

# СТРЕССОРНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

© Л. К. Хныченко, И. В. Окуневич, Н. С. Сапронов

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

метаболические изменения; стресс; сахарный диабет; инсулинорезистентность.

*В обзоре представлены накопленные за последние годы данные, посвященные патогенезу сахарного диабета и фармакологической коррекции метаболических сдвигов при нарушении углеводного и липидного гомеостаза. Библ. 75 назв.*

В условиях эмоционального стресса, формирующего патологический очаг возбуждения, создаются условия для генерации нейропатологических синдромов, совокупность которых охватывается понятием дизрегуляторной патологии (Крыжановский, 2000). Нередко у лиц среднего и пожилого возраста после перенесенного эмоционального стрессорного воздействия (смерть близкого человека, конфликтная ситуация в быту и на службе и др.) наблюдается нарушение углеводного гомеостаза. Одним из ранних признаков бывает повышение сахара в крови. Этот тревожный сигнал возможного заболевания сахарным диабетом (**СД**) оказывается либо преходящим, либо стойким симптомом, который в дальнейшем трансформируется в характерный синдром: нарушенная толерантность к глюкозе, гипергликемия, глюкозурия, высокие цифры гликированного гемоглобина, наличие в крови специфических антител (Вербовой, Абдалкина, 2006).

Психоэмоциональное стрессорное воздействие, как известно, стимулирует секрецию кортиколиберина (**КЛ**), являющегося «рилизинг-фактором» при стрессорных воздействиях (Акмаев, 2002; Сапронов, 2005). В норме КЛ стимулирует секрецию АКТГ и глюкокортикоидов, а через их посредство — секрецию цитокинов (IL-1) в макрофагах. Эти гормоны и иммуномедиаторы участвуют с помощью механизмов обратной связи в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Ввиду

того, что отличительной особенностью  $\beta$ -клеток панкреатических островков является наличие на их поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов (HLA-I и HLA-II), они становятся мишенью как для хелперных, так и для цитотоксических Т-лимфоцитов (Акмаев, 2002). Вероятный патогенетический механизм представляется следующим: стрессорные реакции сопровождаются появлением бактериальных белков теплового шока, которые являются чужеродными для организма, так как не распознаются развивающимися Т-лимфоцитами в период становления приобретенного иммунитета. Когда они связываются с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA-II на поверхности макрофагов и инсулинсекретирующих  $\beta$ -клеток), то распознаются рецепторами Т-лимфоцитов и инициируют аутоиммунный ответ, направленный на уничтожение  $\beta$ -клеток панкреатических островков.

Развитию гиперинсулинемии способствует и прямая стимуляция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы повышенным уровнем циркулирующих незатерифицированных жирных кислот (**НЭЖК**). Кроме того, НЭЖК снижают деградацию инсулина в печени (Потемкин, 2006).

В результате нарушения углеводного обмена, при котором уровень глюкозы, поступающей с пищей, превышает ее потребление органами и тканями, возникает гипергликемия. Основная роль в регуляции углеводного обмена принадлежит инсулину. При избытке глюкозы поджелудочная железа увеличивает секрецию инсулина, который в свою очередь стимулирует вход глюкозы в мышечные и жировые клетки и тем самым снижает ее содержание в крови (гипогликемический эффект).

Инсулин усиливает анаболические процессы в печени, мышцах и жировой ткани, повышает скорость синтеза гликогена, жирных кислот, белков, а также подавляет глюконеогенез в печени и стимулирует гликолиз. Усиление выброса инсулина  $\beta$ -клетка-

ми, как правило, сопряжено со снижением синтеза и уменьшением секреции другого гормона — глюкагона. Повышение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме  $\alpha$ -клеток, которое стимулируется адреналином, усиливает секрецию глюкагона (Viera, 2004).

Таким образом, метаболический контроль означает наличие четкого управления работой  $\alpha$  и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а его отсутствие ведет к гипер- или гипогликемии.

Помимо регуляции метаболизма инсулин влияет на сопротивление сосудов скелетных мышц, снижая сопротивление сосудов кровотоку (Baron, 1993). Улучшение микроциркуляции связано с расширением сосудов вследствие синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой (Cook, Scherrer, 2002). Субстратом этой реакции является аргинин, и NO образуется из терминального атома азота гуанидиновой группы аминокислоты. В этой реакции участвует кофактор тетрагидробиоптерин (ТНВРt), а его синтез контролируется инсулином (Ishii, 2001). Эффект снижения сопротивления сосудов, индуцируемый инсулином, коррелирует с падением среднего артериального давления и у здоровых людей выражен более отчетливо, чем у лиц с инсулинорезистентностью (Baron, Brechtel, 1993; Katakam E. D. et al., 1998).

Существует связь между инсулином и липидами плазмы. Еще в 1960-е гг. у пациентов с повышенным уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) обнаружили высокую концентрацию инсулина после пероральной пробы на толерантность к глюкозе. Параллельно установили отрицательную связь между уровнями инсулина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Соколов, 2002; Meerarani et al., 2006; Reaven, 1994).

Предполагают, что резистентность периферических тканей к инсулину может обуславливаться повышением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (Диденко, Симонов, 1999). Возрастание общего сосудистого сопротивления, снижение капиллярного кровотока ухудшают условия утилизации глюкозы метаболически активными тканями и транспорт инсулина к рецепторам. Снижение активности липопротеинлипазы при нарушении ее регуляции инсулином ведет к развитию гипертриглицеридемии, повышенному содержанию в крови ЛПОНП и снижению ЛПВП (Нагорнев, Денисенко, 2008). Кроме того, гипергликемия способствует гликозилированию липопротеиновых комплексов, что следует рассматривать как их атерогенную модификацию (Диденко, Симонов, 1999; Климов, Никульчева, 1999). По-видимому, отдельные элементы метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипоп-

роteinемия, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение) — «смертельный квартет» следует учитывать не как независимые факторы, а как взаимосвязанные.

В настоящее время инсулин рассматривается как важный фактор риска развития атерогенной дислипидемии, атеросклероза и ИБС, его относят к атерогенным гормонам (Нагорнев, Денисенко, 2008; Соколов, 2002). Типичные нарушения липидного спектра при инсулинорезистентности (у лиц, не страдающих СД) — гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП.

Под инсулинорезистентностью понимают нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и имеющее следствием компенсаторную гипергликемию. У больных ИБС гиперинсулинемия зависит от тяжести поражения артерий. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны с ожирением, СД 2-го типа (рис. 1), и в результате этих метаболических нарушений возникают риск развития артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротических изменений в сосудах (Haffner, 2003; Tenerz et al., 2003; Black, 2006; Eriksson, 2007).



■ Рисунок 3. Схема связи инсулинорезистентности, гиперинсулинемии с ожирением и СД 2-го типа при стрессорном воздействии (Соколов, 2002)

Известно, что в патогенезе синдрома «Х», составными частями которого являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, важная роль отводится НЭЖК (Reaven, 1988). В связи с этим была создана концепция о взаимосвязи глюкозы и НЭЖК.

Существуют ограничения метаболизма глюкозы в мышцах за счет высвобождения большого количества НЭЖК, образовавшихся из триглицеридов мышечной или жировой ткани. G. Reaven (Reaven, 1994) особое значение придавал связи между инсулинорезистентностью и увеличением в крови содержания липопротеинов низкой плотности (**ЛПНП**). Он показал, что уровень ЛПНП связан с числом факторов риска, определяющих инсулинорезистентный синдром. Были выявлены различия фоновых показателей здоровых лиц и больных ИБС при липидной нагрузке. Так, у здоровых лиц при жировой нагрузке уровень ХС и ЛПВП практически не изменялся, что свидетельствует о защитных возможностях системы метаболизма липидов. У больных ИБС система метаболизма липидов нарушена. Поэтому у таких пациентов при липидной нагрузке уровень ХС практически не изменился, но содержание ТГ резко увеличивалось, а уровень ЛПВП снижался. Содержание в плазме крови фракции ЛПНП коррелирует с наличием ИБС, а также со степенью инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (Старкова, Дворяшина, 2004).

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Чувствительность тканей к инсулину нарушается под влиянием многочисленных вторичных факторов: ожирение, голодание, высокий уровень НЭЖК, гипергликемия, увеличение содержания гормонов (кортизола, глюкагона, соматотропного гормона). Какая же связь между инсулинорезистентностью (**ИР**), гиперинсулинемией (**ГИ**) и нарушениями липидного, углеводного, гормонального обмена?

Основными проявлениями инсулинорезистентности являются гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

Инсулин стимулирует образование ЛПНП за счет активации липопротеинлипазы (**ЛПЛ**) и ускорения превращения ЛПОНП в ЛПНП. Одновременно с этим инсулин увеличивает активность апоВ, Е-рецепторов и, следовательно, ускоряет катаболизм ЛПНП (O'Brien et al., 1996). Недостаток инсулина

или резистентность к нему приводят к снижению скорости превращения ЛПОНП в ЛПНП (иногда к накоплению в крови промежуточных продуктов этого превращения — ЛП промежуточной плотности) и одновременно к снижению скорости катаболизма ЛПНП. При инсулинорезистентности нарушается регулирующее влияние инсулина на ЛПЛ, повышается синтез и нарушается процесс удаления ЛПОНП из кровотока. В результате этого увеличивается уровень ЛПОНП и ТГ в плазме крови (Нагорнев, Денисенко, 2008).

Существует свидетельство того, что продукция ЛПОНП в печени стимулируется инсулином и зависит от наличия субстратов для синтеза ТГ — глюкозы и НЭЖК. Следовательно, повышенная концентрация инсулина, наблюдаемая при инсулиновой резистентности, должна вызывать увеличение продукции и секреции ЛПОНП. В экспериментах на крысах показано, что при перфузии печени инсулином продукция ЛПОНП усиливается. Удаление ЛПОНП из кровотока контролируется ЛПЛ, локализованной в эндотелии сосудов, главным образом, жировой ткани и скелетной мускулатуры (Соколов, 2002).

Таким образом, сахарный диабет сопровождается нарушениями обмена липидов, не менее выраженными, чем изменения углеводного обмена.

В настоящее время не остается сомнений в том, что ведущим патогенетическим звеном в развитии ИР является избыточное накопление жировой ткани в организме, особенно в абдоминальной области. Считается, что сама жировая ткань, выполняющая эндокринную и паракринную функции, секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину: НЭЖК, лептин, ангиотензиноген, IL-6, TNF- $\alpha$  (Аметов и др., 2001; Hansen, 2001; Black, 2006).

Жир сальника и брыжейки легко подвергается липолизу, что обуславливает массивный выброс НЭЖК в портальную вену и их дальнейшую утилизацию для синтеза триглицеридов. Кроме того, остатки НЭЖК вовлекаются в глюконеогенез, в результате чего печень секретирует в кровоток избыточное количество глюкозы, приводящее к развитию гиперинсулиемии. В итоге избыток секреции глюкозы печенью приводит к развитию ИР тканей (Reaven, 1994).

Показано, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия при ожирении посредством известных и предполагаемых механизмов, способствуют развитию дислипидемии и атеросклероза, СД 2-го типа, повышению артериального давления (Гинзбург, Крюков, 2000; Медведева и др., 2003; Кобалава, 2004; Abraham et al., 2007). Однако тонкие механизмы снижения чувствительности к инсулину и развития метаболических сдвигов на клеточном уровне полностью не ясны.

Существует гипотеза, в соответствии с которой первичным звеном в цепи метаболических нарушений при ожирении являются различные структурно-функциональные изменения клеточных мембран. Некоторые исследователи решающее значение в развитии ИР придают нарушению метаболизма внутриклеточного ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (Потемкин и др., 2006; Hagstrum, 2007). В норме концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке довольно низкая ( $10^7$ – $10^8$  ммоль/л). Снижение мембранного потенциала по каким либо причинам (например, изменение конфигурации поверхности мембранных белков) приводит к увеличению концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке в 100–1000 раз. При этом изменяется структура цитоскелета, повреждаются мембраны внутриклеточных структур и полностью дезорганизуется клеточный метаболизм. Такие нарушения могут приводить к снижению чувствительности клеток к инсулину. По мнению других исследователей, нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран при ожирении могут быть вызваны изменением их фосфолипидного состава (Климов, Никульчева, 1999; Дороднева и др., 2002).

Нормальная функция клеточных мембран осуществляется при определенной структурной композиции составляющих их элементов. Физиологические характеристики и многообразные функции клеточных мембран связаны с их белковыми компонентами, однако имеются данные, свидетельствующие о важной роли мембранных липидных соединений в обеспечении функций клеток. Главенствующее положение среди этих соединений занимают фосфолипиды, прежде всего глицерофосфолипиды: фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и ряд их производных (Климов, Никульчева, 1999).

Липидный профиль тканей и клеток органов является своеобразным отражением большого числа биохимических реакций и физиологического состояния организма человека. Его изменения определенным образом коррелируют с изменениями метаболических процессов в организме.

Количественный и качественный состав мембранных фосфолипидов оказывает влияние на эластичность клеточной мембраны, которая во многом определяет функциональные свойства клетки, активность ее ферментов и метаболизм в целом (Владимиров, 2000; Болдырев, 2001; Кратнов, 2003). Так, повышение доли ненасыщенных жирных кислот ведет к уменьшению плотности упаковки липидов, снижению микровязкости, что проявляется увеличением текучести мембран. И наоборот, преобладание насыщенных жирных кислот резко повышает жесткость мембраны.

При стрессорном воздействии совокупность обменных нарушений (дислипидемия, гипергликемия) приводит к повышению скорости реакций ПОЛ. Накопление токсичных продуктов липидной перекиссации способствует структурным перестройкам клеточных мембран: увеличению микровязкости, изменению структуры мембранно-связанных белков (Потемкин и др., 2006). Эти структурные изменения могут приводить к нарушению взаимодействия между рецепторами и инсулином, способствовать ингибированию мембранных ферментов и, следовательно, лежать в основе формирования инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия при ожирении усугубляют имеющиеся нарушения в структуре клеточных мембран, усиливают интенсивность процессов ПОЛ. В результате формируется порочный круг.

#### **ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ГОМЕОСТАЗА**

Выяснение клеточных механизмов снижения чувствительности тканей к инсулину служит важной предпосылкой для разработки патогенетической терапии при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью.

Как известно, длительное повышение уровня липидов и холестерина (**ХС**) в крови — одна из причин развития реактивной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Незаменимым фактором метаболизма жирных кислот является витамин В<sub>12</sub> (L-карнитин) и его производные (пропионилкарнитин, ацетилкарнитин, пальмитоилкарнитин). L-карнитин (препарат элькар) способствует переносу жирных кислот через мембрану митохондрий, в которых происходит их  $\beta$ -окисление с образованием субстратов цикла Кребса — основного источника энергии для миокарда. В экспериментальных условиях препараты карнитина защищают миокард от ишемии, поддерживают достаточный уровень АТФ и увеличивают сократительную способность сердечной мышцы. Гиполипидемическое и кардиопротекторное действие карнитина делает его необходимым при лечении большинства больных СД 2-го типа (Соколов, 2002; Балаболкин, Клебанова, 2003).

Среди ингибиторов биосинтеза холестерина важное место занимают вещества, содержащие структурный аналог мевалоновой кислоты (Томсон, 1991; Титов и др., 2006; Mayer et al., 2006). Так, клофибрат, являющийся этиловым эфиром парахлорфеноксиизомасляной кислоты, непосредствен-

но блокирует в печени биосинтез холестерина на этапе превращения ацил-КоА в мевалоновую кислоту за счет подавления реакций эстерификации глицерина (Adams et al., 1971; Aasum et al., 2008). Клофибрат конкурентно ослабляет связь НЭЖК с сывороточным альбумином, что способствует поглощению клетками органов и тканей свободных жирных кислот и, следовательно, уменьшению поступления их в печень. Таким образом, клофибрат может оказывать косвенное влияние на процессы образования холестерина, снижая поступление и использование НЭЖК — его метаболитических предшественников. Клофибрат наряду с влиянием на липидный обмен способствует нормализации энергетического обмена, понижает свертываемость крови, фибринолитическую активность, уменьшает агрегацию тромбоцитов, потенцирует действие антикоагулянтов, тормозит всасывание холестерина из кишечника (Титов и др., 2006).

Некоторое время внимание исследователей привлекали вещества, близкие по химической структуре к промежуточным продуктам синтеза холестерина. В организме они вступают в конкурентные взаимоотношения с естественными метаболитами синтеза лекарственных средств, тормозящих определенные этапы образования холестерина, как «ложные метаболиты» и нарушают его образование. К веществам подобного типа действия относятся двузамещенные производные уксусной кислоты, в частности фенилуксусная кислота (Воскресенский, 1982). Широкого распространения в клинике такие препараты не получили из-за недостаточно выраженного лечебного эффекта.

В качестве гиполипидемического средства используют никотиновую кислоту и ее производные (эндурацин, аципимокс), снижающие уровень ТГ и повышающие содержание ХС ЛПВП (Киселева, Перова, 1994; Климов, 2000), а наиболее эффективными в отношении снижения уровня ХС ЛПНП признаются статины — ингибиторы гидроксиметил глутарил-КоА-редуктазы (ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин) (Бубнова, 2006). Вместе с тем, у статинов эффективная терапевтическая суточная доза вызывает побочное действие — поражение печени (повышение уровня ферментов цитолиза — аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) и миопатию с повышением уровня креатинфосфокиназы (Рагино и др., 2008).

Гиполипидемические и гипохолестеринемические средства должны в достаточной мере уменьшать содержание липидов, холестерина, атерогенных липопротеинов в сыворотке крови, не быть токсичными, не вызывать побочных эффектов, иметь удобную для применения лекарственную

форму. Однако, как следует из литературы, ни одно из гиполипидемических средств не соответствует в должной мере этим требованиям.

Известно, что гиперинсулинемия является прооксидантным фактором, активизирующим процессы ПОЛ (Guttridge, 1995; Балаболкин и др., 2004). При СД 2-го типа значительно снижен уровень таких естественных антиоксидантов, как аскорбиновая кислота и токоферол, повышена концентрация мочевой кислоты (Salonen et al., 1995; Will, Byers, 1996; Franse et al., 2000).

В последнее время в связи с актуальностью проблемы мембранной патологии самое пристальное внимание фармакологов привлекает поиск ингибиторов ПОЛ. Поэтому антиоксиданты, являющиеся субстратами и биорегуляторами липидного обмена, находят все более широкое применение при атеросклерозе и других формах патологии метаболизма липидов (Ланкин и др., 2001; Ланкин и др., 2004; Меньщикова и др., 2008).

Витамины (группы В, С, Е, липоевая кислота), обладающие антиоксидантной активностью, снижают накопление продуктов ПОЛ в крови и тканях и защищают белки от неферментативного гликозилирования (Kunisaki et al., 1995; Herman, 2000; Sargeant et al., 2000). Так, терапевтическое действие витамина Е (токоферол) при СД связано с гипokoагуляцией, фибринолизом и улучшением реологических свойств крови (Salonen et al., 1995; Зенков и др., 2001). При длительном назначении токоферола (3 месяца в дозе 100 МЕ, ежедневно) наблюдается повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличение транспорта глюкозы в ткани, снижается уровень гликозилированного гемоглобина (Paolisso et al., 1993; Jain et al., 1996).

Терапия токоферолом способствует снижению концентрации диацилглицерола — побочного продукта нарушенного углеводного обмена у больных СД. Диацилглицерол повышает сосудистый тонус и вызывает гиперагрегацию тромбоцитов (Kunisaki et al., 1995; Bursell, King, 1999). Активация диацилглицеролпротеинкиназного пути опасна еще и тем, что обуславливает развитие диабетического гломерулосклероза, прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации и поэтому назначение витамина Е рассматривается как один из способов профилактики диабетического поражения почек (Craven et al., 1997; Koya et al., 1998).

В клинических исследованиях установлено, что аскорбиновая кислота при длительном назначении способствует снижению гликозилированного гемоглобина у больных СД 2-го типа и микроальбуминурии у пациентов с диабетическими поражениями почек (Hirvonen et al., 2000; Di Leo et al., 2003).

Известно, что у больных СД избыточное образование сорбитола и накопление его в клетках сосудистой стенки и хрусталика является одной из причин развития катаракты (Viera et al., 2004). Витамин С, блокируя фермент альдоредуктазу, препятствует превращению глюкозы в сорбитол. Важно отметить, что у пациентов с СД снижается риск развития ишемического инсульта при применении витамина С (Hirvonen et al., 2000).

В ряде исследований показана эффективность витаминов группы «В» при терапии диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии, проявляющейся такими тяжелыми нарушениями как тахикардия покоя, аритмия, ортостатическая гипотензия, дисфункция левого желудочка и инфаркт миокарда (Бреговский и др., 2001; Калинин, Котов, 2001). Лечение кардиоваскулярной автономной нейропатии должно включать помимо специфической (снижение гипергликемии), неспецифическую терапию, направленную на восстановление метаболизма нервной ткани (Верткин и др., 2004). Тиамин, являясь незаменимым кофактором окислительного декарбоксилирования глюкозы, значительно повышает эффективность ее усвоения клетками и предотвращает накопление молочной кислоты у больных СД, способствует восстановлению чувствительности клеток к инсулину и снижению уровней гликемии и глюкозурии. Более того, тиамин эффективно предотвращает процессы глубокого гликозилирования и защищает клетки сосудистого эндотелия (в первую очередь сосудов сетчатки) от гипергликемического повреждения, замедляет развитие атеросклеротических осложнений у пациентов СД 2-го типа.

$\alpha$ -Липоевая кислота — коэнзим митохондриального комплекса ферментов цикла Кребса, как и тиамин, активирует обмен глюкозы, является мощным липофильным антиоксидантом, улучшает энергетический метаболизм нервной ткани (Nickander et al., 1996). Показано, что у больных СД 1-го и 2-го типа при длительных курсах препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты восстанавливается чувствительность мышечных клеток к инсулину и активизируется транспорт и утилизация глюкозы (Estrada et al., 1996; Калинин, Котов, 2001). При этом у пациентов улучшается трофика нейронов, устраняются симптомы нейропатии, восстанавливается тактильная и болевая чувствительность.

К средствам коррекции обменных процессов относятся и препараты аминокислот, являющиеся универсальными регуляторами метаболических процессов в клетке. Так, у пациентов СД 1-го и СД 2-го типа при терапии таурином, конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеамина), уменьшает-

ся уровень сахара и ТГ, наблюдается тенденция к снижению общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови (Hansen, 2001; Заволовская и др., 2004; Ito, Azuma, 2004). Немаловажное значение при назначении таурина в комплексной терапии СД имеет выраженное антиатерогенное действие этой аминокислоты (Mizushima et al., 1996; Недосугова и др., 2004).

Таким образом, представленный анализ основных групп препаратов, применяемых в комбинированной терапии при нарушениях углеводного и липидного обмена, свидетельствует, что при выборе препаратов метаболического типа действия, относящихся к различным фармакологическим группам, необходимо учитывать особенности механизма их действия у данной категории больных, что создает предпосылки для повышения эффективности средств первой необходимости. При этом, как правило, не происходит ослабления эффектов традиционных лекарственных средств, назначаемых на фоне метаболической терапии.

## Литература

1. Акмаев И. Г. Физиология регуляторных систем и дизрегуляторная патология // Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов /Под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 79–96.
2. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив. — 2001. — Т. 73, № 8. — С. 66–69.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль инсулин-резистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // Тер. архив. — 2003. — № 1. — С. 72–77.
4. Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е. М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатии при СД 2 типа // Кардиология. — 2004. — № 7. — С. 90–97.
5. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21–28.
6. Бреговский В. Г., Шадричев Ф. Е. Хронические осложнения сахарного диабета II типа // Aqua Vitae. — 2001 № 1. — С. 46–51.
7. Бубнова М. Г. Как правильно лечить атерогенные гиперлипидемии, чтобы улучшить профилактику атеросклероза // Врач. — 2006. — № 10. — С. 61–66.
8. Вербовой А. Ф., Абдалкина Е. Н. Влияние нарушенного углеводного обмена на течение ишемической болезни сердца // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 17–20.
9. Верткин А. Л., Торшхоева Х. М., Ткачева О. Н. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // Леч. врач. — 2004. — № 6. — С. 36–39.
10. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13–19.
11. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы. — Киев: Здоровья, 1982. — 120 с.
12. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М., 2000.

13. Диденко В. А., Симонов Д. В. Связь концентрации инсулина в крови с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и клинической картины гипертонической болезни // Тер. архив. — 1999. — № 1. — С. 26–31.
14. Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. Метаболический синдром // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 7–12.
15. Заволовская Л. И., Королева Т. В., Елизарова Е. П. и др. Клиническая и метаболическая эффективность Дибикора: опыт применения препарата в терапии сахарного диабета типа 1 и 2 и хронической сердечной недостаточности // Terra medica. — 2004. — Т. 35, № 3. — С. 25–28.
16. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. — М.: Наука, 2001. — 342 с.
17. Калинин А. П., Котов С. В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: Медицина, 2001. — С. 155–187.
18. Киселева Н. Г., Перова Н. В. Никотиновая кислота в лечении атерогенных дислипидемий, атеросклероза и ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1994. — № 11. — С. 73–79.
19. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — Санкт-Петербург: Питер, 1999. — 504 с.
20. Климов А. Н. Об антиатерогенном действии липопротеидов высокой плотности // Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины / Под ред. Б. И. Ткаченко. — Санкт-Петербург, 2000. — С. 286–305.
21. Кобалава Ж. Д. Ранний, стабильный контроль АД — гарант улучшения прогноза при артериальной гипертонии высокого риска: результаты мега-исследования VALUE // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 15. — С. 922–926.
22. Кратнов А. Е. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: роль окислительного стресса. — Ярославль, 2003. — 196 с.
23. Крыжановский Г. Н. Введение в общую патофизиологию. — М.: РГМУ, 2000. — 71 с.
24. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. — М., 2001. — 78 с.
25. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 67–76.
26. Медведева И. В., Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А. и др. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестным нарушением углеводного обмена // Тер. архив. — 2003. — № 10. — С. 20–24.
27. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс: Патологическое состояние и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
28. Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Сахарный диабет и атеросклероз // Мед. акад. журнал. — 2008. — Т. 8, № 1. — С. 159–167.
29. Недосугова Л. В., Елизарова Е. П., Балаболкин М. И. Метаболическая терапия сахарного диабета дибикором: новые данные // Леч. врач. — 2004. — № 6. — С. 20–22.
30. Потемкин В. В., Троицкая С. Ю., Томилова Е. Н., Микаелян Н. П. Патофизиологические механизмы инсулинорезистентности при ожирении // Рос. мед. журнал. — 2006. — № 2. — С. 20–23.
31. Рагино Ю. И., Вавилин В. А., Салахутдинов Н. Ф. и др. Изучение холестеринснижающего эффекта и безопасности симваглизина на модели гиперхолестеринемии у кроликов // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2008. — Т. 145, № 3. — С. 285–287.
32. Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг. — СПб, 2005. — 528 с.
33. Соколов Е. И. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Тер. архив. — 2002. — № 1. — С. 40–43.
34. Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) // Тер. архив. — 2004. — № 10. — С. 54–58.
35. Титов В. Н., Арапбаева А. А., Кухарчук В. В. и др. Изменение содержания индивидуальных с16 и с18 жирных кислот в липидах сыворотки крови пациентов с гиперлипидемией при действии фибратов // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 4. — С. 3–8.
36. Томсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. Пер. с англ. — Лондон, 1991. — 250 с.
37. Aasum E., Khalid A. M., Gudbrandsen O. A. et al. Fenofibrate modulates cardiac and hepatic metabolism and increases ischemic tolerance in diet-induced obese mice // J. Mol. Cel. Cardiol. — 2008. — Vol. 44, N 1. — P. 201–209.
38. Abraham N. G., Brunner E. J., Eriksson J. W., Robertson R. P. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine, and classical risk factor in type 2 diabetes // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1113. — P. 256–275.
39. Adams J. J., Webb W. V., Falloni H. Inhibition of hepatic triglyceride formation by clofibrate // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol. 50, N 11. — P. 2339–2346.
40. Baron A. D., Brechtel G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 1993. — Vol. 265. — P. E61–E67.
41. Black P. H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II // Med. Hypotheses. — 2006. — Vol. 67, N 4. — P. 879–891.
42. Bugger H., Abel E. D. Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome // Clin. Sci. (Lond). — 2008. — Vol. 114, N 3. — P. 195–210.
43. Bursell S. E., King G. Z. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 45. — P. 162–182.
44. Cook S. A., Scherrer U. Insulin resistance, a new target for nitric oxide-delivery drugs // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2002. — N 16. — P. 441–453.
45. Craven P. A., De Rubertis F. R., Kagan V. E. Effects of supplementation with vitamin C or E albuminuria, glomerular TGF-beta and glomerular size in diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 9. — P. 1405–1414.
46. Di Leo M. A., Ghirlanda G., Gentiloni S. N. et al. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations // Free Radic. Res. — 2003. — Vol. 37. — P. 323–330.
47. Eriksson J. W. Metabolic stress in insulin target cells leads to ROS accumulation a hypothetical common pathway causing insulin resistance // Febs. Lett. — 2007. — Vol. 581, N 19. — P. 3734–3743.
48. Estrada D. E., Ewart H. S., Tsakiridis T. et al. Stimulation of glucose uptake by the insulin signaling pathway // Diabet. — 1996. — Vol. 45. — P. 1798–1804.
49. Franse L., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the

- Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1149–1154.
50. *Guttridge J. M. C.* Signal, messenger and trigger molecules from free radical reactions and their control by antioxidants // *NATO ASI Series.* 1995. — Vol. H 92. — P. 157–164.
  51. *Haffner S. M.* Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 61. — Suppl. 1. — P. 9–18.
  52. *Hagstrum E., Hellman P., Lundgren E.* et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in community-based cohort // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, N 2. — P. 317–324.
  53. *Hansen S. H.* The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complication // *Diab. Metab. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 17. — P. 330–345.
  54. *He G., Bruun J. M., Lihn A. S.* et al. Stimulation of PAF-1 and adipokines by glucose in human adipose tissue in vitro // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 310, N 3. — P. 878–883.
  55. *Herman W. H.* Glycemic control in diabetes. Clinical evidence. — NY: B. M. J. Publ. Group. — 2000.
  56. *Hirvonen T., Virtamo I., Korhonen P.* et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E and risk of stroke in male smokers // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, N 10. — P. 2301–2306.
  57. *Ishii M.* Stimulation of tetrahydrobiopterin synthesis induced by insulin: possible involvement of phosphatidylinositol 3-kinase // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2001. — Vol. 33. — P. 65–73.
  58. *Ito T., Azuma J.* Taurine is possible anti-atherosclerotic agent // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* — 2004. — Vol. 123, N 3. — P. 311–317.
  59. *Jain S. K., Mc Vie R., Jaramillo J. J.* et al. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated haemoglobin and triglycerides levels and red cell in patients // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1996. — Vol. 15, N 5. — P. 458–461.
  60. *Katakam E. D.* et al. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 3. — P. R788–R792.
  61. *Koya D., Haneda M., Kikkawa R., King G. L.* D-alpha-tocopherol treatment prevents glomerular dysfunction in diabetic rats through inhibition of protein kinase C — diacylglycerol pathway // *Biofactors.* — 1998. — Vol. 7, N 1–2. — P. 69–76.
  62. *Kunisaki M., Bursel S. E., Clermont A. C.* et al. Vitamin E prevents diabetes — induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol — protein kinase C pathway // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269, N 2. — P. E239–E246.
  63. *Mayer O. Jr., Simon J., Holubec L.* et al. Folate co-administration improves the effectiveness of fenofibrate to decrease the lipoprotein oxidation and endothelial dysfunction surrogates // *Physiol. Res.* — 2006. — Vol. 55, N 5. — P. 475–481.
  64. *Meerarani P., Badimon J. J., Zias E.* et al. Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications // *Curr. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 501–514.
  65. *Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y.* Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 403. — P. 615–622.
  66. *Nickander K. K., McPhee B. R., Low P. A.* Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implication for diabetic neuropathy // *Free Radic. Biol. Med.* — 1996. — Vol. 24, N 1. — P. 631–639.
  67. *O'Brien T., Nguyen T. T., Hallaway B. J.* et al. HDL subparticles and coronary artery disease in NIDDM // *Atherosclerosis.* — 1996. — Vol. 121, N 2. — P. 285–291.
  68. *Paolisso G., D'Amore A., Giugliano D.* et al. Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1993. — Vol. 57. — P. 650–656.
  69. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
  70. *Reaven G. M.* Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. 948–952.
  71. *Salonen J. T., Nyyssonen K., Tuomainen T. P.* et al. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentration: a four year follow up study // *BMJ.* 1995. — Vol. 311. — P. 1124–1127.
  72. *Sargeant Z. A., Wareham N. J., Bingham S.* Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk Study); a population-based study // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, N 6. — P. 726–732.
  73. *Tenerz A., Norhammar A., Silveira A.* et al. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 10. — P. 2770–2776.
  74. *Viera E., Liu Y. J., Gyffe E.* Involvement of alpha and beta-adrenoreceptors in adrenaline stimulation of the glucagon-secreting mouse alpha-cell // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 369, N 2. — P. 179–183.
  75. *Will I. C., Byers T.* Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? // *Nutr. Rev.* — 1996. — Vol. 54, N 7. — P. 193–202.

**STRESS EXPOSURE IN PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS, INSULIN RESISTANCE**

**L. K. Khnychenko, I. V. Okunevich, N. S. Saprionov**

*Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg*

■ **Summary.** The data collected in the last years devoted to pathogenesis of diabetes mellitus and pharmacological correction of metabolic changings in disturbed carbohydrate and lipid homeostasis are reviewed. Ref. — 75.

■ **Key words:** metabolic changings; stress; diabetes mellitus; insulin resistance.