

Потеряева О.Н.<sup>1</sup>, Русских Г.С.<sup>1</sup>, Зубова А.В.<sup>1</sup>, Геворгян М.М.<sup>2</sup>

## ПРОИНСУЛИН – ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биохимии», 630117, Новосибирск;

<sup>2</sup>ЖДО ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», 630117, Новосибирск, Россия

*Проинсулин – один из показателей, который отображает функциональную активность поджелудочной железы. При инсулиннезависимом диабете соотношение проинсулин/инсулин увеличивается. Цель исследования – оценить содержание проинсулина и других биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета 2-го типа. Содержание проинсулина в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом ИФА (BioVender; Чехия). Концентрация проинсулина в сыворотке крови контрольной группы составила  $2,56 \pm 0,23$  пмоль/л. Не обнаружено различий по полу и возрасту в содержании проинсулина в сыворотке крови больных. В группе пациентов концентрация проинсулина была выше контрольного уровня в 2 раза. Были выделены две основные группы: с высоким содержанием (концентрация превышала среднее значение в контрольной группе в 3 раза) и низким содержанием проинсулина (в пределах нормы). У больных в стадиях компенсированного и субкомпенсированного диабета (35 человек) сохранялась низкая концентрация проинсулина. В стадии декомпенсации диабета (40 человек) концентрация проинсулина была выше нормы почти в 3 раза. В этой же группе возрастала концентрация глюкозы, фруктозамина, снижалась концентрация С-пептида. В стадии декомпенсации достоверно возрастали концентрации триглицеридов, общего холестерина и индекса атерогенности. Концентрация проинсулина в стадии декомпенсации положительно коррелировала с уровнем глюкозы и концентрацией триглицеридов. Таким образом, измерение концентрации проинсулина может служить важным диагностическим критерием, который позволит судить о степени декомпенсации диабета и развитии его осложнений.*

**Ключевые слова:** проинсулин; сыворотка крови; декомпенсация сахарного диабета 2-го типа.

**Для цитирования:** Потеряева О.Н., Русских Г.С., Зубова А.В., Геворгян М.М. Проинсулин – диагностический биохимический маркер декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (5): 278-282. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282>

Poteryaeva O.N.<sup>1</sup>, Russkikh G.S.<sup>1</sup>, Zubova A.V.<sup>1</sup>, Gevorgyan M.M.<sup>2</sup>

### PROINSULIN AS A DIAGNOSTIC BIOCHEMICAL MARKER OF DECOMPENSATED DIABETES MELLITUS TYPE II

<sup>1</sup>Lobular carcinoma of breastThe research institute of biochemistry, 630117 Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>The research institute of experimental and clinical medicine, 630117 Novosibirsk, Russia

*The proinsulin is one of indices reflecting functional activity of pancreas. Under insulin-independent diabetes ration proinsulin/insulin increases. The study was carried out to evaluate content of proinsulin and other biochemical indices of blood serum depending on stage of compensation of diabetes mellitus type II. The content of proinsulin in blood serum was detected using "sandwich"-technique enzyme-linked immunosorbent assay (BioVender; Czechia). The concentration of proinsulin in blood serum of control group comprised  $2,56 \pm 0,23$  nmol/l. No gender and age differences were established concerning content of proinsulin in blood serum of patients. The concentration of proinsulin was twice higher than control level in group of patients. Two main groups were singled out: one with high content (concentration thrice exceeded average value in control group) and another with low content of proinsulin (within standard value). The patients with stages of compensated and sub-compensated diabetes (n=35) retained low concentration of proinsulin. At the stage of decompensation of diabetes (n=40) concentration of proinsulin was thrice higher than standard value. This group was characterized by increasing of concentration of glucose, fructosamine and decreasing of concentration of C-peptide. At the stage of decompensation concentrations of triglycerides, total cholesterol and atherogenicity index increased reliably. The concentration of proinsulin at the stage of decompensation positively correlated with level of glucose and concentration of triglycerides. Therefore, measurement of concentration of proinsulin can be used as an important diagnostic criterion permitting to judge about degree of decompensation of diabetes and development of its complications.*

**Key words:** proinsulin; blood serum; decompensation; diabetes mellitus type II

**For citation:** Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Zubova A.V., Gevorgyan M.M. Proinsulin as a diagnostic biochemical marker of decompensated diabetes mellitus type II. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (5): 278-282. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282>

**For correspondence:** Poteryaeva O.N., doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of medical biotechnology. e-mail: [olga\\_Poteryaeva@mail.ru](mailto:olga_Poteryaeva@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 15.11.2016  
Accepted 29.11.2016

**Введение.** Инсулин (И) вырабатывается  $\beta$ -клетками поджелудочной железы в виде предшественника – препроинсулина, который накапливается на цитозольной стороне эндоплазматического ретикулаума (ЭПР). Препроинсулин представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков (а. к.), и включает расположенные последовательно: L-пептид, В-пептид, С-пептид и А-пептид. После синтеза от препроинсулина отщепляется L-пептид (24 а. к.), что необходимо для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную липидную мембрану ЭПР, образуя проинсулин (проИ). Правильно уложенные пептиды проИ самообъединяются, формируя нековалентно связанные гомодимеры, выходят из ЭПР, передвигаясь к комплексу Гольджи, который лимитирует скорость этапа транспортировки. В цистернах комплекса происходит созревание инсулина, наиболее длительный и важный этап образования инсулина. Под действием «сигнальной пептидазы» (специфических эндопептидаз – прогормональных конвертаз PC2 и PC3 и экзопептидазы – карбоксипептидазы Н) проИ преобразуется в С-пептид и инсулин.

ПроИ – это форма хранения инсулина в клетках поджелудочной железы, где он заключен в секреторные гранулы, в которых проИ формирует гексамеры. Здесь же происходит протеолитическое отщепление С-пептида и хранится зрелый инсулин. Под действием стимулирующих факторов из гранул путем экзоцитоза в кровотока освобождается инсулин. При этом не требуется времени на образование гормона [1, 2].

ПроИ – один из показателей, который отображает функциональную активность поджелудочной железы. Сахароснижающая способность проИ в 12–14 раз ниже, чем у инсулина. ПроИ преимущественно направляет глюкозу, всосавшуюся из кишечника после еды, в жировую ткань, в отличие от инсулина, “закачивающего” глюкозу в печень [3]. У здоровых лиц, не имеющих патологии со стороны углеводного обмена, иммунореактивность проинсулина и проинсулин-связанных пептидов составляет 2–4% реактивности секретируемого инсулина. При сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) соотношение проИ-подобных пептидов к инсулину увеличивается, что вызвано истощением зрелых гранул из-за гипергликемии и ведет к высвобождению не полностью обработанного содержимого имеющихся незрелых гранул [4].

Цель исследования – оценить содержание проинсулина и других биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от стадии компенсации СД 2-го типа.

**Материал и методы.** Сыворотка крови была получена у больных, обследованных в клинике научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины. Диагноз поставлен в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999). Контрольную группу составили 25 условно здоровых человек. Взятие крови производили натощак, процедуры сбора образцов крови проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека, в связи с чем участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия. Под наблюдением находились 75 человек, из них 32 мужчины и 43 женщины, в возрасте от 38 до 87 лет (средний возраст –  $62 \pm 2$ ). Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями комитета экспертов ВОЗ по СД. Про-

должительность заболевания варьировала от одного года до 23 лет, в среднем она составила 5,5 года. При первом обследовании в состоянии декомпенсации находились 40 человек.

Содержание проИ в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом ИФА (BioVender, Чехия), описанным нами ранее [5]. Концентрацию С-пептида измеряли конкурентным методом ИФА (DRG, США).

Определяли концентрацию глюкозы, фруктозамина, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности ( $\alpha$ -ХС). Биохимические показатели сыворотки крови измеряли на автоанализаторе КОНЕЛАБ (ТермоЛабСистем, США).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 с использованием методов непараметрической статистики (*U*-критерий Манна–Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Различия между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Для определения концентрации проИ в образцах сыворотки крови использовали стандартный набор реактивов с применением моноклональных антител к проИ человека. Для построения калибровочной кривой использовали стандартные растворы с известным содержанием проИ. Для контроля брали стандартные сыворотки с низким и высоким содержанием проИ.

Для установления внутрилабораторных нормальных границ определяли содержание проИ в сыворотке крови здоровых лиц ( $n = 16$ ) без лабораторных признаков нарушения углеводно-липидного обмена. Внутрилабораторный интервал нормальных значений содержания проИ вычисляли по формуле  $X \pm 2\delta$ , где  $X$  – среднее значение показателей,  $\delta$  – среднее квадратическое отклонение. Полученные показатели концентрации проИ в сыворотке крови (табл. 1) согласуются с литературными данными о содержании его в крови взрослых и детей [6, 7].

Нами не обнаружено различий по полу и возрасту в содержании проИ в сыворотке крови больных СД 2-го типа. В группе больных (целая выборка) значения проИ были выше контрольного уровня в 2 раза (см. табл. 1). Среди пациентов были выделены 2 основные группы: с высоким содержанием проИ (концентрация превышала среднее значение в контрольной группе в 3 раза) и с низким содержанием проИ (в пределах нормы).

Больные СД 2-го типа были разделены на 3 группы в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена (табл. 2). Согласно критериям ВОЗ [8] по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выделяют компенсированный диабет (6–6,5% HbA1c), субкомпенсированный диабет (6,6–7% HbA1c) и декомпенсированный диабет (> 7% HbA1c). С декабря 2013 г. в России осуществляют индивидуальный подход в выборе тактики и лечения больных СД по уровню HbA1c [9]. У больных в стадиях компенсированного и субкомпенсированного диабета (35 человек, группа 1, 2) сохранялась низкая концентрация проИ (в пределах нормальных значений).

В стадии декомпенсации диабета (40 человек) концентрация проИ была выше нормы в 2,4 и в 2,8 раза по сравнению с показателями в стадии компенсации и субкомпенсации соответственно (см. табл. 2). В этой же группе (группа 3) возрастала концентрация глюкозы в 1,7 раза, фруктозамина – на 21% по сравнению с показателями группы 1. Содержание С-пептида снижалось, в

Таблица 1

**Содержание проинсулина в сыворотке крови больных СД 2-го типа, пмоль/л**

Контрольная группа (n = 16)	Целая выборка	Высокий проинсулин	Низкий проинсулин
	n = 75	n = 37	n = 38
2,56±0,23	5,033±0,47	7,89±0,7	2,25±0,09
	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{3-4} < 0,01$

стадии субкомпенсации – на 19%, в стадии декомпенсации – на 27% ( $p < 0,01$ ).

В стадии декомпенсации достоверно возрастали концентрации ТГ, общего ХС и индекса атерогенности (см. табл. 2). Концентрация проИ в стадии декомпенсации положительно коррелировала с уровнем глюкозы ( $r = +0,78$ ) и с концентрацией ТГ ( $r = +0,61$ ).

Таким образом, у больных СД 2-го типа отмечали повышение содержания проИ в сыворотке крови, в стадии декомпенсации его уровень возрастал почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации проИ означает снижение активности инсулина в сыворотке крови, приводящее к высокому уровню глюкозы и повышению процентного содержания HbA1c. Ранее была установлена отрицательная корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и величиной глюкозостимулированной секреции инсулина [9].

**Обсуждение.** Показано, что гиперпроинсулинемия – характерная особенность СД 2-го типа, которая проявляется позднее: после признаков гипергликемии натощак и снижения толерантности к глюкозе [10]. По

мнению А. Pftzner и др. [11], концентрация интактного проИ является высокоспецифичным предиктом инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа. Концентрация проИ достоверно увеличивалась при нарушении толерантности к глюкозе натощак в 2,5 раза, у больных СД 2-го типа – в 3,3 раза. В то же время содержание иммунореактивного инсулина увеличивалось в обоих случаях в 2 раза, а уровень С-пептида практически не менялся [12]. Концентрация проИ значительно снижалась у пациентов с СД 2-го типа с антителами к клеткам островков Лангерганса по сравнению с пациентами без антител. Однако в том и другом случае уровень проИ был выше, чем у людей из контрольной группы [13]. Повышению уровня проИ сопутствуют избыточная масса тела или ожирение. Так, ожирение у беременных с гестационным СД сопровождалось достоверным увеличением проИ в 3 раза, иммунореактивного инсулина – в 2,7 раза, С-пептида – в 1,6 раза по сравнению с показателями беременных без ожирения [14]. Клетки линии MIN6, являющиеся экспериментальной моделью для изучения деталей биосинтеза проИ, синтезируют на 75% больше проИ под действием свободных жирных кислот, при этом снижается активность и функция конвертазы PC2 и PC3 [15].

Существуют две теории, которые объясняют гиперпроинсулинемию у больных СД 2-го типа. Некоторые исследователи предполагают, что увеличение высвобождения проИ у таких пациентов связано с дефектом инсулинового процессинга, приводящего к ухудшению функции  $\beta$ -клеток. Уровень проИ может быть повышен при дефиците/снижении активности фермента конвертазы PC1/3 или нарушении этапа превращения проИ в инсулин за счет мутации в гене инсулина, обуславливающей замену Arg69 на гистидин [15]. Полиморфизм или мутации гена *TCF7L2* у больных СД 2-го типа приводят к нарушению молекулярного механизма, связанного с изменением конверсии проИ в инсулин [16].

Другая теория предполагает, что гиперпроинсулинемия связана с увеличением спроса на инсулин, истощением пула зрелых гранул и мобилизацией инсулина из резервного пула, который содержит значительное количество незрелого инсулинового предшественника [7].

Снижение уровня инсулина, являющееся характерным признаком СД 1-го типа, обусловлено аутоиммунной гибелью  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Однако в ряде работ отмечали, что у больных с данным заболеванием уровень проИ не только снижен, как можно было бы ожидать, но и, напротив, оказался выше общепринятой нормы. Выявлены высокие концентрации проИ и диспропорции в соотношении проинсулин/инсулин или С-пептид у родных братьев и сестер больных СД 1-го типа с положительными пробами на антитела к островкам Лангерганса (АОЛ). Увеличение проИ начинается задолго до развития клинических признаков инсулинозависимого СД [17]. Поскольку увеличение концентрации проИ отмечали у АОЛ<sup>+</sup>-родственников, предполагают, что это может отражать незначительные повреждения  $\beta$ -клеток из-за предыдущих иммунологических атак [18]. Высокий уровень проИ был отмечен в работе I. Vauhkonen и соавт. [19] у родственников 1-й степени родства больных с латентной формой аутоиммунного диабета взрослых с нормогликемией. В работе Лотош и соавт. [20] показано, что содержание проИ у 54% детей от 3 до 14 лет, больных СД 1-го типа, содержание проИ в 2–4

Таблица 2

**Содержание основных биохимических показателей сыворотки крови больных в зависимости от стадии компенсации СД 2-го типа**

Биохимические показатели	Стадии диабета		
	1	2	3
	n = 25	n = 10	n = 40
HbA1c, %	6±0,08	6,71±0,05	9±0,38
Проинсулин, пмоль/л	2,9±0,3	2,51±0,29	7±0,74
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,18	7,5±0,26	10,0±0,6
С-пептид, нг/мл	7,5±0,54	6,04±0,83	5,41±0,48
Фруктозамин, мкмоль/л	260,7±14,24	249,3±12,17	316,3±18,35
Триглицериды, ммоль/л	1,66±0,15	2,19±0,24	3,14±0,52
$\alpha$ -ХС, ммоль/л	1,29±0,08	0,93±0,07	1,11±0,07
Коэффициент атерогенности	3,49±0,34	5±0,28	4,72±0,35
		$p_{ГБНУ_{1-2}} < 0,05$	
		$p_{1-2} < 0,05$	

раза ниже значения, принятого за нижнюю границу нормального интервала, у 4% детей содержание проИ в 2 раза выше.

Мы предполагаем, что увеличение проИ (неактивного инсулина) связано с низкой активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) в сыворотке крови больных СД 2-го типа (это показано нами ранее) [21]. Значительное снижение активности ММП коррелировало с уменьшением концентрации в крови С-пептида [21]. Предполагают, что матриксные металлопротеиназы участвуют в деградации молекулы инсулина [22].

Низкая протеолитическая активность ММП также отмечалась в артериальной стенке сосудов [23], в фибробластах кожи [24], культуре кератиноцитов, полученных из раневых экстрактов [25] больных СД. Известно, что уменьшение активности ММП способствует увеличению отложения коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что ведет к диабетическим сосудистым осложнениям [26]. Показана связь между снижением активности ММП клубочков и накоплением внеклеточного матрикса. Экспрессия гена ММП-2 подавлена в клубочках и тубулоинтерстициуме биопсийных образцов почки пациентов с инсулиннезависимым диабетом вне зависимости от уровня альбуминурии и гистологических показателей и, следовательно, не связано со степенью развития диабетической нефропатии [27]. Кроме того, у больных СД 2-го типа гиперинсулинемия сопровождалась системной активацией ингибиторов металлопротеиназ, в частности TIMP-1, увеличивалось соотношение TIMP-1/ММП-2 и TIMP-1/ММП-9 [28].

**Заключение.** Таким образом, в нашей работе показано, что у больных СД 2-го типа в стадии декомпенсации наряду с увеличением уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и фруктозамина увеличивается концентрация проинсулина и снижается содержание С-пептида, что, вероятно, связано со снижением активности ММП. Измерение концентрации проИ может служить важным диагностическим критерием, который позволит судить о степени декомпенсации диабета и развитии его осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–2, 4, 6–7, 10–11, 13, 15–19, 22–27 см. REFERENCES)

3. Каналес Х., Богомолов М.В., ред. *Виртуозная инсулинотерапия*. М.: АНБО «Диабетическая газета»; 2002.
5. Зубова А.В., Потеряева О.Н., Русских Г.С., Геворгян М.М. Иммуноферментный анализ проинсулина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; 1. Available at: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1655](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1655) (доступно 15 марта 2015).
8. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (3): 7–61.
9. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Односум А.Л. Значение индивидуальных целевых показателей HbA1c для оценки гликемического контроля у больных СД 2. *Сахарный диабет*. 2014; (2): 4–9.
12. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011; (1): 35–43.
14. Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2009; (4): 38–41.

20. Лотош Н.Ю., Селищева А.А., Надоров С.А., Бадыштов Б.А., Волков И.Э., Савельев С.В. Уровень проинсулина в крови детей, больных сахарным диабетом 1 типа разной продолжительности. *Биомедицинская химия*. 2013; 59 (5): 563–9.
21. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Анализ активности матриксных металлопротеиназ и  $\alpha$ -1 протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (11): 509–10.
28. Кологринова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубочева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2 типа и нарушение толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (11): 578–81.

## REFERENCES

1. Kahn S.E., Halban P.A. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46 (11): 1725–32.
2. Haataja L., Snapp E., Wright J., Liu M., Hardy A.B., Wheeler M.B. et al. Proinsulin intermolecular interactions during secretory trafficking in pancreatic cells. *J. Biol. Chem*. 2013; 288 (3): 1896–906.
3. Kanales Kh., Bogomolov M.V., eds. *Virtuoznaya insulinoterapiya [Virtuoznaya insulinoterapiya]*. Moscow: ANBO “Diabeticheskaya gazeta”; 2002. (in Russian)
4. Skyler J.S. *Atlas of Diabetes*. 4th Ed. Miami: Springer; 2012.
5. Zubova A.V., Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Gevorgyan M.M. Immunoassay analysis of proinsulin in serum of patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; 1. Available at: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1655](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1655) (accessed 15 March 2015). (in Russian)
6. Spinass G.A., Snorgaard O., Hartling S.G., Oberholzer M., Berger W. Elevated proinsulin levels related to islet cell antibodies in first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes Care*. 1992; 15 (5): 632–7.
7. Breuer T.G., Menge B.A., Banasch M., Uhl W., Tannapfel A., Schmidt W.E. et al. Proinsulin levels in patients with pancreatic diabetes are associated with functional changes in insulin secretion rather than pancreatic  $\beta$ -cell area. *Eur. J. Endocrinol*. 2010; 163 (4): 551–8.
8. Recommendations on diabetes, pre-diabetes and to cardiovascular disease EASD/ESC. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (3): 7–61. (in Russian)
9. Misnikova I.V., Dreval A.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A., Odno-sum A.L. The value of individual targets HbA1c to assess glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2014; (2): 4–9. (in Russian)
10. Birkeland K.I., Torjesen P.A., Eriksson J., Vaaler S., Groop L. Hyperproinsulinemia of type 2 diabetes is not present before the development of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17 (11): 1307–10.
11. Pflutzner A., Weber M.M., Forst T. A biomarker concept for assessment of insulin resistance,  $\beta$ -cell function and chronic systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Lab*. 2008; 54 (11–12): 485–90.
12. Mayorov A.Yu. Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2011; (1): 35–43. (in Russian)
13. Gottsater A., Owens D.R., Luzio S., Sundkvist G. Proinsulin secretion during the first 3 years after diagnosis in diabetic patients with and without islet cell antibodies. *Diabetes Care*. 1996; 19 (6): 659–62.
14. Sebko T.V., Dobrokhotova Yu.E., Ivanova T.A. Genetic markers of insulin resistance with gestational diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2009; (4): 38–41. (in Russian)
15. Furukawa H., Carroll L.J., Swift H.H., Steiner D.F. Long-term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and progormon convertases 2 and 3 in pancreatic  $\beta$ -cell line MIN6. *Diabetes*. 1999; 48 (7): 1395–401.
16. Schafer S.A., Machicao F., Fritsche A., Haring H.U., Kantartzis K. New

- type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93 (Suppl. 1): S9–24.
17. Roder M.E., Knip M., Hartling S.G., Akerblom H.K., Binder C. Disproportionately elevated proinsulin levels precede the onset of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings with low first phase insulin responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79 (6): 1570–5.
  18. Spinass G.A., Snorgaard O., Hartling S.G., Oberholzer M., Berger W. Elevated proinsulin levels related to islet cell antibodies in first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes Care.* 1992; 15 (5): 632–7.
  19. Vauhkonen I., Niskanen L., Knip M., Mykkänen L.M., Haffner S., Uusitupa M. et al. Subtle hyperproinsulinaemia characterises the defective insulin secretory capacity in offspring of glutamic acid decarboxylase antibody-positive patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153 (2): 265–73.
  20. Lotosh N.Yu., Selishcheva A.A., Nadorov S.A., Badyshov B.A., Volkov I.E., Savel'ev S.V. Proinsulin level in the blood of children with type 1 diabetes with different duration. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2013; 59 (5): 563–9. (in Russian)
  21. Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Analysis of the activity of matrix metalloproteinases and  $\alpha$ -1 proteinase inhibitor in the serum of patients with type 2 diabetes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 152 (11): 509–10. (in Russian)
  22. Klyshik A.B., Naduk-Kik J., Hrabec Z., Gos R., Hrabec E. Intraocular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with diabetes mellitus with without diabetes retinopathy. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6 (3): 375–81.
  23. Portik-Dobos V., Anstadt M.P., Hutchinson J., Bannan M., Ergul A. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes.* 2002; 51 (10): 3063–8.
  24. Rittie L., Berton A., Monboisse J.C., Hornebeck W., Gillery P. Decreased contraction of glycosylated collagen lattices coincides with impaired matrix metalloproteinase production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264 (2): 488–92.
  25. Lan C.C., Liu I.H., Fang A.H., Wen C.H., Wu C.S. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159 (5): 1103–15.
  26. Scheede-Bergdahl C., Bergdahl A., Schjerling P., Qvortrup K., Koskinen S.O., Dela F. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014; 11 (5): 324–34.
  27. Suzuki D. Metalloproteinases in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephron.* 1998; 80 (2): 125–33.
  28. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. The system of matrix metalloproteinases and the secretion of cytokines in type 2 diabetes and breach of tolerance to carbohydrates associated with hypertension. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2013; 156 (11): 578–81. (in Russian)

Поступила 15.11.16

Принята к печати 29.11.16

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392-092:612.6.02.017.11-07

Буркитбаев Ж.К.<sup>1</sup>, Рамильева И.Р.<sup>1</sup>, Турганбекова А.А.<sup>1</sup>, Баймукашева Д.К.<sup>1</sup>, Имашпаев Д.<sup>1</sup>, Исаев Т.К.<sup>2</sup>

### ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ HLA У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup>Научно-производственный центр крови, Астана, Казахстан;

<sup>2</sup>Республиканский центр крови, Астана, Казахстан

По результатам нашего исследования предположили, что ген HLA-B\*54 I класса можно рассматривать в популяции как резистентный по отношению к развитию онкогематологических заболеваний. HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13 можно считать генами, обладающими протективным эффектом по отношению к развитию онкогематологических заболеваний. На данный момент по локусам HLA-A, HLA-C, HLA-DQB1 статистически значимых различий не наблюдают, что говорит о необходимости дальнейшего изучения системы HLA по отношению к онкогематологическим заболеваниям.

Ключевые слова: распределения HLA; специфичность HLA; онкогематологические больные.

Для цитирования: Буркитбаев Ж.К., Рамильева И.Р., Турганбекова А.А., Баймукашева Д.К., Имашпаев Д., Исаев Т.К. Характер распределения специфичностей HLA у онкогематологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (5): 282-285. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-282-285>

Burkitbaev J.K.<sup>1</sup>, Ramileva I.R.<sup>1</sup>, Turganbekova A.A.<sup>1</sup>, Baimukasheva D.K.<sup>1</sup>, Imashpaev D.I., Isaev T.K.<sup>2</sup>

THE CHARACTER OF DISTRIBUTION OF HLA SPECIFICITIES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

<sup>1</sup>The R&D production center of blood, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>The Republican center of blood, Astana, Kazakhstan

The study results permitted to surmise that gene HLA-B\*54 class I can be considered in population as a resistant one in relation to development of oncohematological diseases. HLA-B\*38, HLA-DRB1\*13 can be considered as genes having protective effect in relation to development of oncohematological diseases. At a given point of time, there is no statistically reliable differences in