

лить популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии.

5. Разработана компьютерная программа, которая автоматически рассчитывает по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 4. — С. 47—54.
2. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 3—8.
3. Amatuzio D. S., Stutzman F. L., Vanderbilt M. J., Nesbitt S. // J. Clin. Invest. — 1953. — Vol. 32. — P. 428—435.
4. Bergman R. N., Zaccaro D. J., Watanabe R. M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2168—22174.
5. DeFronzo R. A., Bonadonna R. C., Ferrannini E. Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 318—368.

6. Dreval A. V. // 18-th International Diabetes Federation Congress, Paris 24—29, 2003. — Abstr. 1934.
7. Dreval A. V. // European Congress of Endocrinology: Abstract Book. 3—7 September 2005, Goteborg, Sweden. — P. 74. — Abstr. N P1—14.
8. Ferrannini E., Groop L. C. // Diabetes Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 711—725.
9. Fery F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 536—542.
10. Finegood D. T., Bergman R. N., Vranic M. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 914—924.
11. Greville G. D. // Biochem. J. — 1947. — Vol. 47. — P. 17—23.
12. Ikkos D., Luft R. // Acta Endocrinol. — 1957. — Vol. 25. — P. 312—334.
13. Mevorach M., Giacca A., Aharon Y. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 744—753.
14. Paquot N., Scheen A. J., Dirlwanger M. et al. // Obes. Res. — 2002. — Vol. 10, N. 3. — P. 129—134.

Поступила 23.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-06:616.1]-07:616.155.25-076.5

Е. Б. Кравец, Н. В. Рязанцева, Н. М. Яковлева, О. М. Чудакова

ПАТОЛОГИЯ МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. Е. Б. Кравец), кафедра фундаментальных основ клинической медицины (зав. — доктор мед. наук Н. В. Рязанцева) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Томск

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го типа. Обследовано 57 больных СД 1-го типа (34 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет с разными стадиями диабетической ретинопатии и нефропатии. У пациентов СД 1-го типа выявлены выраженные структурные и функциональные изменения мембраны тромбоцитов (возрастание микровязкости липидной фазы, угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы), степень выраженности которых коррелирует со степенью выраженности сосудистых осложнений. Нарушения структурно-функционального статуса мембраны тромбоцитов наиболее выражены в фазу декомпенсации СД 1-го типа. Знание патогенетических основ изменений микрореологических свойств клеток крови при диабетических микроангиопатиях позволяет использовать для их коррекции препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетические ангиопатии, тромбоцит, мембрана, флуоресцентное зондирование, активность Na^+ , K^+ -АТФазы, сулодексид, α -липовая кислота.

The purpose of the present study was to define a role of the impaired structural and functional organization of the platelet membrane in the mechanisms of development and progression of vascular complications of type 1 diabetes mellitus (DM). Seventy-seven type 1 DM patients (34 males and 23 females) with different stages of diabetic retinopathy and nephropathy, whose age was 18 to 55 years, were examined. The patients with type 1 DM were found to have pronounced membranous structural and functional changes in the platelets (the increased microviscosity of a lipid phase, the inhibited activity of Na^+ , K^+ -ATPase), whose degree correlates with that of vascular complications. Platelet membranous structural and functional impairments are most marked in the phase of decompensation of type 1 DM. Knowledge of the pathogenetic bases of changes in the microrheological properties of blood cells in diabetic microangiopathies permits the use of membrane-stabilizing agents for their correction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic angiopathies, platelet, membrane, fluorescence probing, Na^+ , K^+ -ATPase activity, sulodexide, α -lipoic acid.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа развивается преимущественно в молодом возрасте и в связи с возникновением тяжелых сосудистых осложнений приводит к ранней инвалидизации пациентов. Наибольшую угрозу представляют микрососудистые осложнения, обусловленные прежде всего повреждением сосудистого русла, нарушением реологических свойств клеток крови [10].

Известно, что реологические свойства клеток крови (в том числе тромбоцитов) определяются особенностями молекулярной организации их мембран [3, 5]. В свою очередь хроническая гипергликемия на фоне инсулиновой недостаточности закономерно приводит к неэнзимопатическому гли-

кированию белков, дизрегуляции свободнорадикального окисления, а также интенсификации фосфолипаз в плазматических мембранах различных клеточных систем. В связи с этим знание молекулярных механизмов дестабилизации тромбоцитарных мембран при СД 1-го типа может быть положено в основу разработки патогенетически обоснованной коррекции нарушений реологических свойств тромбоцитов при развитии диабетических ангиопатий.

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 1-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 57 больных СД 1-го типа (34 мужчины и 23 женщины) с разными стадиями сосудистых осложнений. Критериями исключения из исследования являлись: возраст до 18 лет и старше 55 лет, беременность, тяжелые соматические заболевания, злокачественные новообразования. В 1-ю группу вошло 16 пациентов, имевших непролиферативную стадию диабетической ретинопатии и/или диабетическую нефропатию в стадии микроальбуминурии (I стадия диабетической ретинопатии и/или нефропатии); во 2-ю группу — 29 пациентов с препролиферативной и пролиферативной стадиями диабетической ретинопатии и/или диабетической нефропатией в стадии протеинурии или хронической почечной недостаточности II и III стадии диабетической ретинопатии и/или нефропатии. В группу сравнения были включены 12 пациентов с СД 1-го типа, не имевших сосудистых осложнений. У обследованных учитывали степень компенсации углеводного обмена путем определения гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}). Согласно "Национальным стандартам сахарного диабета" (Федеральная целевая программа "Сахарный диабет", 2002), хорошим считали показатель Hb A_{1c} ниже 7,0%, удовлетворительным — от 7,0 до 7,5%, неудовлетворительным — более 7,5%.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц аналогичного возраста с нормальной толерантностью к глюкозе, без наследственной предрасположенности к СД и хронических очагов инфекции.

Все больные были обследованы на момент госпитализации на фоне проведения интенсифицированной инсулинотерапии (суточная доза инсулина составляла от 0,59 до 0,71 ЕД/кг массы тела). 24 (42%) пациента обследованы в динамике лечения, т. е. через 15 сут после проведения комплексной терапии препаратами α -липоевой кислоты и сулодексидом (10 пациентов получали препараты α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно; 14 больных — лечение по комбинированной схеме: α -липоевая кислота в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно и сулодексид в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (LSU)/сут внутримышечно).

Материалом исследования являлась венозная кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия (9:1). Выделение тромбоцитов осуществляли по методу К. В. Чурина и соавт. [13].

Проводили флуоресцентное зондирование плазматических мембран тромбоцитов флуорофором пирен ("Sigma", США). Взаимодействие мембран с флуоресцентным зондом регистрировали на спектрофлуориметре "Hitachi-MPF-4". Определяли степень эксимеризации пирена в области анулярных и общих липидов, вычисляя отношение интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров (I_{470}/I_{370}) при длине волны возбуждающего света (λ_n) 285 и 340 нм соответственно [14], а также I_{370}/I_{390} при $\lambda_n = 340$ нм для оценки полярности окружения молекул пирена [6]. Рассчитывали пока-

затель миграции энергии с триптофановых остатков на пирен по формуле, предложенной [4, 6].

Активность Na⁺,K⁺-АТФазы в мембране тромбоцитов определяли методом [9] по нарастанию содержания неорганического фосфора (P_i) в инкубационной среде следующего состава (в мМ): NaCl 125, KCl 25, MgCl₂ 3, ЭДТА 0,5, АТФ 2, трис-HCl 50 (pH 7,4). Инкубацию проводили при 37 °С в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением 20% трихлоруксусной кислоты. Активность Na⁺,K⁺-АТФазы рассчитывали как разницу между активностью АТФазы, измеренной в условиях, описанных выше, и активностью АТФазы, определенной в среде того же состава (но без NaCl) в присутствии 125 мМ KCl.

Оценивали агрегационные свойства тромбоцитов с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AMS-600. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов был использован адреналин. При постановке адреналининдуцированной агрегации к 0,45 мл богатой тромбоцитами плазмы добавляли 0,05 мл стандартизованного раствора адреналина. Регистрировали показатели: степень агрегации (%), время агрегации (с) и количество тромбоцитов.

Достоверность различий показателей между сравниваемыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (*U*-тест), предварительно проверив нормальность распределения показателей путем использования критерия Колмогорова—Смирнова. Кластеризацию результатов исследования проводили по методу К-средних. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Стаж диабета у пациентов 1-й группы составил от 9 до 13 лет, дебют заболевания отмечался в возрасте от 20 до 26 лет, средний уровень Hb A_{1c} составил $8,5 \pm 0,5\%$. Все больные 1-й группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от компенсации углеводного обмена: в фазе субкомпенсации — 9 пациентов (уровень Hb A_{1c} составлял $7,4 \pm 0,1\%$) и в фазе декомпенсации — 7 пациентов (уровень Hb A_{1c} был достоверно выше, чем в предыдущей подгруппе ($p < 0,001$), и составлял $9,9 \pm 1,0\%$).

Стаж диабета у пациентов 2-й группы, имевших II и III стадии сосудистых осложнений, составил от 16 до 18 лет, дебют заболевания наступал в возрасте от 15 до 19 лет, средний уровень Hb A_{1c} составил $9,9 \pm 0,6\%$. Больные данной группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от фазы компенсации углеводного обмена: в фазе субкомпенсации находилось 14 пациентов, в фазе декомпенсации — 15. У пациентов с декомпенсацией углеводного обмена уровень Hb A_{1c} был значительно выше, чем у больных в фазе субкомпенсации ($12,2 \pm 0,5$ и $7,4 \pm 0,1\%$ соответственно, $p < 0,001$).

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа	
		фаза субкомпенсации	фаза декомпенсации	фаза субкомпенсации	фаза декомпенсации
Стаж СД 1-го типа, годы	3,3 ± 0,8	12,6 ± 2,3 ⁺	8,7 ± 1,7 ⁺	18,5 ± 1,9 ⁺	14,6 ± 1,6 ^{xy}
Дебют СД 1-го типа, годы	27,8 ± 2,6	25,1 ± 3,6	19,1 ± 4,4 ⁺	17,1 ± 2,9 ⁺	17,7 ± 3,2 ⁺
Уровень Hb A _{1c} , %	6,7 ± 0,3	7,4 ± 0,1 ⁺	9,9 ± 1,0 ^{xy}	7,4 ± 0,1 ⁺	12,2 ± 0,5 ^{xyv}
Инсулинотерапия, ЕД/кг массы тела	0,63 ± 0,06	0,65 ± 0,04	0,62 ± 0,09	0,66 ± 0,05	0,68 ± 0,07
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,3 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): ⁺ — с группой сравнения; ^{xy} — с 1-й группой (фаза субкомпенсации); ^v — с 1-й группой (фаза декомпенсации); ^x — со 2-й группой (фаза субкомпенсации).

У больных группы сравнения выявлен наименьший стаж заболевания — от 2 до 4 лет. При этом дебют заболевания в данной клинической группе наступал в трудоспособном возрасте — от 25 лет до 31 года. Все пациенты находились в фазе компенсации и субкомпенсации углеводного обмена — уровень Hb A_{1c} составлял $6,7 \pm 0,3\%$.

Как известно, патогенез диабетических ангиопатий сопряжен с вовлечением в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза [1, 3, 8, 12]. Важная роль в определении функциональных свойств тромбоцитов принадлежит структурным особенностям их мембран [2, 4]. Оценивая вязкостные свойства липидной компоненты тромбоцитарной мембраны методом флуоресцентного зондирования неполярным зондом пирен, диффундирующим в гидрофобном компартменте мембраны, у больных 2-й группы обнаружили отчетливое снижение коэффициентов эксимеризации пирена при длинах волн возбуждающего света, равных 285 и 340 нм, по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, т. е. у здоровых лиц (табл. 2), наиболее выраженное у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена ($p < 0,001$). Поскольку величина эксимеризации пирена обратно пропорциональна вязкости липидной фазы, обнаруженное достоверное снижение изученных показателей указывает на возрастание упорядоченности как интеграль-

ного липидного бислоя, оцениваемого при $\lambda_b = 340$ нм, так и анулярной липидной фракции (при $\lambda_b = 285$ нм). У пациентов с СД 1-го типа, включенных в 1-ю клиническую группу и группу сравнения, выраженных изменений структуры мембраны тромбоцитов выявлено не было (см. табл. 2).

Результатом структурной модификации липидного компонента мембраны тромбоцитов является изменение конформации встроенных в них белков [7]. Активность и свойства транспортных АТФаз плазматических мембран в значительной степени определяются структурными особенностями липидного матрикса, в который погружены молекулы фермента [11]. Исходя из этих позиций, нами была проведена оценка активности мембранассоциированного ионтранспортирующего фермента Na⁺,K⁺-АТФазы. У всех больных СД 1-го типа было выявлено снижение активности Na⁺,K⁺-АТФазы в мембране тромбоцитов по сравнению с таковой у лиц контрольной группы. Наиболее выраженное угнетение активности фермента было обнаружено у пациентов 2-й группы с декомпенсацией углеводного обмена (в 1,9 раза по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров, $p < 0,001$).

Выраженные изменения молекулярной организации мембран тромбоцитов закономерно приводят к нарушению их агрегационной активности [12].

Таблица 2

Результаты исследования структуры мембраны тромбоцитов флуоресцентным зондом пирен и показатели активности Na⁺,K⁺-АТФазы в группах обследованных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа сравнения (n = 12)	1-я группа		2-я группа	
			фаза субкомпенсации (n = 9)	фаза декомпенсации (n = 7)	фаза субкомпенсации (n = 14)	фаза декомпенсации (n = 14)
Параметры флуоресценции, усл. ед.:						
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ ($\lambda_b = 285$ нм)	0,324 ± 0,015	0,314 ± 0,010	0,314 ± 0,011	0,316 ± 0,013	0,248 ± 0,014 ^{xyv}	0,240 ± 0,015 ^{xyv}
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ ($\lambda_b = 340$ нм)	0,676 ± 0,023	0,685 ± 0,012	0,648 ± 0,027 ⁺	0,664 ± 0,020	0,587 ± 0,020 ^{xyv}	0,540 ± 0,022 ^{xyv}
I ₃₇₀ /I ₃₅₀ ($\lambda_b = 340$ нм)	1,020 ± 0,007	1,024 ± 0,005	1,018 ± 0,005	1,035 ± 0,009	1,033 ± 0,006	1,040 ± 0,006 ^{xy}
Величина миграции энергии с триптофана на пирен, %	28,84 ± 1,70	28,28 ± 1,84	26,86 ± 1,89	28,89 ± 3,12	28,67 ± 1,68	27,21 ± 2,61
Активность Na ⁺ ,K ⁺ -АТФазы, мкмоль P _i /час · мг белка	0,112 ± 0,004	0,099 ± 0,004 [*]	0,090 ± 0,003 [*]	0,090 ± 0,006 [*]	0,067 ± 0,003 ^{xyv}	0,060 ± 0,003 ^{xyv}

Примечание. Здесь и в табл. 3 достоверность различий ($p < 0,05$): ^{*} — с контрольной группой; ⁺ — с группой сравнения; ^{xy} — с 1-й группой (фаза субкомпенсации); ^v — с 1-й группой (фаза декомпенсации); ^x — со 2-й группой (фаза субкомпенсации).

Таблица 3

Показатели агрегационной активности тромбоцитов ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 12)	1-я группа		2-я группа	
			фаза субкомпенсации (n = 9)	фаза декомпенсации (n = 7)	фаза субкомпенсации (n = 14)	фаза декомпенсации (n = 15)
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	296,2 ± 9,0	282,4 ± 14,8	301,7 ± 12,9	290,4 ± 12,6	253,9 ± 12,2**	246,9 ± 12,6**
Степень агрегации тромбоцитов, %	82,52 ± 4,35	80,73 ± 2,56	76,84 ± 2,79	70,21 ± 5,94	81,79 ± 4,02	93,17 ± 4,56*
Время агрегации тромбоцитов, мин	8,87 ± 0,16	8,80 ± 0,19	8,96 ± 0,13	8,75 ± 0,26	9,18 ± 0,17	9,02 ± 0,17

Как показало проведенное нами исследование состояния тромбоцитарного звена гемостаза, у больных СД 1-го типа со II и III стадиями сосудистых осложнений имело место снижение количества тромбоцитов (табл. 3). Статистически достоверных изменений агрегационного потенциала тромбоцитов по сравнению с таковыми показателями у здоровых доноров выявлено не было. В связи с получением неоднородных показателей степени агрегации тромбоцитов у пациентов с СД 1-го типа был проведен кластерный анализ имеющихся данных с использованием метода К-средних. В состав кластера со средними значениями степени агрегации были включены 27 больных СД 1-го типа (средний уровень показателя степени агрегации составил $79,04 \pm 0,98\%$). При этом у 70% пациентов были диагностированы стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена. В кластере с повышенным средним показателем степени агрегации ($101,83 \pm 1,86\%$), включающем 17 больных СД 1-го типа, 59% пациентов находились в фазе декомпенсации углеводного обмена (средний уровень $Hb A_{1c}$ составлял $9,9 \pm 0,8\%$). У обследованных, входящих в данный кластер, отмечались наибольший стаж заболевания ($15,5 \pm 1,6$ года) и наиболее выраженная структурная дестабилизация мембраны тромбоцитов, угнетение активности ион-транспортующего энзима Na^+, K^+ -АТФазы.

Поскольку состояние мембраны тромбоцитов определяет их микрореологические особенности, выявленные изменения молекулярной организа-

ции мембраны тромбоцитов можно рассматривать в качестве патогенетического звена развития микроангиопатий при СД 1-го типа. Учитывая этот факт, нами проводилась коррекция реологических нарушений тромбоцитарных клеток при СД 1-го типа, направленная в итоге на замедление прогрессирования поздних осложнений СД.

В качестве препаратов выбора выступали α -липовая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами, и сулодексид, содержащий гликозаминогликаны и являющийся низкомолекулярным гепарином. При оценке структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в процессе проведения терапии с использованием препаратов α -липовой кислоты достоверных изменений изученных характеристик выявлено не было (табл. 4). На фоне комбинированной терапии (препарат α -липовой кислоты + сулодексид) обращал на себя внимание факт стабилизации структурных свойств тромбоцитарной мембраны, на что указывало возрастание средних значений степени эксимеризации пирена (I_{470}/I_{370}) при $\lambda_n = 285$ нм. Кроме того, на фоне комбинированной терапии отмечалось достоверно значимое ($p < 0,01$) повышение активности Na^+, K^+ -АТФазы, а также уменьшение степени агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$). Выявленный положительный мембраностабилизирующий эффект от комбинированной терапии позволяет рассматривать приведенную схему лечения как патогенетически оправданную терапию, направленную на предупреждение развития сосудистых нарушений.

Таблица 4

Динамика изменений показателей структурно-функционального статуса тромбоцитов у больных СД 1-го типа на фоне лечения препаратами α -липовой кислоты и сулодексидом ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Больные СД 1-го типа			
		до лечения препаратами α -липовой кислоты (n = 10)	после лечения препаратами α -липовой кислоты (n = 10)	до лечения препаратами α -липовой кислоты в сочетании с сулодексидом (n = 14)	после лечения препаратами α -липовой кислоты в сочетании с сулодексидом (n = 14)
Параметры флуоресценции, усл.ед.:					
I_{470}/I_{370} ($\lambda_n = 285$ нм)	0,324 ± 0,015	0,284 ± 0,015	0,296 ± 0,017	0,273 ± 0,015*	0,325 ± 0,015*
I_{470}/I_{370} ($\lambda_n = 340$ нм)	0,676 ± 0,023	0,590 ± 0,027*	0,570 ± 0,023*	0,588 ± 0,020*	0,615 ± 0,030
I_{370}/I_{390} ($\lambda_n = 340$ нм)	1,020 ± 0,007	1,030 ± 0,006	1,030 ± 0,005	1,025 ± 0,005	1,015 ± 0,004
Величина миграции энергии с триптофана на пирен, %	28,84 ± 1,70	28,24 ± 1,60	26,56 ± 1,87	27,50 ± 1,83	28,94 ± 2,02
Активность Na^+, K^+ -АТФазы					
мкмольР/час · мг белка	0,112 ± 0,004	0,077 ± 0,004*	0,078 ± 0,005*	0,074 ± 0,004*	0,089 ± 0,004**
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	296,2 ± 9,02	49,9 ± 14,9*	247,9 ± 23,5	277,2 ± 13,3	240,6 ± 15,5
Степень агрегации тромбоцитов, %	82,52 ± 4,35	79,33 ± 6,08	69,18 ± 5,73	84,41 ± 3,04	43,89 ± 3,01**
Время агрегации тромбоцитов, мин	8,87 ± 0,16	8,91 ± 0,28	9,21 ± 0,25	9,06 ± 0,10	9,53 ± 0,10*

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): * — с контрольной группой; ** — с показателями до лечения.

Выводы

1. У больных СД 1-го типа с наибольшим стажем заболевания имеются выраженные микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия). Механизмы развития и прогрессирования сосудистых осложнений сопряжены с нарушением микрореологических свойств тромбоцитов.

2. У пациентов СД 1-го типа выраженность структурных и функциональных изменений мембраны тромбоцитов (возрастание микровязкости липидной фазы, угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы) коррелируется со степенью выраженности сосудистых осложнений. Нарушения структурно-метаболического статуса мембраны тромбоцитов наиболее выражены у пациентов СД 1-го типа с декомпенсацией углеводного обмена.

3. Значимая роль нарушений структурных свойств мембраны тромбоцитарных клеток в механизмах изменения их функциональных свойств позволяет использовать для профилактики и коррекции диабетических микроангиопатий препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001.
2. Болдырев А. А. Введение в биомембранологию. — М., 1990.
3. Бышевский А. Ш., Галан С. Л., Деметьева И. А. и др. // Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение). — Тюмень, 1996.
4. Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М., 1980.
5. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. — М., 1997.
6. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеидов. — М., 1989.
7. Древал В. И. // Биохимия. — 1986. — № 9. — С. 1562—1569.
8. Зубаилов Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000.
9. Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д. // Биохимия. — 1984. — № 7. — С. 1089—1094.
10. Кравец Е. Б., Яковлева Н. М., Рязанцева Н. В. // Сахарный диабет. — 2005. — № 1. — С. 14—17.
11. Мацкевич Ю. А., Казеннов А. М., Маслова М. Н. // Эволюция биохимия и физиол. — 1994. — № 4. — С. 497—504.
12. Петрищев Н. Н., Папаян Л. П. Гемостаз (физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний). — СПб., 1999.
13. Чуринов К. В., Янушкина Т. С., Кузнецов С. Р. // Тер. архив. — 1991. — № 6. — С. 91—96.
14. Boldyrev A. A., Lopina O. D., Prokopjeva V. D. et al. // Biochem. Int. — 1983. — Vol. 6. — P. 297—305.

Поступила 18.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:612.124.017.1]-078.33

М. Р. Овсепян, А. С. Бояджян, Л. П. Оганесян

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПО КЛАССИЧЕСКОМУ И АЛЬТЕРНАТИВНОМУ ПУТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА¹

Лаборатория макромолекулярных комплексов Института молекулярной биологии (дир. — акад. НАН РА К. Г. Карагезян) НАН РА, Ереван

Целью настоящей работы являлась оценка функциональной активности классического и альтернативного путей активации комплемента при сахарном диабете 2-го типа (СД2) на поздних стадиях развития заболевания. Для достижения отмеченной цели в крови больных СД2 и здоровых лиц были определены общая гемолитическая активность классического пути активации комплемента, общая гемолитическая активность альтернативного пути активации комплемента и гемолитические активности C1-, C2-, C3- и C4-компонента комплемента. Согласно полученным данным, у больных СД2 на поздних стадиях развития заболевания наблюдается статистически достоверное повышение как общей гемолитической активности классического пути активации комплемента (в 1,5 раза, $p < 0,01$; $t = 2,54$), так и гемолитических активностей отдельных компонентов комплемента — C1 и C3 в 2,2 раза (соответственно $t = 2,05$; $p < 0,046$; $t = 3,9$; $p < 0,0004$), а C4 в 1,8 раза ($t = 2,05$; $p < 0,046$), тогда как общая гемолитическая активность альтернативного пути и гемолитическая активность C2-компонента комплемента остаются в пределах нормальных значений ($p > 0,5$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что альтернативный путь активации комплемента, по всей вероятности, не вносит своего вклада в процесс активации C3-конвертазы и последующей генерации C3d и дальнейшего формирования цитолитического мембраноатакующего комплекса.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гемолитическая активность, больные.

The study was undertaken to assess the functional activity of the classical and alternative pathways of complement activation in type 2 diabetes mellitus (DM-2) at late stages of the disease. For this purpose, the total hemolytic activity of the classical and alternative pathways of complement activation and the hemolytic activities of the complement components C1, C2, C3, and C4 were determined in the blood of patients with DM-2 and healthy individuals. According to the data obtained, patients with DM-2 at late stages of the disease have statistically significant increases in both the total hemolytic activity of the classical pathway of complement activation (by 1.5 times; $p < 0.01$; $t = 2.54$) and the hemolytic activities of individual complement components - C1 and C3 by 2.2 times ($t = 2.05$; $p < 0.046$ and $t = 3.9$; $p < 0.0004$, respectively) and C4 by 1.8 times ($t = 2.05$; $p < 0.046$) whereas the total hemolytic activity of the alternative pathway and the hemolytic activity of the complement component C2 remain in the normal range ($p > 0.5$). The findings suggest that the alternative pathway of complement activation is most likely to make no contribution to the activation of C3-convertase and the subsequent generation of C3d, and the further formation of the cytolytic and membrane-attacking complex.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hemolytic activity, patients.

¹Авторы выражают благодарность А. А. Мамиконяну и А. А. Геворкян — врачам Республиканского медицинского центра "Армения" МЗ РА за содействие, оказанное при проведении данной работы.