

# Содержание оксида азота в плазме крови у больных сахарным диабетом типа 2 на фоне применения диквертина и танакана

М.И. Балаболкин, М.С. Никишова, Л.В. Недосугова, М.Ф. Белоярцева, А.К. Волковой

Кафедра эндокринологии (зав. – проф. М.И. Балаболкин)  
ФППО ММА им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

**О**ксид азота – молекула, которая образуется внутриклеточно при метаболизме L-аргинина; оксид азота содержит неспаренный электрон на внешней орбите [7], по этой причине NO считается свободным радикалом, он быстро взаимодействует с другими молекулами, образуя стабильные продукты.

Реакцию образования оксида азота из L-аргинина катализирует синтаза оксида азота. Изучено несколько форм NO-синтаз, отличающихся друг от друга локализацией и способом активации. Основные из них: нейрональная (тип 1), макрофагальная (индуцибельная), (иNO синтаза) (тип 2), и эндотелиальная (тип 3) (эNO синтаза). Нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы являются конститутивными, то есть катализируют постоянное образование оксида азота, нейрональная синтаза оксида азота действует в центральной и периферической нервной системе, синтезирует оксид азота для синаптической передачи нервных импульсов. эNO-синтаза вырабатывается в эндотелии сосудов, регулирует тонус гладкомышечных клеток сосудистой стенки [3, 7]. Среди генов, кодирующих NO-синтазы, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сосудистой патологии является именно ген NO-синтазы 3 [3]; NO, продуцируемый этой формой синтаз, является предметом наших исследований.

Нарушение продукции оксида азота наблюдается при различных сосудистых заболеваниях, в том числе и при сахарном диабете, ишемической болезни сердца, атеросклерозе. Снижение уровня свободного оксида азота приводит к недостаточной дилатации капилляров, вазоспазму и преобладанию эффекта вазоконстрикторных факторов [1, 2, 5]. Об участии оксида азота в развитии диабетической ретинопатии существуют противоречивые данные [1, 2, 4, 5]. Показано, что при усилении процессов перекисного окисления происходит образование значительного количества токсичных супероксидных и гидроксильных радикалов, которые реагируют с NO, образуя пероксинитрит, обладающий высокой активностью к повреждению клеточных структур.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния антиоксидантов – флавоноидов диквертина (3,3,4,5,7-пентагидроксифлавонона) и танакана (Egb 761) на содержание нитритов и нитратов плазмы крови (реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в организме) у больных СД типа 2 с препролиферативной ДР.

Нами обследовано 40 больных СД с удовлетвори-

тельной компенсацией углеводного обмена и уровнем HbA1c < 7,5% и длительностью болезни от 13 до 18 лет, с препролиферативной стадией ДР, которые были разделены на 2 группы, 1-я группа получала диквертин, 2-я танакан. Продолжительность терапии составила 3 мес. В качестве группы сравнения обследовано 10 человек с СД типа 2 с препролиферативной ДР и аналогичной продолжительностью СД и уровнем гликированного гемоглобина, находившихся на поддерживающем режиме сахароснижающей терапии в течение 3 мес. Контрольную группу составили 10 относительно здоровых добровольцев аналогичного пола и возраста.

Прямые количественные методы определения NO не всегда можно использовать в живых биосистемах. Поэтому одним из наиболее распространенных способов является определение продуктов метаболизма NO, нитратов и нитритов плазмы крови. Применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Shimadzu (Япония) в лаборатории ВКНЦ РАМН.

Танакан\* (фирма «Бофур Ипсен», Франция) назначали по 1 мл 3 раза в день перорально во время еды. Танакан представляет собой растительный экстракт, выделенный из *Ginkgo biloba*, в его состав входят флаваноидные гликозиды (24%) и терпеновые вещества (6%), обладающие широким фармакологическим действием.

Преобладающим компонентом диквертина (Россия) служит дигидрокверцетин (3,3,4,5,7-пентагидроксифлавонон) вещество флаваноидной природы. Диквертин назначали 3 раза в день по 40 мг. В пересчете на активное вещество пациенты получали одинаковые дозы флавоноидов.

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с помощью статистической программы «SPSS», используя параметрические (парный критерий Стьюдента) и непараметрические (Манна-Уитни, Вилкоксона) методы исследования. Для сравнения эффективности нескольких методов лечения использовали Q критерий Данна.

В группе пациентов, страдающих СД типа 2 с препролиферативной ДР, обнаружено снижение уровня нитритов и нитратов (см. таблицу) по сравнению с таковым в контрольной группе; разница составила 29,24% ( $p < 0,001$ ). На фоне применения Egb 761 уровень нитритов и нитратов повысился на 21,9 % ( $p < 0,003$ ), после приема диквертина наблюдалось повышение содержания нитритов и нитратов плазмы крови на 27,6% ( $p < 0,003$ ). Однако, несмотря на проводимую терапию антиоксидантами, уро-

Динамика уровня нитритов и нитратов плазмы крови у больных сахарным диабетом типа 2 с препролиферативной диабетической ретинопатией

| Показатель                            | Диквертин   |             | Танакан    |              | Группа сравнения |               | Контрольная группа |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------|--------------|------------------|---------------|--------------------|
|                                       | исходно     | через 3 мес | исходно    | через 3 мес  | исходно          | через 3 мес   |                    |
| Уровень нитритов и нитратов, мкмоль/л | 57,14±11,38 | 72,92±17,5* | 60,5±12,72 | 73,75±14,05* | 62,3± 9,5        | 65,3± 9,2***# | 85,5±9,97**        |

\* $p < 0,003$ , \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p > 0,05$ ,

# $p < 0,05$  критерий Данна (группа на танакане и группа сравнения, группа на диквертине и группа сравнения)

вень косвенных маркеров NO оставался на 13,75% ( $p < 0,05$ ) ниже такового в контрольной группе. В группе сравнения содержание косвенных маркеров оксида азота повысилось лишь на 4,6% ( $p > 0,05$ ). На основании критерия Q можно считать, что терапия флавоноидами способствует более выраженному повышению синтеза NO по сравнению с традиционной сахароснижающей терапией.

На основе данных литературы и результатов собственных исследований можно прийти к выводу, что NO играет чрезвычайно важную роль в патогенезе сосудистых осложнений, включая сосуды сетчатки [1, 2]. Особенно заметной является его роль в развитии ишемии сетчатки [2]. При прогрессировании заболевания происходит резкое снижение кровотока в сосудах сетчатки [5]. Однако на разных стадиях диабетической ретинопатии синтез NO может претерпевать определенные изменения; NO может играть как положительную, так и отрицательную роль, в зависимости от его количества и стадии процесса.

Уровень косвенных маркеров NO в группах пациентов с СД типа 2 статистически значимо ниже такового в контрольной группе здоровых добровольцев аналогичного пола и возраста. Длительное течение ДР, прогрессирование гипоксии и состояние хронической ишемии приводят к снижению синтеза свободного NO, который не реализует свои регулирующие функции на клетки эндотелия сосудов,

что приводит к выработке вазоконстрикторных факторов и вазоспазму [1, 2]. Антиоксиданты могут выступать как «ловушки» свободных радикалов и предотвращать таким образом разрушительное воздействие перекисного окисления липидов на свободный оксид азота [7].

Под воздействием антиоксидантных препаратов флавоноидной природы уровень нитритов и нитратов плазмы (косвенных маркеров свободного NO) статистически значимо повышается, что, по-видимому, можно объяснить их прямым антиоксидантным действием — удалением супероксид аниона и гидроксильного радикала (способных связывать NO с образованием токсичного пероксинитрита) [4, 6, 7].

## Выводы

1. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что уровень нитритов и нитратов у пациентов с препролиферативной ДР с длительным течением СД 2 типа ниже такового в контрольной группе.

2. На фоне применения биофлавоноидов повышается уровень нитритов и нитратов, косвенных маркеров оксида азота. Флавоноиды диквертин и танакан сравнимы по эффективности воздействия на уровень нитритов и нитратов.

## Литература

1. Архипова М. М., Нероев В. В., Баратова Л. А., Лысенко В. С. // Вестник офтальмологии. – 2000. – № 2. – С. 8-10.
2. Архипова М. М., Ванин А. Ф. // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 1 – С. 10-11.
3. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. // Биохимия.-1998.-Т.63, вып.7. – С. 1029 – 1040.
4. Denikola A. Et al. Biochemistry -1998. – Vol.95[7].- p. 3566-3571.
5. Donati G., Pournaras C., // Klin. Mohatsbl. Augenheilk. – 1998 – V.212 – p.324 – 335.
6. Espey M.G., Miranda K M. Et al.// Annals of the New York Academy of Sciences 2000. – 899. -209-221
7. Violi F. Et al. //Diabetes metabolism research and reviews.-1999.-15.- p.283-288.