



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14

Сахарный диабет – заболевание, которое ассоциируется с различными осложнениями, прежде всего микрососудистыми. Поэтому одна из важных задач диабетологии – своевременное выявление факторов риска их развития и профилактика. К информативным методам оценки нарушения функции микроциркуляторно-тканевой системы, включая микроциркуляцию кровотока и окислительный метаболизм, следует отнести лазерную доплеровскую флоуметрию в сочетании с лазерной флуоресцентной спектроскопией. Преимуществом такого подхода является не только высокая информативность, но и безопасность, возможность динамического наблюдения, объективность и получение данных о тканевом метаболизме (окисленном флавинадениндинуклеотиде и восстановленном никотинамидадениндинуклеотиде). В статье приводятся результаты исследования состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Десять из них находились на терапии метформинем в дозе 1000 мг два раза в день (утром и вечером), шесть – метформинем и препаратом Субетта. Установлено, что добавление препарата Субетта к метформину способствовало значительному улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная флуоресцентная спектроскопия, сахарный диабет, восстановленный никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, инсулинорезистентность, Субетта

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассоциации, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией Объеди-

ненных Наций резолюции о сахарном диабете [1], а в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности в отношении СД, осложнения которого являются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти [3, 4]. В 2017 г. численность больных СД превысила 425 млн. Согласно прогнозам IDF, к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек [5]. В Российской Федерации, так же как во всем мире, отмечается возрастание заболеваемости СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2018 г. на диспансерном учете находилось 4 584 575 человек (3,1% населения). Из них 4 238 503 (92%) – с СД 2 типа, 256 202 (6%) – с СД 1 типа и 89 870 (2%) – с другими типами СД, в том числе 8006 с гестационным. Однако эти данные не отражают реального количества пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа.



Реальное количество больных в России – не менее 9 млн (около 6% населения). В долгосрочной перспективе это может представлять чрезвычайную проблему. Поскольку у значительной части пациентов СД остается недиагностированным, они не получают лечения и высок риск развития сосудистых осложнений [6–11].

Инсулинорезистентность и ее роль в развитии эндотелиальной дисфункции

Изменения на любом из этапов внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина могут стать причиной инсулинорезистентности на молекулярном уровне. Инсулинорезистентность – нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, метаболизма углеводов, жиров и белков, а также синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [12]. В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α , незерифицированных жирных кислот, малоподвижным образом жизни, высококалорийной диетой, возрастом, курением, избыточным весом/ожирением и др. [13]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечнополоса-

тых мышц могут быть дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией глюкозного транспортера 4 [14].

Инсулинорезистентность признана одной из главных причин развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [8, 12, 15].

Микро- и макроциркуляторные нарушения, которые зачастую формируются незаметно, значительно снижают качество жизни больных и могут стать причиной преждевременной смерти.

Микроциркуляция изменяется задолго до клинических проявлений сахарного диабета. Именно она играет центральную роль в формировании синдрома диабетической стопы – одного из поздних осложнений СД [15–19].

В этой связи представляется неоспоримым потенциал комбинированной, одновременной оценки перфузии крови в системе микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и окислительного метаболизма с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Окислительный метаболизм определяется по таким биомаркерам-коферментам, как окисленный флавинадениндинуклеотид (ФАД) и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН). Сочетание указанных методов диагностики позволяет установить риск развития нарушений со стороны микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма [20].

Система микроциркуляции

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях. Необходимо отметить, что нарушение микроциркуляции может быть не только вторичным, но и первичным, то есть обуславливать развитие ряда заболеваний и определять их исход. С теми или иными нарушениями отдельных звеньев микроциркуляции связано развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, эндотоксемии и сепсиса, диабетической нефропатии, венозной недостаточности, диабетической ангиопатии нижних конечностей [21].

Мониторирование микроциркуляторной функции в клинике ограничено как из-за небольшого числа безопасных методов, так и из-за сложности интерпретации данных [21].

В отличие от других методов ЛДФ является безопасным способом оценки микроциркуляторной функции нижних конечностей, поскольку параметры кровотока определяются неинвазивно. С помощью ЛДФ можно исследовать такие звенья гемомикроциркуляторного русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венулярные анастомозы [22–24].

В таблице 1 приведены контрольные значения диагностических величин состояния микроциркуляции, исследованной на подошвенной области большого пальца ноги здоровых лиц с помощью ЛДФ.

Таблица 1. Контрольные значения диагностических величин при применении ЛДФ

Возраст обследуемых	Показатель											
	перфузия			вариабельность		регуляция						
	М	Мнутр.	Мшунт.	σ	Кв	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас	Т, °С	
От 18 до 50 лет	10,6 ± 15,8	2,8 ± 3,4	9,1 ± 11,1	0,92 ± 1,38	5,8 ± 13,0	0,28 ± 0,42	0,30 ± 0,46	0,30 ± 0,46	0,24 ± 0,36	0,68 ± 1,00	31 ± 33	
51 год и старше	10,2 ± 15,4	1,9 ± 2,3	9,6 ± 11,7	1,0 ± 1,5	6,4 ± 15,0	0,22 ± 0,34	0,36 ± 0,48	0,21 ± 0,31	0,24 ± 0,36	0,72 ± 1,10	31 ± 33	

Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, Мнутр. – среднее значение нутритивного кровотока, Мшунт. – среднее значение шунтового кровотока, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Кв – коэффициент вариации колебаний кровотока, Аэ – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ан – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ам – амплитуды колебаний кровотока, обусловленных миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, Ад – амплитуды дыхательных колебаний кровотока, Ас – амплитуды сердечных колебаний кровотока.



Примеры исследования микроциркуляции представлены на рис. 1–3.

Окислительный метаболизм

Митохондриальный стресс (нарушение окислительного метаболизма) – основной медиатор нейродегенерации при СД. Высокий уровень глюкозы

в тканях обуславливает накопление в митохондриях НАДН. Увеличение доступности электронов и/или насыщенности митохондрий электронами может вызвать парциальное восстановление кислорода до супероксид-анион-радикала в начальной части электронной транспортной цепи. Последу-

ющий подъем активных форм кислорода вызывает дегенеративные изменения тканей. Возрастание $[Ca^{2+}]_m$ в клетках также может увеличить продукцию НАДН энзимами цикла Кребса – пируватдегидрогеназой, изоцитратдегидрогеназой, α -кетоглутаратдегидрогеназой.

Дисбаланс редокс-системы (нарушение соотношения НАДН и НАД), окислительный стресс (образование свободных радикалов) и митохондриальный стресс участвуют в повреждении тканей при СД. Вазодилатация и усиление кровотока – ранние сосудистые реакции на острую гипергликемию и тканевую гипоксию [25, 26].

Регистрировать увеличение концентрации указанных выше кофакторов позволяет лазерная флуоресцентная спектроскопия [27].

В таблице 2 приведены контрольные показатели окислительного метаболизма (ПОМ) и резервов метаболизма (РМ).

Показатель окислительного метаболизма рассчитывается по формуле: $ПОМ = M_{\text{внутр.}} : (A_{\text{НАДН}} + A_{\text{ФАД}})$. Резерв окислительного метаболизма определяется при проведении температурной пробы. Резервы окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35 °С (РМ⁽⁺⁾) и охлаждении до 10 °С (РМ⁽⁻⁾) определяются по следующим формулам:

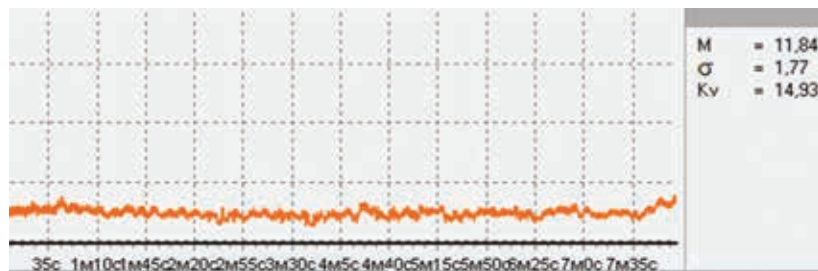
$$РМ^{(+)} = (1 - (ПОМ(35) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%;$$

$$РМ^{(-)} = (1 - (ПОМ(10) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%,$$

где ПОМ_{исх.} – показатель окислительного метаболизма в исходном состоянии области исследования;

ПОМ(35) – показатель окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35 °С;

ПОМ(10) – показатель окислительного метаболизма при охлаждении области исследования до 10 °С.



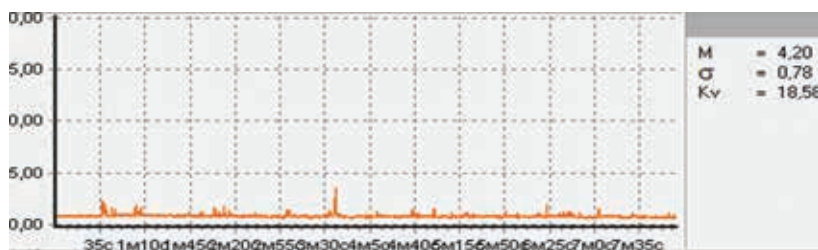
Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 1. Нормальная микроциркуляция



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 2. Повышенная микроциркуляция



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 3. Сниженная микроциркуляция

Таблица 2. Контрольные показатели окислительного метаболизма и резервов метаболизма

Возраст обследуемых	ПОМ, отн. ед.	РМ ⁽⁺⁾ , %	РМ ⁽⁻⁾ , %
От 18 до 50 лет	5,0–8,0	20–90	-25– -90
51 год и старше	8,0–12,0	25–90	-25– -90



Пример динамики амплитуд флуоресценции коферментов приведен на рис. 4 и 5.

Амплитуда коферментов рассчитывается по формулам:

$$A_{\text{НАДН}} = Af_{\text{НАДН}} : Ai385;$$

$$A_{\text{ФАД}} = Af_{\text{ФАД}} : Ai450,$$

где Af – максимум в линии флуоресценции;

Ai – максимум в линии обратного рассеяния.

По оси ОХ отражается длина волны в нанометрах, по оси ОУ – амплитуда флуоресценции в условных единицах, первый подъем – максимум в линии обратного рассеяния (Ai), то есть обратное рассеянное кожей излучение на длине волны генерации лазера, второй подъем – максимум в линии флуоресценции (Af).

Способы коррекции инсулинорезистентности

Во всех разработанных алгоритмах лечения в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендован метформин. Однако эта мера лишь частично решает проблему, поскольку влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину незначительно. Тиазолидиндионы благодаря уникальному механизму действия превосходят в этом метформин. Снижая нагрузку на β -клетки, они способствуют длительному сохранению их способности секретировать инсулин. Однако публикация S.E. Nissen и соавт. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes» («Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин») (2007 г.), представляющая собой метаанализ данных 42 рандомизированных клинических исследований, всколыхнула медицинское сообщество [28]. Приведенные в ней результаты стали основанием для Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США ввести новые беспрецедентные требования к доказательной базе в отношении безопасности гипоглике-

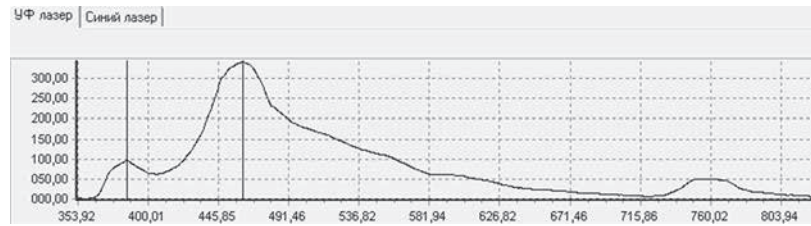


Рис. 4. Амплитуды флуоресценции НАДН

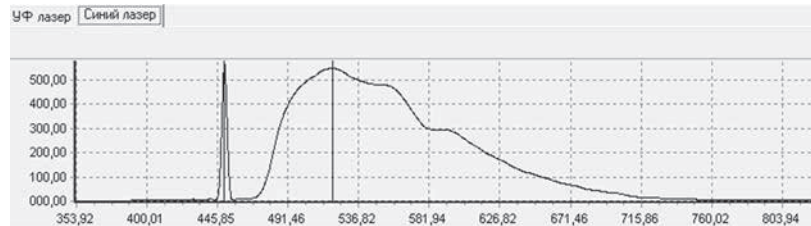


Рис. 5. Амплитуда флуоресценции ФАД

мических препаратов. В сентябре 2010 г. Европейское медицинское агентство рекомендовало приостановить продажу росиглитазона в Европе. До истории с росиглитазоном в 2000 г. был отозван еще один представитель данной группы препаратов – троглитазон – из-за высокой гепатотоксичности. Это стало поводом для проявления осторожности и в отношении пиоглитазона [12]. В связи с вышесказанным существует потребность в препаратах, влияющих на инсулинорезистентность.

В 2010 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат Субетта (ООО «Научно-производственная фирма „Материя Медика Холдинг“»). Субетта – комплексный препарат, созданный на основе технологически обработанных антител в сверхвысоких разведениях к β -субъединице рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS). В отличие от высоких концентраций антител, связывающихся с антигенами и блокирующих их, уникальная технология высокого разведения позволяет получить антитела, которые не блокируют молекулы мишени, а через конформационные изменения регулируют их функцию и биологические эффекты [29, 30]. Изменяя конформацию β -субъединицы инсулинового рецептора, препарат активирует

его: повышает соотношение активированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора к общим формам [30] и продукцию адипонектина адипоцитами [31], стимулирует индуцированный инсулином захват глюкозы клетками мышечной ткани [32]. Одновременно препарат модулирует активность eNOS, оказывая терапевтическое воздействие на эндотелиальную дисфункцию [33]. Последняя также ассоциируется с инсулинорезистентностью. Эндотелиальная дисфункция способствует прогрессированию СД 2 типа и его сосудистых осложнений [33].

Цель исследования

Изучить динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма (по динамике коферментов ФАД и НАДН) с помощью лазерной доплеровской флуометрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне приема только метформина и в комбинации с препаратом Субетта.

Материал и методы

Обследовано 16 пациентов с СД 2 типа (11 женщин и пять мужчин) в возрасте 49–70 лет с уровнем гликированного гемоглобина 6,5–7,5%. Помимо общепринятых методов исследования, таких как оценка общего статуса, биохимического



и клинического анализа крови, гликированного гемоглобина, глюкозы крови в течение суток, ультразвукового исследования, реовазографии, с помощью ЛДФ и ЛФС изучались микроциркуляция (М) и тканевый метаболизм соответственно.

Для сочетанного применения ЛДФ и ЛФС использовали аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2017/5844 от 08.06.2017). Проводились тепловая (местное нагревание до 35 °С) и холодовая (местное охлаждение до 10 °С) пробы, позволяющие выявить резервные возможности тканевого метаболизма и, следовательно, раннее нарушение микроциркуляции. Контрольные значения диагностических величин при применении ЛДФ представлены в табл. 1.

Показатели окислительного метаболизма и резервов метаболизма (РМ⁽⁺⁾ и РМ⁽⁻⁾), соответствующие норме, представлены в табл. 2. Исследование проводилось на подошвенной части большо-

го пальца стопы. Данная область предварительно обрабатывалась спиртовым раствором. Исследование предполагало несколько этапов:

- 1) регистрация исходной температуры исследуемой области на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ» в окне программы. Регистрация записи кровотока и лимфотока, амплитуды флуоресценции НАДН в течение четырех минут (ультрафиолетный спектр) и амплитуды флуоресценции ФАД также в течение четырех минут (синий спектр), общая длительность исследования – восемь минут;
- 2) охлаждение области исследования до 10 °С. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»;
- 3) регистрация записи кровотока и лимфотока при 10 °С, спектров флуоресценции НАДН в течение 30 секунд (ультрафиолетный спектр) и ФАД в течение 30 секунд (синий спектр). Длительность исследования – одна минута;

4) нагрев области исследования до 35 °С. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»;

5) регистрация кровотока и лимфотока при 35 °С, спектров флуоресценции НАДН в течение двух минут (ультрафиолетный спектр) и ФАД в течение двух минут (синий спектр). Общая длительность исследования – четыре минуты.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту, уровню гликированного гемоглобина.

Первую, контрольную, группу составили десять больных (семь женщин и трое мужчин). Они принимали метформин в дозе 2000 мг/сут (утром и вечером).

Вторая группа включала шесть пациентов (четыре женщины и двое мужчин). В дополнение к метформину в той же суточной дозе они принимали препарат Субетта. Препарат Субетта назначался два раза в день (по две таблетки для рассасывания).

Критерии включения в исследование:

- СД 2 типа;
- уровень гликированного гемоглобина от 6,5 до 7,5%.

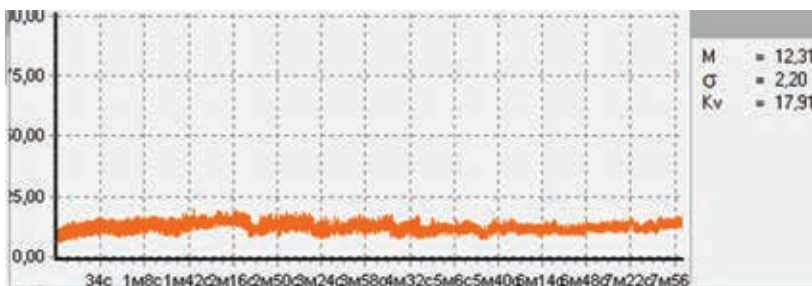
Критерии невключения:

- наличие нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей;
- грибковое поражение;
- тяжелые соматические заболевания;
- онкология;
- беременность;
- прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина.

Оценка микроциркуляции и тканевого метаболизма проводилась в начале исследования и через три месяца. Определяли микроциркуляцию в перфузных единицах, ПОМ в относительных единицах.

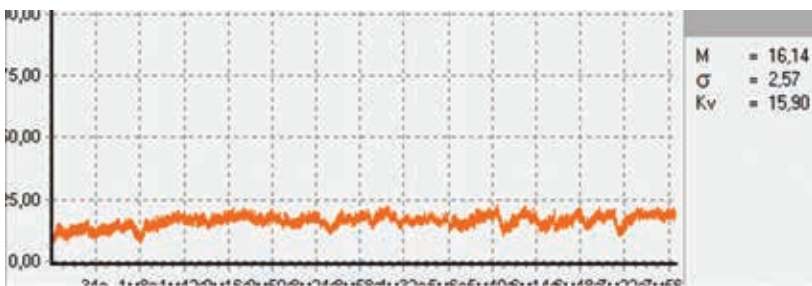
Результаты

За время наблюдения общее состояние больных удовлетворительное, изменений со стороны клинических показателей крови и биохимических показателей состояния печени не отмечено, снижение гликированного гемоглобина



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 6. Показатель микроциркуляции до добавления препарата Субетта



Примечание. М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения М, Kv – коэффициент вариации колебаний кровотока.

Рис. 7. Показатель микроциркуляции после добавления препарата Субетта



на 0,4–0,7%, триглицеридов с 5,6 до 3,2 мкмоль/л.

В первой группе значимых изменений М, ПОМ и снижения РМ⁽⁺⁾ выявлено не было, что свидетельствовало об отсутствии улучшения активности метаболизма.

Во второй группе у четырех пациентов из шести повысились М, ПОМ и снизился РМ⁽⁺⁾, что соответствовало улучшению активности метаболизма.

Пациент 1. М исходно – 17,64, через 12 месяцев – 22,20, ПОМ – 2,29 и 6,14, РМ⁽⁻⁾ – -85,60 и -32,91, РМ⁽⁺⁾ – 122,0 и 7,8 соответственно.

Пациент 2. М исходно 7,09, через 12 месяцев – 22,10, ПОМ – 0,30 и 3,07, РМ⁽⁻⁾ – -53,22 и -40,80, РМ⁽⁺⁾ – 580 и 17 соответственно.

Пациент 3. М исходно – 12,31, после терапии Субеттой – 16,10, ПОМ – 0,37 и 1,69, РМ⁽⁻⁾ – -5,15 и -46,81, РМ⁽⁺⁾ – 213 и 130 соответственно.

Пациент 4. М до терапии препаратом Субетта – 7,00, после лечения – 14,00, ПОМ – 0,47 и 2,47, РМ⁽⁻⁾ – -45,20 и -77,43, РМ⁽⁺⁾ – 387 и 141 соответственно.

В качестве примера приведем более полные данные пациента 3. У больного до терапии практически отсутствовала реакция на холодную пробу – низкое значение РМ⁽⁻⁾ – -5,15. После терапии препаратом Субетта отмечался значительный прирост РМ⁽⁻⁾ – -46,81, что свидетельствовало об улучшении микроциркуляторно-тканевых систем. Улучшились также показатели М – с 12,31 до 16,10 (рис. 6 и 7), ПОМ – с 0,37 до 1,69, РМ⁽⁺⁾ – снижение с 213 до 130.

Зафиксирована положительная динамика уровня триглицеридов – снижение с 5,6 до 3,2 мкмоль/л, гликированного гемоглобина – уменьшение на 0,4%.

За время исследования каких-либо побочных явлений у больных, получавших препарат Субетта, не отмечено.

Вывод

Комплексное использование ЛДФ и ЛФС позволяет неинвазивно, безопасно определять состояние микроциркуляторного русла

и окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом. Речь, в частности, идет об оценке динамики коферментов энергетического метаболизма и микроциркуляции при проведении функциональных проб (холодовой и тепловой). Проведение функциональной холодной и тепловой проб помогает установить резервные возможности энергетического метаболизма.

Терапия метформином в сочетании с препаратом Субетта в течение трех месяцев способствовала улучшению состояния микроциркуляторно-тканевой системы. Показатели М и ПОМ увеличились, РМ⁽⁺⁾ снизились.

Назначение комбинации метформина и препарата Субетта привело к более выраженным гипогликемическим эффектам. Так, уровень гликированного гемоглобина в среднем снизился на 0,4%.

Длительное применение указанных препаратов не сопровождалось развитием таких побочных эффектов, как гипогликемия, ацидоз, повышение массы тела. ☼

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed., 2015.
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
3. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 5–23.
8. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
9. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
10. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
11. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
12. Мкртумян А.М., Егшатаян Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 12–17.
13. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South. Med. J. 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.
14. Cree-Creen M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.
15. Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X. et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1711–1717.



16. Zimny S., Dessel F., Ehren M. et al. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 10. P. 1810–1814.
17. Cobb J., Claremont D. Noninvasive measurement techniques for monitoring of microvascular function in the diabetic foot // Int. J. Low. Extrem. Wounds. 2002. Vol. 1. № 3. P. 161–169.
18. Zhang P., Lu J., Jing Y. et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis // Ann. Med. 2017. Vol. 49. № 2. P. 106–116.
19. Lim J.Z., Ng N.S., Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers // J. R. Soc. Med. 2017. Vol. 110. № 3. P. 104–109.
20. Dremim V.V., Zhrebtsov E.A., Sidorov V.V. et al. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus // J. Biomed. Opt. 2017. Vol. 22. № 8. P. 1–10.
21. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т. 7. № 1 (25). С. 5–19.
22. Klonizakis M., Manning G., Lingam K. et al. Effects of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2015. Vol. 61. № 3. P. 439–444.
23. Kabbani M., Rotter R., Busche M. et al. Impact of diabetes and peripheral arterial occlusive disease on the functional microcirculation at the plantar foot // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2013. Vol. 1. № 7. P. e48.
24. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies // Biomark. Med. 2010. Vol. 4. № 2. P. 241–263.
25. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 353–377.
26. Подкольный Н.Л., Твердохлеб Н.Н., Подкольная О.А. Математическая модель циркадного осциллятора млекопитающих: взаимодействие с системой NAD⁺/SIRT1 и возрастные изменения экспрессии генов циркадного осциллятора // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 6. С. 848–856.
27. Luo X., Li R., Yan L.J. Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in β cell function and dysfunction // J. Diabetes Res. 2015. Vol. 2015. ID 512618.
28. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.
29. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis // Symmetry. 2018. Vol. 10. № 4. ID 103 // www.mdpi.com/2073-8994/10/4/103.
30. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor B-subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. ID e169.
31. Горбунов Е.А. Изучение антидиабетической активности и механизмов действия комбинированного препарата, содержащего антитела к бета-субъединице рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной синтазе оксида азота в релиз-активной форме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2016.
32. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 4. С. 454–456.
33. Белоус А.С. Исследование эндотелиопротективных свойств препарата «Импаса»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Курск, 2008.

Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy Use to Assess the Condition of the Microcirculatory Bed and Tissue Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on the Background of Subetta Therapy

M.V. Shinkin¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

Diabetes mellitus is a disease that is associated with various complications, primarily microvascular. Therefore, one of the important tasks of diabetology is the timely identification of risk factors for their development and prevention. Laser Doppler flowmetry in combination with laser fluorescence spectroscopy should be considered as informative methods for evaluating the function of the microcirculatory tissue system, including blood flow microcirculation and oxidative metabolism. The advantage of this approach is not only the high information content, but as well safety and the possibility of dynamic observation, objectivity and obtaining data on tissue metabolism (oxidized flavin adenine dinucleotide and restored nicotinamide adenine dinucleotide). The article presents the results of the study of the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in 16 patients with type 2 diabetes. Ten of them were treated with Metformin at a dose of 1000 mg twice a day (morning and evening), six with Metformin and Subetta. It was found that the use of Metformin and Subetta contributed to significant improvement in microcirculation and tissue metabolism.

Key words: laser Doppler flowmetry, laser fluorescent spectroscopy, diabetes, restored nicotinamide adenine dinucleotide, flavin adenine dinucleotide, insulin resistance, Subetta

18–19
сентября '20

V научно–практическая конференция
с международным участием



Инновации в диагностике
и лечении сердечно–сосудистых
заболеваний

#CARDIO*

Реклама



Парк Инн от Рэдиссон Пулковская
Площадь Победы д. 1, Санкт-Петербург