1 без микро- и макрососудис-

тых поражений, с нормальными показателями артериального давления, не получавшие антигипертензивной терапии. Во вторую – 105 пациентов с СД1, имеющих только микрососудистые поражения различной степени выраженности. В третью группу – 42 пациента с СД2 без микро- и макрососудистых поражений (ИМТ=30,0 [26; 32] кг/м²) с нормальными показателями артериального давления, не получавших антигипертензивной терапии. В четвертую группу вошли 192 человека (ИМТ=31,2 [27; 33] кг/м²), 97 из которых имели только микрососудистые поражения различной степени выраженности, а у 95 наряду с микроангиопатиями имели место клинические проявления ИБС: стенокардия напряжения 2-го функционального класса (ФК) диагностирована у 59 человек, 3-го ФК – у 16, инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 21 пациента. Контрольную группу для пациентов с СД1 составили 34, для СД2 – 25 практически здоровых добровольцев (ИМТ=22,6 [21; 25] кг/м²). Разновозрастность контингента пациентов с СД1 и СД2 явилась основанием для создания отдельных контрольных групп для каждого из типов СД. Клиническая характеристика обследуемых представлена в таблице 1.

Гемограмму и биохимические показатели исследовали на анализаторах «ADVIA 1200» и «ADVIA 1650» («Bayer»), микроальбуминурию – на мочевом анализаторе «Clintek status» («Bayer») и при помощи «Micral-test» («Roche»). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции «ACL-7000» («Instrumentation Laboratory Company», США) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат («Технология-стандарт», Россия) в конечной концентрации 1,25 мкг/мл (АДФ_{1,25}).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «STATISTICA» («Stat soft», версия 6.1, США). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний

Клиническая характеристика обследуемых групп, Ме (25; 75)

Показатель	Сахарный диабет 1-го типа			Сахарный диабет 2-го типа		
	1-я группа без ангиопатий (n=42)	2-я группа с ангиопатиями (n=105)	Контроль (n=34)	3-я группа без ангиопатий n=53	4-я группа с ангиопатиями n=192	Контроль n=25
Возраст (годы)	25,0 (21; 32)	29,0 (23; 41)	28,0 (22; 35)	51,0 (44; 57)	57,0 (53; 65)	49,0 (48; 55)
Мужской пол	25 (59%)	54 (51%)	20 (61%)	24 (45%)	83 (43%)	11 (44%)
Стаж болезни, годы	0,16 (0,08; 0,4)	12,0 (6,0; 18)	-	0,12 (0,08; 0,25)	10 (5; 15)	-
Нефропатия	42 (100%)	11 (10%)	-	53 (100%)	18 (9%)	
Нет	-	35 (34%)	-	0	101 (53%)	
I ст.	-	33 (31%)	-	0	43 (22%)	
II ст.	-	26 (25%)	-	0	30 (16%)	
III ст.	-					
Ангиоретинопатия	42 (100 %)	3 (3%)	-	53 (100%)	0	
Нет	-	46 (44%)	-	0	99 (52%)	
I ст.	-	30 (28%)	-	0	74 (39%)	
II ст.	-	26 (25%)	-	0	19(9%)	
III ст.	-					
САД (мм рт. ст.)	118 (110; 120) ^{2,3}	140 (110; 140) ^{1,3}	120 (120; 120)	130 (120; 135) ⁵	135 (130; 150) ⁵	120 (110; 120)
ДАД (мм рт. ст.)	70 (70; 80) ^{2,3}	90 (70; 80) ¹	80 (70; 80)	80 (80; 80)	90 (80; 90) ⁵	80 (70; 80)
Гликированный гемоглобин, %	10,2 (7,8; 12,0)	9,9 (9,2; 10,4)	< 6%	9,6 (8,8; 11,0),	9,8 (7,8;11,4)	< 6%

Примечание (здесь и далее): индекс – достоверность различий между группами $p < 0,05$, индекс со звездочкой – достоверность различий – $p < 0,001$.

Таблица 2

Биохимические параметры пациентов с СД 1 и СД 2 в зависимости от наличия ангиопатий, Ме (25; 75)

Показатель	1 N=42	2 N=105	Контроль для СД1 n=34	3 N=53	4 N=192	Контроль для СД2 n=25
Глюкоза, ммоль/л	7,8 (6,3;10,6) ^{2,к*}	10,4(7,9;13,1) ^{1,к*}	4,8 (4,3; 5,3)	7,4 (6,2; 9,2) ^{к*}	8,3 (6,7;11) ^{к*}	4,5 (4,2; 4,9)
О. холестерин, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,4) ^к	5,2 (4,7; 6,5) ^{к*}	4,2 (3,4;4,9)	5,4 (4,8; 6,7) ^к	6,0 (5,2; 6,8) ^{к*}	4,9 (4,4; 5,2)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,5) ²	4,7 (3,4; 5,3) ^{1,к*}	2,5 (2,1; 3,3)	3,5 (3,1; 4,6)	4,2 (3,2; 4,9)	3,6 (3,3; 3,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,7 (1,5; 1,8) ^к	1,6 (1,4; 1,7) ^к	1,3 (1,2; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)	1,3 (0,9; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5) ²	1,6 (1,3; 2,0) ^{1,к*}	1,4 (1,0; 1,7)	1,9 (1,4; 2,1) ^{к*}	2,0 (1,5; 2,4) ^{к*}	1,2 (0,9; 1,3)
О. белок, г/л	70,7 (68,2;74,2) ^к	71,7 (67; 75)	75 (73; 77)	73,6 (69; 77)	73 (69;79)	71,8 (69; 80)
Альбумины, г/л	42,7 (42,7 42,7)	40,4 (39,2; 43) ^{к*}	42,8 (42,6;42,8)	42,1 (42; 42) ^д	40,6 (39;43) ^к	42,2 (39;43)
α_1 -глобулины, г/л	2,7 (2,7; 2,7) ^{2,к*}	4,5 (4,1; 4,7) ^{1,к*}	3,8 (3,8; 4,3)	3,2 (3,2; 3,2) ^{4,к*}	4,4 (3,8; 4,5) ^{3,к*}	3,6 (2,6; 4,4)
α_2 -глобулины, г/л	7,7 (7,7; 8,0) ^{к*}	7,7 (6,6; 7,9) ^{к*}	5,5 (5,5; 5,8)	7,1 (7,1; 7,1) ^{к*}	7,0 (6,9; 7,3) ^{к*}	6,3 (5,6;7,0)
β -глобулины, г/л	8,0 (80; 8,0)	7,9 (7,7; 8,6)	8,3 (7,9; 8,3)	9,9 (9,9;9,9) ^{4,к*}	9,2 (8,2;9,7) ^{3*}	8,7 (7,7;9,4)
γ -глобулины, г/л	11 (11; 11) ^{2,к*}	13,3(12,1;14,1) ^{1*}	13,5 (13,1;13,5)	11,9 (11,9;11,9) ^{4*}	13,9 (12,9;14,6)	13,3 (11,9; 14,4)
Фибриноген г/л	3,9 (2,8; 4,9)	4,1 (3,6; 5,1) ^{к*}	3,8 (3,2; 4,0)	4,2 (3,8; 4,7) ^{к*}	4,3 (3,8; 5,2) ^{к*}	3,7 (3,6; 6,9)

квартили (Ме [25; 75], где Ме – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Анализ биохимических показателей выявил наличие у пациентов с СД1 без сосудистых поражений наряду с гипергликемией небольшое увеличение концентрации общего холестерина (ОХС) и липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (табл. 2). Белковый состав крови

**Коэффициенты корреляции между показателями метаболизма и гемостаза
у пациентов с СД1 и СД2 типа
(верхняя строка без ангиопатий, нижняя – с ангиопатиями)**

	Сахарный диабет 1-го типа						Сахарный диабет 2-го типа					
	Тромбо- крит	Средний объем	Агрегатограмма			АЧТВ	Тром- бокрит	Сред- ний объем	Агрегатограмма			АЧТВ
			Площадь	Степень	Скорость				Площадь	Степень	Скорость	
Глюкоза, ммоль/л	0,11 -0,15	0,40* 0,22	0,22 -0,23	0,09 -0,20	0,06 -0,15	-0,39 0,21	0,08 0,02	0,009 -0,08	0,22 -0,09	0,11 -0,09	0,17 -0,18	-0,07 0,01
Гликирован- ный гемогло- бин (%)	-0,26 0,46	0,35 -0,18	0,32 0,26	0,17 0,13	-0,03 0,20	-0,11 -0,29	0,22 -0,02	0,39 -0,03	-0,11 -0,23	-0,07 -0,16	-0,09 -0,15	0,05 -0,12
О. холесте- рин, моль/л	0,19 0,07	0,28 -0,09	0,09 0,03	0,25 0,01	0,05 -0,04	-0,03 -0,08	0,01 -0,06	-0,24 -0,09	0,1 -0,18	0,03 -0,12	-0,13 -0,24*	0,22 0,15
ЛПНП, ммоль/л	0,05 -0,08	0,25 -0,02	0,02 -0,05	0,24 -0,07	0,11 -0,25	-0,03 0,26	-0,11 -0,12	-0,27 -0,17	0,07 -0,25*	-0,02 -0,15	-0,17 -0,33*	0,29 0,38*
ЛПВП, ммоль/л	-0,12 -0,15	0,05 -0,29	0,04 0,06	-0,15 0,11	-0,23 0,14	-0,26 -0,14	0,37 0,1	0,016 0,1	0,11 0,24	0,13 0,26	0,1 0,25	-0,30 -0,25
Триглицери- ды, моль/л	0,18 0,14	0,29 0,13	-0,24 0,11	-0,13 0,05	-0,14 0,04	0,09 -0,02	-0,08 0,03	-0,03 -0,06	0,23 -0,11	-0,30 -0,12	0,14 -0,12	0,12 -0,07
Общий белок, г/л	0,17 -0,52	0,02 -0,13	0,31 -0,23	0,08 -0,21	0,28 -0,39*	0,15 0,34*	-0,04 -0,2	-0,35 -0,15	0,08 -0,31*	0,11 -0,25*	-0,05 -0,37*	-0,02 0,27
Альбумины, г/л	-0,008 -0,58*	-0,02 -0,32*	0,14 -0,23	-0,19 -0,12	0,23 -0,36*	0,07 0,21	-0,44 -0,23	-0,58 -0,15	-0,03 -0,22	0,05 -0,17	-0,22 -0,34*	0,51 0,15
альфа ₁ -глобу- лины, г/л	-0,55 -0,24	-0,39 0,01	0,2 -0,09	0,05 -0,05	0,12 -0,1	0,51 0,3	-0,57 -0,21	-0,79* -0,14	-0,54 -0,26	-0,51 -0,13	-0,74* -0,27	0,71* 0,24
альфа ₂ - глобулины, г/л	0,66 0,35	0,46 0,05	-0,38 -0,04	-0,12 -0,09	-0,39 -0,06	-0,33 -0,22	0,68 0,27	0,53 0,18	0,67 0,17	0,61 0,21	0,69 0,27	-0,57 -0,06
бета-глобули- ны г/л	0,77 0,26	0,62 0,03	-0,12 0,07	0,27 0,04	-0,14 0,2	-0,67 -0,39*	0,4 0,14	0,39 0,12	0,60 -0,06	0,52 0,05	0,50 0,06	-0,31 0,05
гамма-глобу- лины, /л	0,09 -0,42*	-0,12 -0,16	0,52 -0,14	0,13 -0,09	0,43 -0,28	-0,22 0,31	-0,29 -0,41*	-0,29 -0,32	0,03 -0,16	0,03 -0,08	0,03 -0,45*	0,2 0,29
Фибриноген, г/л	-0,10 0,07	-0,07 0,06	-0,11 0,08	-0,03 0,01	-0,08 -0,15	0,22 0,02	0,39 -0,01	0,14 -0,17	0,09 -0,11	0,15 -0,06	0,02 -0,20	0,15 0,16

Примечание: жирным шрифтом показана достоверность связей $p < 0,05$, жирным шрифтом со звездочкой – $p < 0,001$.

характеризовался повышением концентрации альфа₂-глобулинов и снижением альфа₁ – и гамма-глобулиновых фракций. Средний объем тромбоцитов (СОТ) на 18%, а площадь под кривой агрегации ААКП в 3 раза превышали нормативные показатели (рис. 1). В параметрах гемокоагуляции отмечено укорочение АЧТВ до 29,1 с (26,5; 30,4) vs. 36,8 с (33,1; 39,2), $p < 0,001$ в контроле. Тромбиновое и протромбиновое время (здесь и далее) статистически значимо не отличалось от показателей здоровых. Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей средней силы концентрации глюкозы с СОТ, обратной – с АЧТВ и тесной кооперации альфа₂-глобулинов с показателем тромбоцита (табл. 3).

Наличие микрососудистых поражений у пациентов с СД1 характеризовалось нарастанием диспротеинемии

и дислипидемии, что проявилось полуторакратным повышением концентрации ЛПНП, увеличением коэффициента ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, фибриногена, снижением концентрации альбуминов. Средний объем тромбоцитов на 19%, а площадь под агрегационной кривой трехкратно превышали контроль (рис. 1).

Кооперативные отношения в парах метаболит – активность тромбоцитов с развитием ангиопатий при СД1 изменились. Отмечено ослабление связей в парах глюкоза – СОТ, альфа₂-глобулины – показатель тромбоцита и возникновение ранее отсутствовавших коопераций умеренной силы прямой в паре тромбоцит – гликированный гемоглобин и обратной с концентрацией альбуминов, а также слабых отрицательных связей между концентрацией ЛПВП, альбуминов и СОТ. На этой стадии болезни

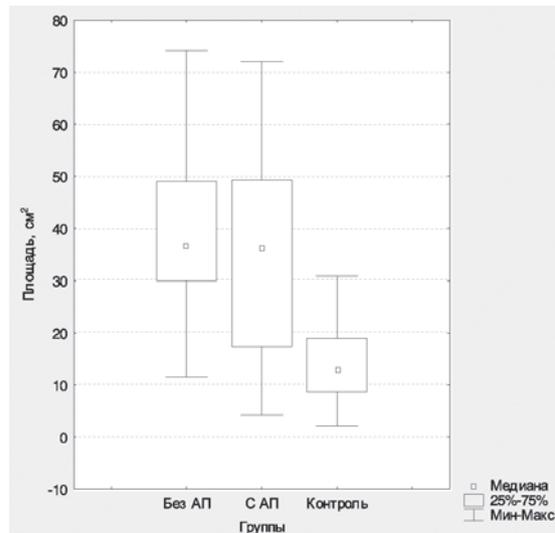
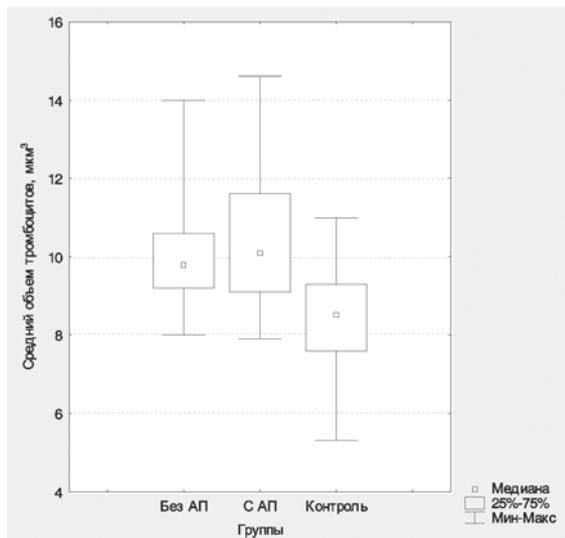


Рис. 1. Средний объем тромбоцитов и площадь под кривой агрегации при сахарном диабете 1-го типа в зависимости от наличия ангиопатий (АП)

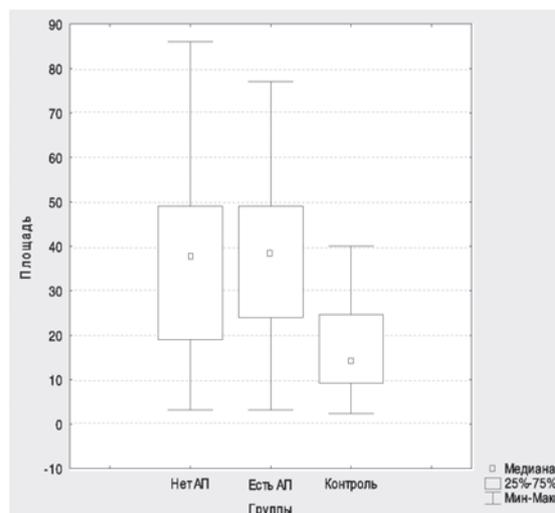
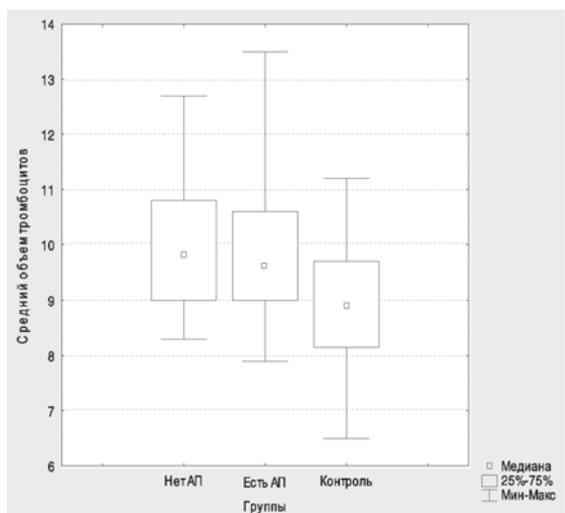


Рис. 2. Средний объем тромбоцитов и площадь под кривой агрегации при сахарном диабете 2-го типа в зависимости от наличия ангиопатий (АП)

прослеживается появление слабых обратных связей концентрации глюкозы, альбуминов, ЛПНП с отдельными показателями агрегатограммы и прямыми с АЧТВ.

Анализ биохимических показателей в группе пациентов с СД2 без ангиопатий выявил наряду с гипергликемией дислипидемию в виде повышения концентрации ОХС, ТГ и диспротеинемию с повышением концентрации фибриногена, альфа₂-бета-глобулинов, снижением альфа₁- и гамма-глобулинов. Средний объем тромбоцитов и показатель тромбокрита были увеличены на 12% и 23% соответственно ($p < 0,001$), площадь под кривой агрегации ААКП в 2,7 раза превышала данные контрольной группы (рис. 2). В показателях гемокоагуляции отмечено укорочение АЧТВ до 27,5 с (25,3; 30,0) vs. 32,1 с (29,1; 36,7), $p < 0,001$ в контроле.

Метаболитно-тромбоцитарные кооперации при СД2 без ангиопатий оказались более выраженными по отношению к аналогичному контингенту больных с СД1 в аспекте расширения связей белковых фракций с показателями тромбоцито- и агрегатограммы. С липидными фракциями параметры агрегации либо не связаны (ОХС, ЛПНП), либо отмечаются кооперации

слабой силы (ТГ). Между АЧТВ и ЛПНП определяются слабые связи обратной, а АЧТВ и ЛПВП – прямой направленности.

Наличие ангиопатий при СД2 проявляется более выраженными, чем в группе без ангиопатий, изменениями белкового и липидного спектра. Здесь наряду с повышением концентрации ОХС, ЛПНП, триглицеридов отмечен прирост альфа₁- и гамма-глобулинов, некоторое снижение концентрации альбуминов. Корреляционные связи параметров метаболизма с тромбоцитарными характеристиками при СД2 с ангиопатиями отличаются от аналогичных взаимоотношений у пациентов без ангиопатий ослаблением связей с концентрацией белковых фракций и появлением незначительных связей обратной направленности в парах концентрация ОХС, ЛПНП – площадь, скорость агрегации, прямой – ЛПВП-показатели агрегатограммы.

Обсуждение

В настоящее время дислипидемия рассматривается в качестве ведущего фактора риска развития атеросклероза [12]. По нашим данным, некоторое

увеличение концентрации холестерина при СД1 и сочетанное увеличение концентрации холестерина и триглицеридов при СД2 имеются на стадии без ангиопатических изменений. Диспротеинемия отчасти сопряжена с дислипидемией: имеющееся повышение концентрации альфа₂-глобулинов может быть связано с появлением в этой области аномально подвижного b-липопротеида. Низкая концентрация альфа₁-глобулинов – следствие количественного уменьшения одного из доминантных фрагментов этой фракции – b-липопротеида, концентрация которого при СД снижена [3]. Однако основной причиной изменений в показателях белковых фракций полагают неферментативное гликозилирование, приводящее к приобретению патологической подвижности белковых компонентов при электрофорезе [1]. Неферментативное гликозилирование белков и мембранных структур лежит в основе ускоренного прогрессирования атеросклероза при СД. В этой связи необходимо отметить повышение концентрации фибриногена у пациентов с СД2 без ангиопатий, гликозилирование которого приводит к формированию сгустков, устойчивых к действию пламина [5], что, безусловно, увеличивает риск тромбообразования.

Немаловажным фактором риска сосудистых поражений у пациентов без ангиопатий являются структурно-функциональные изменения КП. В настоящее время СОТ рассматривается как индикатор тромбоцитарной активности [9]. Выявленное увеличение СОТ и прямая корреляционная связь между СОТ и концентрацией глюкозы при СД1 позволяют объяснить изменения тромбоцитарного объема повышением осмотического градиента либо влиянием гипергликемии на мегакариоцитопоз [12]. Наличие коопераций между концентрацией альфа₂-глобулинов и показателем тромбокрит при СД1 связано с влиянием различных белковых компонентов на механизмы тромбоза. Широкий спектр корреляционных связей при СД2 без ангиопатий свидетельствует о более глубоких нарушениях белкового обмена, трансформирующих не только тромбоцитобразование, но и тромбоцитарные функции. Конформационные изменения тромбоцитов с нарушением процессов агрегации, секреции, тромбосансинтезирующей и эндотелийподдерживающей функций расцениваются в качестве ключевых в развитии атеросклероза и тромбообразования [13]. Имеющаяся активация внутреннего пути коагуляции, также связанная с измененными параметрами метаболизма – с гипергликемией при СД1 и концентрацией альфа₁- и альфа₂-глобулинов при СД2, усугубляет риск тромботических повреждений. Полученные данные совпадают с многочисленными литературными сведениями о гиперкоагуляции и структурно-функциональных изменениях КП при СД [5, 9, 12] и свидетельствуют о наличии факторов риска развития макрососудистых осложнений на ранних стадиях заболевания.

Наличие ангиопатий при СД согласно полученным результатам сопровождается прогрессированием дисметаболизма. Многообразие метаболических факторов, способных модулировать тромбоцитарный гемостаз, приводит к появлению множества слабых коопераций, носящих на первый взгляд парадоксальную направленность. Между тем отрицательные корреляции между скоростными показателями агрегации и концентрацией ХС-ЛПНП, альбумина и фибриноге-

на можно объяснить структурно-функциональными изменениями гликозированных белковых компонентов. В литературе имеются сведения о способности гликозилированного альбумина изменять активность тромбоцитов [7]. Характер взаимоотношений холестеринных фракций с тромбоцитами зависит от количества и структуры апо-Е белков, играющих ключевую роль во взаимодействии с тромбоцитарными рецепторами [11]. По данным J. Pedreno et al., 2000, фракции ЛПОНП с низким уровнем апо-Е, равно как и ЛПОНП здоровых, обладают проагрегантным действием, тогда как у пациентов с семейной гипертриглицеридемией обогащенные апо-Е-ЛПОНП посредством феномена низкоуровневой регуляции и десентизации снижают плотность липопротеиновых рецепторов на тромбоцитарной поверхности, придавая окисленным ЛПНП и ЛПОНП тромбоцит-игбирующий эффект. Аналогично повышение концентрации гликозированного ФГ может приводить к «насыщению» рецепторов, тем самым блокируя их функции. Данное предположение позволяет объяснить возникновение связей обратной направленности между концентрацией ФГ и скоростью агрегации.

В целом результаты исследования позволяют констатировать наличие изменений показателей метаболизма при СД1 и СД2 уже на ранних стадиях заболевания (при отсутствии ангиопатий) и их многогранную связь с активацией тромбоцитарного звена и внутреннего пути коагуляции. Выявление сопряженности дисметаболизма и дискоагуляции свидетельствует о необходимости нормализации не только углеводного и липидного, но и белкового обмена и открывает возможности для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем коррекции метаболических нарушений и прокоагулянтной активности на этапах развития СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенок В. А., Боднар П. Н., Диккер В. Е. Гликозилированные протеины. – Новосибирск, 1989. – 258 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М., 2006. – С. 320–329.
3. Шевченко О. П., Долгов В. В., Олиференко Г. А. Электрофорез в клинической лаборатории. – М.: Реафарм, 2006. – 160 с.
4. Boubina S., Abel S. D. Diabetic cardiomyopathy revisited // *Circulation*. – 2007. – V. 115. – P. 3212–3223.
5. Dunn E., Ariens R., Grant P. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function // *Diabetologia*. – 2005. – № 48. – С. 1198–1206.
6. Macaryus A. N., Akhrass P., McFarlane S. Treatment of hypertension in metabolic syndrome implications of recent clinical trials // *Current diabetes report*. – 2009. – Vol. 9. – P. 229–237.
7. Mikhailidis D. P., Ganotakis E. S. Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis // *Platelets*. – 1996. – № 3. – P. 125–137.
8. Nandi A., Kitamiza Y., Kahn R. et al. Mouse models of insulin resistance // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 623–647.
9. Park Y., Schoeni N., Harris W. Mean platelet volumes as an indicator of platelet activation: Methodological issues // *Platelets*. – 2002. – V. 13. № 5–6. – P. 301–306.
10. Pedreco J., Hurt-Camejo E., Wiklund O., Badimyn L., Masana L. Platelet function in patients with familial hypertriglyceridemia: evidence that platelet reactivity is modulated by apolipoprotein E content of very-low-density lipoprotein particles // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 4. – P. 942–949.

11. *Relou I. A. M., Gorter G., van Rijn H. J. M., Akkerman J. W. N.* Platelet activation by the apoB/E receptor-binding domain of LDL // *Thromb Haemost.* – 2002 – Vol. 87. – P. 880–887.

12. *Ryden L., Co-Chairperson, Standl E.* et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28. – P. 88–136.

13. *Schäfer A., Bauersachs J.* Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 52–60.

Поступила 30.09.2009

**Д. В. ПУХНЯК², А. Н. МИНГАЛЕВ², К. В. ДЕЛ'ЯНОВ², П. П. ПАТАХОВ²,
В. М. БОНДИНА², О. М. ДРОБЫШЕВА², В. Г. АБУШКЕВИЧ¹, В. М. ПОКРОВСКИЙ¹**

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У СТУДЕНТОК ПРИ ЭКЗАМЕНАЦИОННОМ СТРЕССЕ

*¹Кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;*

*²кафедра мобилизационной подготовки, здравоохранения и медицины катастроф
Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

По динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма на стресс-реакцию студентки были разбиты на две группы. У лиц первой группы диапазон синхронизации был больше, а длительность развития на минимальной границе диапазона меньше, нежели у студенток второй группы. Полученные факты свидетельствуют о том, что у лиц первой группы регуляторно-адаптивные возможности выше, чем у второй. Поскольку при психоэмоциональном стрессе состояние центрального звена ритмогенеза сердца коррелирует с функционально-адаптационным статусом организма человека, для характеристики стресс-реакции мы использовали оценку центрального звена иерархической системы ритмогенеза сердца. Из девяти групп анализируемых параметров варибельности только два параметра одной, дополнительной, редко используемой группы – автокорреляционного анализа позволяют оценивать центральное звено ритмогенеза сердца, в то время как судить о центральном звене ритмогенеза сердца можно по пяти параметрам сердечно-дыхательного синхронизма. Проба сердечно-дыхательного синхронизма имеет большую информационную значимость, нежели варибельность ритма сердца, поскольку она оценивает стресс-реакцию по двум жизненно важным вегетативным функциям – сердечной и дыхательной, варибельность ритма сердца – только по сердечной; параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма более чувствительны, нежели показатели варибельности ритма сердца.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, варибельность ритма сердца, стресс.

**D. V. PUKHNYK², A. N. MINGALEV², K. V. DEL'YANOV², P. P. PATAKHOV²,
V. M. BONDINA², O. M. DROBYSHEVA², V. G. ABUSHKEVICH¹, V. M. POKROVSKII¹**

DYNAMICS OF CARDIORESPIRATORY SYNCHRONIZM PARAMETERS AND VARIABILITY OF CARDIAC RHYTHM OF FEMALE STUDENTS AT EXAMINATION STRESS

*¹Normal Physiology Department of Kuban State Medical University,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin st., 4;*

*²Mobilizational Readiness of Medical Care and Disaster Medicine Department of Kuban State Medical University,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin st., 4*

Female students have been distribution into two groups depending on parameters of cardiorespiratory synchronizm parameters. The range of synchronization with persons in the first group was broader and duration of the development on the minimal level of the range was less, compared to female students in the second group. The received data testify to the fact that regulatory adaptive abilities of the persons in the first group are higher than of those in the second group. As at psychoemotional stress the status of the central link of the rhythmic genesis of the heart correlates with the functional-adaptive status of the human organism, for stress-reaction characteristic we have used the assessment of the central link of ranking in heart rhythmogenesis system. Out of nine groups of analyzed parameters, only two of them in one group, additional and rarely used group, namely, autocorrelational analysis allows to estimate the central link of cardio-rhythmogenesis, while it possible to estimate central link of cardio-rhythmogenesis basing on the five parameters of cardiorespiratory synchronizm. Test of cardiorespiratory synchronizm is of greater information value than variability of cardio rhythm, as it shows stress reaction of two vegetative functions, cardio and breathing, both of which are of vital importance, while variability of cardio rhythm can be estimated only by the heart one; parameters of cardiorespiratory synchronizm test are more sensitive compared to the variability of cardio rhythm.

Key words: cardiorespiratory synchronization, variability of cardio rhythm, stress.