

**ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
(сообщение второе)**

Л.В. Логунова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова,
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ.

Показано, что применение милдроната в комплексном лечении больных сахарным диабетом приводит к значительному повышению неспецифической резистентности по содержанию неферментных катионных белков в нейтрофилоцитах крови по сравнению с изучаемым показателем у пациентов, в терапии которых данный препарат не использовался. Учитывая результаты настоящей работы, а также многочисленных собственных исследований по изучению биологического действия препарата, можно рекомендовать применение милдроната в комплексном лечении сахарного диабета, независимо от типа для коррекции неспецифической резистентности организма.

Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией XX века. Данная патология является одной из серьезных проблем общественного здоровья и здравоохранения, поскольку уровень заболеваемости, во многом определяемый образом жизни населения, ведет к ранней инвалидизации и повышенной смертности из-за развития сосудистых осложнений, в основном, в виде гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и нарушения мозгового кровообращения [2]. В последние годы обсуждается значение иммунных нарушений, а также неспецифической резистентности в прогрессировании основного заболевания и его осложнений, возможности оптимизации лечения данной патологии на основе применения средств иммунорекоррекции с использованием препаратов, влияющих на углеводный и липидный обмен [1, 3, 10]. В настоящее время СД типа I рассматривается, как классическое аутоиммунное заболевание [9]. Как известно, развитие иммунологических процессов находится в тесной взаимосвязи с активностью факторов неспецифической резистентности.

Актуальной проблемой патофизиологии является поиск способов стабилизации биологических мембран, утративших свои функциональные свойства при ряде патологий. Одной из главных причин, приводящей к нарушению целостности мембран, является модификация белков и углеводов, имеющая место при СД [4]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния милдроната (корректора обменных процессов) на неспецифическую резистентность организма у больных СД.

Материалы и методы

Исследования проводились на 10 больных СД (4 больных с I типом и 6 – со II) из 50 пациентов, результаты обследования которых представлены в первом сообщении. В комплексном лечении СД у этих больных применялся милдронат – азааналог эндогенного гаммабутиробетаина. Один из механизмов действия данного

препарата определяется ингибированием гаммабутиробетаингидроксилазы и ацил-КоА-карнитинтрансферазы [11], благодаря чему тормозится β -окисление жирных кислот и стимулируется гликолиз. В результате переключения с аэробного на анаэробный тип энергообеспечения повышается резистенция структурных элементов к дефициту кислорода, снижается количество детергентных (мембранодестабилизирующих) продуктов неполного окисления жирных кислот.

Неспецифическая резистентность изучалась по содержанию неферментных катионных белков (КНБ) в нейтрофилоцитах до лечения – первое обследование и после – второе. Курс проводимой терапии в основном 14-20 дней. Милдронат применялся в виде внутривенных инъекций по 500 мг. однократно, либо перорально по 250 мг. дважды в сутки.

Данная работа является продолжением и частью предыдущего исследования, посвященному изучению неспецифической резистентности организма при СД. Принципы распределения больных на группы и используемые методы исследования описаны в первом сообщении.

В I группу с выраженным уменьшением среднего цитохимического коэффициента (СЦК) вошли 2 больных с СД I типа и 5 больных со II типом. Во II группу с умеренным снижением СЦК включили 2 больных с СД I типа и 1 больного со II.

Результаты и их обсуждение

Для оценки влияния милдроната на неспецифическую резистентность в настоящем исследовании приводятся сравнительные данные содержания НКБ в нейтрофилоцитах у больных СД (I, II тип), в комплексном лечении которых использовался данный препарат и без его применения.

Анализ полученных результатов показал (табл. 1,2), что при использовании в терапии милдроната у больных СД I типа отмечается наибольшее повышение цитохимического коэффициента (ЦК) после лечения. Несмотря на тяжелое течение заболевания и большую давность болезни (один пациент болен в течение 8 лет, другой – 22 года), ЦК в первом случае повысился на 24,21 %, во втором – на 30,11 %. В тоже время в этой группе больных (с резким снижением СЦК), в лечении которых милдронат не использовался, СЦК после проведенной терапии увеличился в меньшей степени – в среднем на $14,23 \pm 3,5$ %. Во II группе с умеренным снижением ЦК у одного больного данный показатель повысился на 11,54 %, у другого на – 13,29 %, тогда как в этой группе у пациентов, не получавших милдронат СЦК увеличился на $8,13 \pm 2,4$ % (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные данные ЦК (по уровню НКБ) между I-м и II-м исследованиями больных двух групп с I типом СД без применения милдроната с больными, в лечении которых использовался данный препарат

№№ групп больных	ЦК		В-А	В-А*
	1-е обследование	2-е обследование		
	А	В		
I	$1,068 \pm 0,029$	$1,22 \pm 0,019$	$0,152 \pm 0,035^{**}$	$14,23 \pm 3,5$
I ₁	0,95	1,18	0,23	24,21
I ₂	0,93	1,21	0,28	30,11
II	$1,23 \pm 0,01$	$1,33 \pm 0,022$	$0,1 \pm 0,024^{**}$	$8,13 \pm 2,4$

П ₁	1,30	1,45	0,15	11,54
П ₂	1,28	1,45	0,17	13,29

Примечание: А, В – показатели цитохимического коэффициента.
 I, II – группы больных, в лечении которых милдронат не использовался.
 I_{1,2} II_{1,2} – группы больных, с применением милдроната.
 * - % изменения ЦК между I-м и II-м исследованиями.
 ** - $P < 0,1$.

При сопоставлении СЦК при первом и втором исследованиях между двумя группами больных отмечено его увеличение у пациентов, в лечении которых использовался милдронат в среднем на $9,98 \pm 3,5$ %, $15,88 \pm 3,5$ % (I группа) и на $5,16 \pm 2,4$ и $3,4 \pm 2,4$ % (II группа) по сравнению с больными не применявшими его (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительные данные % изменения СЦК (по уровню НКБ) при I и II обследованиях между двумя группами больных с I типом СД без применения милдроната с больными, в лечении которых использовался препарат

В-А*	В ₁ -А ₁ *	В ₂ -А ₂	В-А*	В ₁ -А ₁ *	В ₂ -А ₂ *	I ₁ - I**	I ₂ - I**	II- II**	II ₂ - II**
I	I ₁	I ₂	II	II ₁	II ₂				
14,23 ±3.5	24,21	30,11	8,13 ± 2.4	11,54	13,29	9,98 ± 3,5***	15,88 ± 3,5****	3,41 ± 2,4*****	5,16 ± 2,4*****

Примечание: А, В – показатели цитохимического коэффициента.
 I, II – группы больных, в лечении которых милдронат не использовался.
 I_{1,2} II_{1,2} – группы больных, в лечении которых применялся милдронат.
 * - % изменения СЦК между I-м и II-м исследованиями.
 ** - % изменения ЦК между больными с применением в лечении милдроната и группами больных, без его использования.
 *** - P -хорошая.
 **** - $P < 0,1$.
 ***** - P -переходная.

При оценке содержания НКБ в нейтрофилоцитах у больных СД II типа также выявлен более высокий уровень повышения ЦК после проведенной терапии с использованием милдроната. Так, у больных I группы СЦК увеличился в среднем на $23,08 \pm 5,9$ %, в то время как у пациентов не получавших препарат – на $8,98 \pm 4,0$ % (разница между этими показателями составляет в среднем $14,1 \pm 7,14$ %). Во II группе ЦК увеличился после терапии на $11,29$ %, а в той же группе больных без использования милдроната – на $8,87 \pm 2,2$ % (различия между ними – $2,42$ % - табл. 3,4). Все больные, получавшие препарат с тяжелым течением, большой давностью заболевания, за исключением одного (из II группы с умеренным снижением СЦК) со средней тяжестью СД и пятилетней продолжительностью болезни, чем и объясняется более высокий показатель ЦК до лечения и незначительное различие его в сравниваемых группах.

Таблица 3

Сравнительные данные ЦК (по уровню НКБ) между I-м и II-м исследованиями больных двух групп со II типом СД с применением милдроната и без его использования

№№ групп больных	ЦК		В-А	В-А*
	1 исследование	2 исследование		
	А	В		
I	$0,98 \pm 0,022$	$1,068 \pm 0,033$	$0,088 \pm 0,04^{**}$	$8,98 \pm 4,0$

I ₁	1,04 ± 0,055	1,28 ± 0,02	0,24 ± 0,059***	23,08 ± 5,9
II	1,24 ± 0,01	1,35 ± 0,02	0,11 ± 0,022****	8,87 ± 2,2
II ₁	1,24	1,38	0,14	11,29

Примечание: A, B – показатели цитохимического коэффициента

I, II – группы больных, в лечении которых милдронат не применялся.

I₁, II₁ – группы больных, в терапии которых использовался милдронат.

* - % изменения ЦК между I-м и II-м исследованиями.

** - P-удовлетворительная.

*** - P < 0,1.

**** - P-хорошая.

Таблица 4

Сравнительные данные % изменения ЦК (по уровню НКБ) при I-м и 2-м исследованиях между двумя группами больных со II типом СД без применения милдроната с больными, в лечении которых использовался данный препарат

B-A*	B ₁ -A ₁ *	B-A*	B ₁ -A ₁ *	I ₁ - I**	II ₁ - II**
I	I ₁	II	II ₁		
8,98 ± 4,0	23,08 ± 5,9	8,87 ± 2,2	11,29	14,1 ± 7,14***	2,42

Примечание: A, B – показатели цитохимического коэффициента.

I, II – группы больных, в лечении которых милдронат не применялся.

I₁, II₁ – группы больных, с применением данного препарата.

* - % изменения ЦК между I-м и II-м исследованиями.

** - % изменения ЦК между больными с применением в лечении милдроната и группами больных, без его использования.

*** - P-удовлетворительная.

Таким образом, данные проведенного исследования показали, что применение милдроната в комплексном лечении больных СД I, II типа в значительной степени повышает неспецифическую резистентность организма по содержанию НКБ нейтрофилоцитах крови. Многочисленные собственные исследования, выполненные в экспериментах на животных при моделировании эмоционально-болевого стресса, алкогольной интоксикации, выявили выраженное протекторное и корригирующее действие препарата на неспецифическую резистентность [5,8]. Положительное влияние милдроната на процессы декатионизации связаны с его мембраностабилизирующим действием, вследствие снижения накопления недоокисленных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов, обладающих детергентными свойствами, а также влиянием на высшие симпатические центры, благодаря которым восстанавливается оптимальная синхронизация регуляторных и эффекторных систем [6, 7].

Выводы

1. Применение милдроната в комплексном лечении больных СД (I, II тип) в значительной степени повышает неспецифическую резистентность организма по содержанию НКБ в нейтрофилоцитах крови по сравнению с пациентами, в терапии которых данный препарат не применялся
2. Благодаря особенностям его биологического действия и соответственно результатам собственных исследований, можно рекомендовать использование милдроната для лечения больных СД независимо от типа с целью повышения неспецифической резистентности организма, адаптации к токсическим, инфекционным факторам, а также к длительным психо-эмоциональным напряжениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян А.Р., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г., Утешов Б.С. Иммуномоделирующее действие активаторов обмена углеводов и липидов при остром холодовом стрессе / А.Р. Авакян и др., // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65, - №3. – С. 50-53.
2. Захарова С.М. Изучение социально-гигиенических факторов риска развития сахарного диабета типа 2 / С.М. Захарова. // Вестник Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. Мечникова. - №3 (5). – 2004. - С. 9-12.
3. Князева Л.А. Противовоспалительный и вазопротективный эффекты эналаприла и трентала у больных ИБС и сахарным диабетом / Л.А. Князева. // Вестник Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. Мечникова. - №3 (5). – 2004. - С. 59-62.
4. Коробов В.Н., Рей Б., Маурисио И.О. и др. Стабилизация карнозином мембран эритроцитов в норме и при экспериментальном диабете / В.Н. Коробов и др. // Патологическая анатомия и экспериментальная терапия. - №2. – 2000. - С. 13-15.
5. Логунова Л.В., Сутулов Ю.Л., Батагова Ф.Э. Неспецифическая резистентность: оценка и коррекция / Л.В. Логунова и др. // III Междун. конф. «Устойчивое развитие горных территорий»: тез. докл. - Владикавказ. – 1998. – С. 517-519.
6. Логунова Л.В., Сутулов Ю.Л., Батагова Ф.Э., Епхийев А.А. Мембраностабилизирующее действие милдроната при стрессорных и токсических воздействиях / Л.В. Логунова и др. // XVII Всеросс. съезд физиологов: тез. докл. – Ростов н/Д. – 1998. – С. 311.
7. Логунова Л.В., Сутулов Ю.Л., Батагова Ф.Э., Епхийев А.А. Экспериментальные и клинические аспекты профилактики и реабилитации нарушений адаптации / Л.В. Логунова и др. // Тез. докл. II Росс. конгресса по патофизиологии. – Москва. – 2000. – С.218.
8. Логунова Л.В. К вопросу повышения резистентности к неблагоприятным факторам внешней среды / Л.В. Логунова. // Рос. медико-биол. вестн. – Рязань. – 2001. - № 1-2. – С. 777-81.
9. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет / В.И. Один – СПб. – 2003. – С. 42-44; 55-64.
10. Подгребельный А.Н., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений / А.Н. Подгребельный и др. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. - №2. – С. 14-22.
11. Симхович Б.З., Майрена Д.В., Хаги Х.Б. и др. Влияние нового структурного аналога гамма-бутиробетайна-3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата (ТГП) на содержание карнитина, карнитин-зависимое окисление жирных кислот и некоторые показатели энергетического обмена в миокарде / Б.З. Симхович и др. // Вопр. мед. химии. – 1986. - №4. – С. 72-75.

THE INFLUENCE OF MILDRONATE ON NON-SPECIFIC RESISTANCE IN DIABETIC PATIENTS (SECOND REPORT)

L.V. Logunova

It has been shown that in the complex therapy of diabetic patients the use of mildronate leads to a marked increase of non-specific resistance to the content of non-ensymic cation proteins in neutrophilocytes of blood compared wiht the studied data in patients in whom the mentioned above drug was not given during the treatment. Having analyzed results both of the given work and our own multiple

experiments carried out to study biological activity of mildronate we can recommend to take this drug for complex treatment of diabetic patients in any stages of the disease to correct non-specific resistance of the body.