

ВПЛИВ МІЛДРОНАТУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ЕРИТРОЦИТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Діабетична полінейропатія (ДПН) — одне із самих ранніх та найпоширеніших неврологічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Вона суттєво погіршує якість життя хворого, перебіг захворювання та збільшує ризик ампутацій у хворих на ЦД в 1,7 рази [1]. Велику роль в розвитку ДПН відіграють процеси пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ). Активність власної антиоксидантної системи організму при ЦД знижена. Потужним компонентом антиоксидантного захисту клітин є глутатіонова система, яка захищає організм людини від токсичної дії різноманітних пероксидів [2]. Актуальною залишається проблема лікування ДПН. Перспективним є вивчення механізмів дії мілдронату (МД) — 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату — структурного аналога природного метаболіту γ -бутиробетаїну [3] та вітчизняного препарату тіотриазоліну (ТТЗ) [4].

Мета дослідження — обґрунтувати використання МД та ТТЗ у комплексному лікуванні хворих на ДПН на основі вивчення показників глутатіонової системи еритроцитів.

Обстежено 86 хворих на ЦД II типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері, зокрема 36 жінок та 50 чоловіків віком від 35 до 65 років. ЦД середнього ступеня тяжкості спостерігався у 82 хворих, тяжкий — у 4 хворих, у т. ч. компенсований — у 14 хворих, субкомпенсований — у 72 пацієнтів. Пацієнти були розподілені на 3 групи: I гр. — хворі на ЦД терміном до 1 року (28 осіб); II гр. — хворі на ЦД терміном до 10 років (32 особи); III гр. — хворі на ЦД терміном понад 10 років (26 осіб).

Додатково хворі були розподілені на чотири підгрупи: I підгрупа — 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію (дієта № 9, манініл або інсулінотерапія, пентоксифілін, вітаміни B₆, B₁₂); II підгрупа — 22 хворих, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл 10 %-ного розчину внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів); III підгрупа — 20 хворих,

які на фоні базисного лікування отримували ТТЗ (2 мл 2,5 %-ного розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів); IV підгрупа — 24 пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл 10 %-ного розчину внутрішньовенно 1 раз на добу) та ТТЗ (2 мл 2,5 %-ного розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Біохімічні дослідження проводились в еритроцитах крові хворих і донорів, забір якої здійснювали вранці натще. Біохімічні показники у хворих визначали до лікування (на 1–2 добу госпіталізації) і після проведеного лікування (на 14 добу).

Із гепаринізованої крові одержували еритроцити загальноприйнятим методом. В еритроцитах після їх гемолізу дистильованою водою визначали вміст відновленого глутатіону [5], HS-груп [6], гемоглобін гемоглобінціанідним методом та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [7]. Одержані дані опрацьовані методами математичної статистики з визначенням середньої арифметичної величини (M), середньої похибки середньої арифметичної величини (m), а також критерію Ст'юдента.

Показники вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах крові хворих з ДПН наведені в табл. 1. У хворих з ДПН відмічалось зниження рівня відновленого глутатіону в I групі на 46,5 %, в II — на 56,4 %, в III — на 64,8 % порівняно з контрольною групою (p<0,001). На нашу думку це можна пояснити здатністю пероксидів ліпідів окислювати тіолову групу даного коферменту. Сульфгідрильні групи глутатіону вступають в реакцію з продуктами ПОЛ, захищаючи цим гемоглобін та інші біологічні структури еритроцита від пошкодження. Зменшення вмісту відновленого глутатіону може зумовлюватись посиленням його використання у відновних процесах, спрямованих на підтримання високого ступеня відновленості металів та білків та змінами активності ферментів його обміну.

Таблиця 1

Вміст відновленого глутатіону в еритроцитах крові хворих з діабетичною полінейропатією (мкмоль/мл)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
I (до 1 року)	1,08 ± 0,15 (p<0,001)	1,12 ± 0,05 (p ₁ >0,05)	1,86 ± 0,04 (p ₁ <0,001) (p ₂ <0,001)	1,83 ± 0,03 (p ₁ <0,001) (p ₂ <0,001)	2,01 ± 0,03 (p ₁ <0,001) (p ₂ <0,001)
II (до 10 років)	0,88 ± 0,06 (p<0,001)	0,94 ± 0,07 (p ₁ >0,05)	1,45 ± 0,07 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01)	1,76 ± 0,06 (p ₁ <0,001) (p ₂ <0,001)	1,80 ± 0,06 (p ₁ <0,001) (p ₂ <0,001)
III (понад 10 років)	0,71 ± 0,07 (p<0,001)	0,76 ± 0,06 (p ₁ >0,05)	1,02 ± 0,08 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,05)	1,12 ± 0,07 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01)	1,38 ± 0,07 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01)
Контрольна група	2,02 ± 0,08				

Примітка: p — вірогідність порівняно з контрольною групою

p₁ — вірогідність порівняно з хворими до лікування

p₂ — вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

Після базисного лікування відмічалась тенденція до збільшення рівня відновленого глутатіону в еритроцитах крові в усіх трьох групах ($p > 0,05$). У пацієнтів, яким на фоні базисного лікування призначався МД, вміст відновленого глутатіону вірогідно збільшився на 71,9 % в I групі, на 64,4 % — в II групі та на 43,8 % — в III групі. У хворих, які крім базисного лікування приймали ТТЗ, рівень відновленого глутатіону збільшився на 69,9 % в I групі, в 2 рази — в II групі та на 58,3 % — в III групі ($p < 0,01$). У пацієнтів I групи, які одночасно отримували МД та ТТЗ, вміст відновленого глутатіону збільшився на 85,6 % та практично досяг нормального рівня, в II групі — більше ніж в 2 рази, в III групі — на 93,8 % ($p < 0,01$).

В еритроцитах крові хворих з ДПН визначали вміст HS-груп, які входять до складу багатьох біологічних сполук: білків, пептидів, відновленого глутатіону, цистеїну, ліпоевої кислоти, гомоцистеїну тощо. Важливим компонентом сполук, що містять вільні HS-групи, є відновлений глутатіон. Показники вмісту HS-груп в еритроцитах крові хворих з ДПН до та після проведеного лікування наведені в табл. 2. У хворих з ДПН відмічалось зниження вмісту HS-груп еритроцитів крові в I групі на 29,7 %, в II — на 37,8 %, в III — на 52,8 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Після базисного лікування відмічалась тенденція до

збільшення вмісту HS-груп еритроцитів крові в усіх трьох групах ($p > 0,05$).

У пацієнтів, яким додатково призначався МД, вміст HS-груп еритроцитів крові збільшився на 37,9 % в I групі, на 51,6 % — в II групі та на 90,2 % — в III групі ($p < 0,01$). У хворих, які приймали ТТЗ, вміст HS-груп еритроцитів крові збільшився на 38,5 % в I групі, на 54,0 % — в II групі та майже 2 рази — в III групі ($p < 0,01$). У пацієнтів, які на фоні базисного лікування приймали ТТЗ та МД, вміст HS-груп еритроцитів крові збільшився на 41,2 % в I групі та практично досяг нормального рівня, на 54,7 % в II групі та в 2 рази в III групі ($p < 0,01$). Підвищення вмісту HS-груп еритроцитів крові після призначення ТТЗ та МД, можливо, можна пояснити за рахунок як підсиленого синтезу білків, які містять HS-групи, так і за рахунок відновленого глутатіону.

Як відомо, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6-ФДГ) є основним постачальником відновлених еквівалентів НАДФН₂. Останній за рахунок глутатіонредуктази приймає участь в утворенні відновленого глутатіону із його окисленої форми. Показники активності Г-6-ФДГ у хворих з ДПН до та після призначеного лікування наведені в табл. 3.

У хворих з ДПН відмічалось зниження активності Г-6-ФДГ на 25,0 % в I групі, на 34,2 % — в II групі та

Таблиця 2

Вміст HS-груп в еритроцитах крові хворих з діабетичною полінейропатією до та після лікування (мкмоль HS/1 мл еритроцитарної маси)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
I (до 1 року)	1,82 ± 0,07 ($p_2 < 0,01$)	1,89 ± 0,05 ($p_2 > 0,05$)	2,51 ± 0,06 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,52 ± 0,04 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,57 ± 0,05 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)
II (до 10 років)	1,61 ± 0,05 ($p_2 < 0,01$)	1,68 ± 0,04 ($p_2 > 0,05$)	2,44 ± 0,08 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,48 ± 0,07 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,49 ± 0,09 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)
III (понад 10 років)	1,22 ± 0,04 ($p_2 < 0,01$)	1,29 ± 0,06 ($p_2 > 0,05$)	2,32 ± 0,12 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,41 ± 0,09 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)	2,44 ± 0,11 ($p_1 < 0,01$) ($p_1 < 0,01$)
Контрольна група	2,59 ± 0,08				

Примітка: p — вірогідність порівняно з контрольною групою

p_1 — вірогідність порівняно з хворими до лікування

p_2 — вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

Таблиця 3

Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах крові хворих з діабетичною полінейропатією до та після проведеного лікування (в мкмоль/хв·г Hb)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
I (до 1 року)	3,15 ± 0,12 ($p < 0,01$)	3,21 ± 0,18 ($p_1 > 0,05$)	4,03 ± 0,21 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)	4,09 ± 0,13 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)	4,11 ± 0,25 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)
II (до 10 років)	2,76 ± 0,23 ($p < 0,01$)	2,88 ± 0,11 ($p_1 > 0,05$)	4,04 ± 0,24 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)	4,08 ± 0,15 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)	4,09 ± 0,22 ($p_1 < 0,01$) ($p_2 < 0,01$)
III (понад 10 років)	2,35 ± 0,16 ($p < 0,01$)	2,4 ± 0,12 ($p_1 > 0,05$)	3,94 ± 0,45 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	3,98 ± 0,28 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	3,99 ± 0,44 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)
Контрольна група	4,21 ± 0,11				

Примітка: p — вірогідність порівняно з контрольною групою

p_1 — вірогідність порівняно з хворими до лікування

p_2 — вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

на 44,0 % — в III групі порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Після базисного лікування відмічалась тенденція до збільшення активності Г-6-ФДГ в усіх трьох групах ($p > 0,05$). У пацієнтів, яким призначався МД, відмічалось вірогідне підвищення активності Г-6-ФДГ на 27,9 % в I групі, на 46,4 % — в II групі та на 67,7 % — в III групі. У хворих, які на фоні базисного лікування приймали ТТЗ, активність Г-6-ФДГ зросла на 29,8 % в I групі, на 47,8 % — в II групі та на 69,4 % — в III групі ($p < 0,01$). У пацієнтів, які на фоні базисного лікування приймали МД та ТТЗ, активність Г-6-ФДГ вірогідно зросла на 30,5 % в I групі, на 48,2 % — в II групі та на 69,8 % — в III групі.

У цілому, узагальнення отриманих даних дає можливість зробити наступні висновки.

1. У хворих на діабетичну полінейропатію відмічається вірогідне зниження вмісту відновленого глутатіону, HS-груп в еритроцитах крові та активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

2. Під впливом базисного лікування вміст відновленого глутатіону, HS-груп та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах крові не зазнавали вірогідних змін. Після додаткового призначення мілдронату або тіотриазоліну відмічалось вірогідне збільшення вмісту відновленого глутатіону, HS-груп та підвищення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Найкращий результат спостерігався при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну.

Привертає увагу необхідність подальшого вивчення впливу МД та ТТЗ на показники окислювальної модифікації білків плазми крові для лікування та профілактики діабетичних полінейропатій.

Список літератури

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М. Диабетическая невропатия // Журнал неврол. и психиатрии. — 2000. — Т. 10, № 3. — С. 57–64.
2. Мецишвен І. Ф. Глутатионова система організму за умов норми та патології: Актова промова. — Чернівці: Мед-академія, 1999. — 26 с.
3. Волков В. И., Запровальная О. Е., Ченчик Т. А. Применение милдроната при ишемической болезни сердца // Вісник фармації. — 2001. — Т. 27, № 3. — С. 129.

4. Васильєва Н. В., Мецишвен І. Ф., Мудрик З. А. Мембраностабілізуюча та антиоксидантна дія тіотриазоліну // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 1998. — № 2-3. — С. 38–41.

5. Мецишвен І. Ф., Петрова І. В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журнал. — 1983. — Т. 55, № 5. — С. 571–573.

6. Мецишвен І. Ф., Григор'єва Н. П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 190–192.

7. Мецишвен І. Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.04. — Черновцы, 1991. — 248 с.

Надійшла до редакції 14.05.2003 р.

Влияние милдроната и тиотриазолина на показатели глутатионовой системы эритроцитов в комплексном лечении диабетической полинейропатии

И. И. Белоус

Буковинская государственная медицинская академия
Черновцы

На основе обследования 86 больных диабетической полинейропатией установлено, что включение милдроната или тиотриазолина в комплексную терапию, сопровождавшееся достоверным возрастанием содержания восстановленного глутатиона, HS-групп и увеличением активности глюкозо-6-фосфатдегідрогеназы. Наиболее выраженным эффектом был при одновременном назначении милдроната и тиотриазолина.

The influence of mildronat and tiotriazolin on the glutathione system of erythrocytes in multimodality treatment of diabetic polyneuropathy

I. I. Bilous

Bukovinian State medical Academy
Chernivtsi

The influence of mildronat and tiotriazolin on the indices of the glutathione system of erythrocytes has been studied in a course of multimodality treatment of this pathology. The most positive influence has been detected in case of a simultaneous use of mildronat and tiotriazolin in comparison with the basic treatment.