

Резюме

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОГО КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кириченко А.Г.

ГУ «Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины»

Когнитивные нарушения при ЦВЗ в большинстве случаев не вызывают социальной изоляции и проявляются структурно неустойчивыми изменениями памяти, внимания, обучения и риском последующего развития деменции. Лечение глиатилином показало улучшение когнитивных процессов у большинства пациентов, страдающих ЦВЗ.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, глиатилин.

УДК 616.831-002+616.379-008.64

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Котюжинская С.Г.

Одесский национальный медицинский университет

Известно, что нарушение углеводного обмена, а именно сахарный диабет, способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза, за счет усугубления поражений сосудистой стенки. Важную роль в развитии нарушений функции эндотелия сосудов при этом играют изменения со стороны липидтранспортной системы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Целью настоящего исследования было изучение степени выраженности нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа. Обследовано 64 пациента с клиническим диагнозом диффузный кардиосклероз, среди них: 26 человека с СД 1 типа и 38 больных с СД 2 типа. Установлено, что у больных диффузным кардиосклерозом с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа изменения липидтранспортной системы сводились к гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и дислипидемии. При этом гипертриглицеридемия у больных с СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП, а у пациентов с СД 2 типа – увеличением ХС ЛПНП. Показано, что изменения качественного и количественного содержания жирных кислот у пациентов с СД двух типов характеризуются нарушением их утилизации и сопровождаются увеличением содержания НЖК и снижением ПНЖК, что может являться патогенетическим механизмом не только атеросклеротического поражения сосудов, но и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: липопротеины, жирнокислотный спектр, сахарный диабет, липидтранспортная система.

Summary

NEW ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

Kyrychenko A.G.

State Institution «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine»

Cognitive impairment in CVD in most cases do not cause social isolation and appear structurally unstable changes in memory, attention, learning and risk of subsequent development of dementia. Gliatilin treatment showed improvement of cognitive processes in the majority of patients with CVD.

Keywords: cerebrovascular disease, cognitive disorders, gliatilin.

Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы – одна из острейших медицинских и социальных проблем современного общества. Ведущую роль в патогенезе этих заболеваний играет атеросклероз. Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в значительной части случаев нарушения не ограничивается патологией одной системы, при этом наблюдается сочетанное нарушение обмена липидов, липопротеинов, углеводов, развитие системного воспаления и окислительного стресса [1, 2]. Нарушения же в системе липопротеидов, вызванные изменениями в продукции различных вазоактивных соединений, считаются одним из наиболее вероятных механизмов развития сосудистой дисфункции при атерогенезе [3, 4].

Известно, что нарушение углеводного обмена, а именно сахарный диабет (СД), способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза, за счет усугубления поражения сосудистой стенки [5, 6]. Сегодня доказано, что хроническая гипергликемия инициирует возникновение изменений структуры и функций мембран клеток не только с помощью гликозилирования различных белков, но и ряда неспецифических механизмов, таких как активация свободнорадикального окисления [6-8]. Механизм интенсификации свободнорадикального окисления высокими концентрациями глюкозы включает активацию липоксигеназного пути, а ингибирование активности мембраносвязанных ферментов происходит в результате нековалентного взаимодействия глюкозы с белками-ферментами [9].

Важную роль в развитии нарушений функции эндотелия сосудов при этом играют изменения со стороны липидтранспортной системы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Однако к настоящему времени остается неясной степень и характер нарушений со стороны липид-

транспортной системы в зависимости от типа сахарного диабета.

Цель исследования: изучение степени выраженности нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 64 пациента с клиническим диагнозом диффузный кардиосклероз, среди них: 26 человека с СД 1 типа, средний возраст $40,4 \pm 1,6$ лет (15 мужчин и 11 женщин) и 38 больных с СД 2 типа, средний возраст пациентов $55,7 \pm 8,5$ лет (18 мужчин и 20 женщин). Все пациенты находились на стационарном лечении в Одесском областном клиническом медицинском центре. Группу контроля составили 17 соматически здоровых человека в возрасте $41,4 \pm 2,1$ года (среди них 12 мужчин и 5 женщин).

У всех лиц, включенных в исследование, содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП) в плазме крови определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы Cormay Diana (Польша). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта, коэффициент атерогенности (КА) – по А.Н. Климову.

Жирнокислотный состав липидов крови оценивали по содержанию пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой, арахидоновой, б-линоленовой, эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот (метод газовой хроматографии по методике F. Mangoni (2004) на хромато-масс-спектрометре Agilent MS D 1100 (“Hewlett Packard”, США). Кровь для определения забирали из пальца.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программ «Excel». Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (различия считали достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Согласно данным наших исследований, изменения показателей липидтранспортной системы носили разнонаправленный характер (табл. 1). Так, липопротеиновый спектр сыворотки крови у больных атеросклерозом с СД как 1 типа, так и 2 типа характеризовался повышением концентрации ОХС, снижением уровня ХС ЛПВП и повышением индекса атерогенности относительно контрольной группы.

У пациентов с СД 2 типа наблюдались более выраженные отклонения показателей липидного обмена: повышение содержания ОХС и ТГ в сыворотке крови наряду со снижением концентрации ХС ЛПОНП. Следует отметить, что у больных с СД 1 типа в отличие от пациентов СД 2 типа отмечалось уменьшение концентрации ХС ЛПНП и повышение содержания ХС ЛПОНП.

Механизмы развития гиперхолестеринемии при сахарном диабете, на наш взгляд, связаны с нарушением гормональной регуляции. При этом инсулярная недостаточность проявляется не только в нарушении углеводного и жирового обмена, но и активацией контринсулярных гормонов. Гипертриглицеридемия у больных СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП,

которое превышало соответствующий показатель у здоровых доноров в 1,17 раза. При этом у пациентов, страдающих СД 2 типа, в сыворотке крови было обнаружено уменьшение концентрации ХС ЛПОНП в 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоне гипертриглицеридемии.

Повышение образования ЛПОНП в печени происходит благодаря увеличенному поступлению жирных кислот [9, 10], а также отсутствию ингибирующего влияния инсулина на продукцию и формирование ХС ЛПОНП [11]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что имеется возможность увеличения синтеза жирных кислот в печени *de novo* [12].

Известно, что при гиперлипидемии формирование атерогенных изменений в значительной степени обусловлено составом жирных кислот, входящих в молекулы липидов разных классов липопротеидов. Наши исследования показателей жирнокислотного профиля у больных исследуемых групп выявили изменения разнонаправленного характера (табл. 2).

В обеих группах по сравнению со здоровыми людьми в составе липидов плазмы крови наблюдалось повышение относительного содержания пальмитиновой кислоты в 1,4 раза при СД 1 типа и почти в 1,5 раза при СД 2 типа, а концентрации стеариновой кислоты уменьшалось – на 61,25 и 39,80 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) и у больных с СД 1 типа, и у пациентов с СД 2 типа возрастало относительно контрольных

Таблица 1. величин.

Показатели липидного обмена у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом, ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	АТ+СД 1 типа	АТ + СД 2 типа
ОХС, ммоль/л	5,01 ± 0,16	5,34 ± 0,12	6,51 ± 0,19* **
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,62 ± 0,02	0,93 ± 0,05*	1,05 ± 0,02*
ТГ, ммоль/л	1,29 ± 0,11	2,07 ± 0,13	2,78 ± 0,16* **
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,83 ± 0,18	0,77 ± 0,17	4,43 ± 0,21*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	2,53 ± 0,14	2,97 ± 0,03	1,96 ± 0,06**
КА, ед.	2,64 ± 0,25	4,70 ± 0,13*	5,37 ± 0,23*

Примечание: * – $p ? 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ** – $p ? 0,05$ – достоверность различий между группами.

Известно, что при недостатке инсулина усиливается липолиз ТГ жировой ткани, что приводит к повышению общего уровня НЖК в крови.

Повышение

концентрации ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) у пациентов с СД 2 типа происходило за счет увеличения удельного веса мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), уровень которых увеличивался в 1,5 раза относительно показателей здоровых лиц, а у больных с СД 1 – в 1,4 раза.

В группе больных с СД 2 типа в отличие от пациентов с СД 1 типа отмечалось увеличение б-линоленовой кислоты, синтез которой активировался в условиях дефицита полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Уровни арахидоновой, линолевой кислот, ЭПК и ДГК в обеих группах пациентов снижались относительно контроля, однако степень изменений была разной.

Нами было установлено повышение коэффициента НЖК/ПНЖК во всех группах обследованных относительно контрольных данных, что может свидетельствовать о напряжении функциональных систем организма. Возможным механизмом изменения жирнокислотного состава плазмы крови при СД является хронически высокая активность ПОЛ, субстратом для которого служат ПНЖК. Известно, что гиперинсулинемия, развивающаяся у больных СД, является дополнительным фактором, в результате действия которого резко активируются процессы ПОЛ, нарастает интенсивность процессов гликозилирования белков. С другой стороны, высокий уровень свободнорадикального окисления может быть следствием увеличения содержания НЖК в липидном бислое мембраны клеток эндотелия.

Снижение уровня ПНЖК может быть также следствием усиленного образования простагландинов и лейкотриенов в цикло- и липооксигеназных ферментных системах, а также свидетель-

Жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом, (M ± m)

Жирные кислоты, %	Контроль (n = 17)	АТ+СД 1 типа (n = 14)	АТ+СД 2 типа (n = 12)
Пальмитиновая	26,71 ± 3,25	38,74 ± 1,30*	39,68 ± 2,44*
Стеариновая	14,58 ± 3,33	5,65 ± 0,50*	6,32 ± 1,07*
Олеиновая	17,66 ± 3,20	25,11 ± 2,27*	27,14 ± 2,68*
Арахидоновая	9,03 ± 4,62	4,82 ± 0,95*	2,89 ± 1,17*
Линолевая	24,18 ± 5,10	21,48 ± 2,83	19,44 ± 3,54
α-линоленовая	0,88 ± 0,13	0,56 ± 0,51*	1,99 ± 0,63
Эйкозапентаеновая	4,25 ± 1,72	2,58 ± 0,64*	0,96 ± 0,16*
Докозагексаеновая	2,71 ± 0,54	1,06 ± 0,28*	1,58 ± 0,72*

Примечание: * – p < 0,05 – достоверность различий с контрольной группой.

ствовать о разбалансировке системы регуляции липидного гомеостаза, при котором страдают клеточные мембраны органов и тканей, что, в свою очередь, влияет на нарушение механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки, в первую очередь, эндотелия сосудов и обуславливает снижение антиоксидантной защиты.

Выводы

1. Установлено, что у больных диффузным кардиосклерозом с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа изменения липидтранспортной системы сводились к гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и дислипидемии. При этом гипертриглицеридемия у больных с СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП, а у пациентов с СД 2 типа – увеличением ХС ЛПНП.
2. Проведенные исследования позволили заключить, что изменения качественного и количественного содержания жирных кислот у пациентов с СД двух типов характеризуются нарушением их утилизации и сопровождаются увеличением содержания НЖК и снижением ПНЖК, что может являться патогенетическим механизмом не только атеросклеротического поражения сосудов, но и инсулинорезистентности.

Литература

1. Кратнов А.Е. Атеросклероз и ИБС: роль окислительного стресса / А. Е. Кратнов. – Ярославль, 2003. – 196 с.

2. Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
3. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гасанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54-60.
4. Rerian M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 351-360.
5. Александров А. А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек / А. А. Александров // Консилиум медиум. – 2010. – № 10. – С. 464-468.
6. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленская. – М.: Медицина, 2011. – 344 с.
7. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 255-262.
8. Никитин Ю. П. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза / Ю. П. Никитин, Ю. И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 61-70.
9. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / [В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков] ; под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
10. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R. Taskinen // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 46. – P. 733-749.
11. Панин Л. Е. Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы / Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева, Г. С. Русских // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 28-32.
12. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect

against palmitate-induced cell injury / J. M. Collins, M. J. Neville, M. D. Hoppa, K. N. Frayn // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6044-6052.

References

1. Kratnov A. E. Atherosclerosis and coronary heart disease: the role of oxidative stress / A. E. Kratnov. – Yaroslavl, 2003. – 196 p.
2. Alekperov E. Z. Current concepts of the role of inflammation in atherosclerosis / E. Z. Alekperov, R. N. Nadzhafov // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 6. – P. 88-91.
3. Significance of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of drug correction / N. S. Zagidullin, K. F. Valeyeva, H. Hasanov [et al.] // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 5. – P. 54-60.
4. Rerian M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 351-360.
5. Aleksandrov A. A. Diabetes mellitus: a disease “exploding” plaques / A. A. Alexandrov // *Consilium medium.* – 2010. – Vol. 10. – P. 464-468.
6. Dedov I. I. Diabetes Mellitus: retinopathy, nephropathy / I. I. Dedov, M. V. Shestakov, T. M. Milenkaya. – M.: Medicine, 2011. – 344 p.
7. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 255-262.
8. Nikitin Y. P. Hypersensitivity low-density lipoprotein to oxidation as a risk factor for atherosclerosis / Y. P. Nikitin, Y. I. Ragino / *Russian Journal of Cardiology.* – 2008. – Vol. 1. – P. 61-70.
9. Bratus B. V. Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects / [B. V. Bratus, T. V. Talaeva, V. A. Shumakov]; ed. V. N. Kovalenko. – K.: The fourth hvilya, 2009. – 416 p.
10. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R. Taskinen // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 46. – P. 733-749.
11. Panin L. E. Influence of plasma lipoproteins on insulin secretion of pancreatic islets of Langerhans / L. E. Panin, O. N. Poteryaeva, G. S. Ruskich // *Bulletin of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 28-32.

12. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury / J. M. Collins, M. J. Neville, M. D. Hoppa, K. N. Frayn // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6044-6052.

Резюме

**ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ
ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ**

Котюжинська С. Г.

Одеський національний медичний університет

Відомо, що порушення вуглеводного обміну, а саме цукровий діабет, сприяє більш ранньому виникненню і прогресуванню атеросклерозу, за рахунок посилення пошкодження судинної стінки. Важливу роль у розвитку порушень функції ендотелію судин при цьому відіграють зміни з боку ліпідтранспортної системи, особливо при поєднанні з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Метою цього дослідження було вивчення ступеня виразності порушень ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 1-го та 2-го типу. Обстежено 64 пацієнта з клінічним діагнозом дифузний кардіосклероз, серед них: 26 осіб з СД 1 типу та 38 хворих з ЦД 2 типу. Встановлено, що у хворих дифузним кардіосклерозом з цукровим діабетом 1 типу і 2 типу зміни ліпідтранспортної системи зводилися до гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та дисліпідемії. При цьому гіпертригліцеридемія у хворих з ЦД 1 типу зв'язана з підвищенням вмісту ХС ЛПДНЩ, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – зі збільшенням ХС ЛПНЩ. Показано, що зміни якісного та кількісного вмісту жирних кислот у пацієнтів з ЦД двох типів характеризуються порушенням їх утилізації і супроводжуються збільшенням вмісту НЖК і зниженням ПНЖК, що може бути патогенетичним механізмом не тільки атеросклеротичного ураження судин, а й інсулінорезистентності.

Ключові слова: ліпопротеїни, жирно-

кислотний спектр, цукровий діабет, ліпідтранспортна система.

Summary

PATHOLOGICAL CHANGES OF THE LIPID-TRANSPORT SYSTEM WITH DIABETES

Kotyuzhinskaya S. G.

Odessa National Medical University

It is known that impaired carbohydrate metabolism, namely diabetes, contributes to an earlier onset and progression of atherosclerosis, due to worsening of lesions of the vascular wall. An important role in the development of vascular endothelial dysfunction is played changes in lipid-transport system, especially in combination with insulin resistance and hyperinsulinemia. The aim was to study the degree of the lipid-transport system disorders in patients with atherosclerosis and diabetes mellitus (DM) 1 and type 2. We examined 64 patients with a clinical diagnosis of diffuse cardiosclerosis, among them 26 people with type 1 diabetes and 38 patients with type 2 diabetes. Found that in patients with diffuse cardiosclerosis type 1 diabetes and type 2 lipid-transport system changes manifested as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia. While hypertriglyceridemia in patients with type 1 diabetes is associated with increased levels of VLDL, and in patients with type 2 diabetes — an increase of LDL. It is shown that changes in the qualitative and quantitative content of fatty acids in patients with diabetes of any type are characterized by the violation of their utilization and are accompanied by an increase in the content of the NLC and the reduction of PUFA, which can be a pathogenesis mechanism not only atherosclerotic vascular lesions, but also insulin resistance.

Keywords: lipoproteins, fatty acid spectrum, diabetes, lipid-transport system.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*