5. De Muinck Keizer-Schrama S. M., Mul D. // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7. — P. 287—291.
 6. Herman-Giddens M. E., Wang L., Koch G. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2001. — Vol. 155. — P. 1022—1028.
 7. Jesus Pozo, Jesus Argente // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, N 3. — Suppl. 3. — P. 35—48.
 8. Mazur T., Clopper R. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1991. — Vol. 20. — P. 211—230.
 9. Moreira-Andres M. N., Canizo F. G. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 271—275.

Поступила 21.01.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-056.257+616.12-008.331.1+616.153.4+616.153.915]-008.6-07

**Е. Б. Кравец¹, Е. А. Степовая², Т. Ю. Кощевец¹, Н. Б. Матюшева¹, А. А. Буланова¹,
 О. В. Мухачева², Е. А. Ананина¹**

МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — доктор мед. наук, проф. Кравец Е. Б.), ²кафедра биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Томск

В статье обсуждаются результаты исследования структурно-функционального статуса мембран эритроцитов у пациентов с метаболическим синдромом. Показано, что, кроме известных атерогенных сдвигов в липидном спектре сыворотки крови, в патологический процесс вовлекается и такая высокоспециализированная клетка как эритроцит. Имела место выраженная дезорганизация липидной фазы мембран эритроцитов: обнаружено увеличение относительного содержания холестеринной фракции при снижении уровня общих фосфолипидов. Фракционный состав липидов мембран эритроцитов свидетельствовал о снижении содержания фосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина при повышенном содержании холестерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina. Нарушение углеводного обмена в рамках метаболического синдрома усугубляет выявленные нарушения.

Ключевые слова: метаболический синдром, липидный обмен, липидный статус мембраны эритроцита, нарушение углеводного обмена.

E.B. Kravets¹, E.A. Stepovaya², T.Yu. Koshchevets¹, N.B. Matyusheva¹, A.A. Bulanova¹, O.V. Mukhacheva², E.A. Ananina¹
 ERYTHROCYTE MEMBRANES IN METABOLIC SYNDROME

¹Department of Endocrinology and Diabetology, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Federal Agency of Public Health and Social Development (Roszdrazh), Tomsk

The authors discuss results of investigations into the structure and functional status of erythrocyte membranes in patients with metabolic syndrome. It is shown that the pathological process involves not only well known changes in serum lipid metabolism but also highly specialized cells, such as erythrocytes. Specifically, erythrocytes undergo marked disorganization of membranous lipid phase in conjunction with a relative increase of cholesterol fraction and a decrease in phospholipids levels. Analysis of fractional lipid composition in erythrocyte membranes reveals reduced content of phospholipids, sphingomyelin, and phosphatidylcholine coupled to increased content of cholesterol, lysophosphatidylcholine, phosphatidylserine, and phosphatidylethanolamine. It is concluded that disturbances of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome aggravate manifestations of the underlying disease.

Key words: metabolic syndrome, lipid metabolism, lipid status, erythrocyte membranes, disturbed carbohydrate metabolism

Метаболический синдром (МС) является типичным представителем "болезней цивилизации". Медико-социальная значимость МС обусловлена высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [1—3, 8, 9]. Эксперты ВОЗ оценили ситуацию по распространенности МС как новую пандемию XXI века [12]. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа пациентов с ожирением в популяции с 30 до 50% [10—12]. Сочетание абдоминального (висцерального) типа ожирения с нарушени-

ем углеводного и липидного обмена, артериальной гипертонией, апноэ во время сна составляет совокупность метаболических нарушений, объединенных термином "метаболический синдром". Многочисленные эпидемиологические исследования, изучающие распространенность МС, свидетельствуют о наличии как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов, приводящих к его развитию. К немодифицируемым факторам относятся возраст, генетическая предрасположенность, постменопаузальный статус. К модифицируемым факторам следует отнести избыточное питание, гиподинамию, социальный статус, курение, прием алкоголя, артериальную гипертонию, дислипидемию. Все перечисленные факторы способствуют развитию ожирения и в сочетании увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что основным патогенетическим звеном всех компонентов МС является инсулинорезистентность [4, 10]. Распределение жировой ткани подвержено генетическому контролю, а ее локализация влияет на формирование инсулинорезистентности.

Сведения об авторах

Для контактов:

Кощевец Татьяна Юрьевна, аспирант кафедры.

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Телефон: 8-382-2-26-99-82

E-mail: offis@ssmu.net.ru

Степовая Елена Алексеевна, доктор мед. наук, профессор.

Матюшева Наталья Борисовна, аспирант кафедры.

Буланова Анна Алексеевна, аспирант кафедры.

Мухачева Ольга Владимировна, аспирант кафедры.

Ананина Елена Александровна, аспирант кафедры.

Имеются данные, что при МС развиваются нарушения метаболизма липидов не только на уровне плазмы крови, но и на уровне мембран клеток. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку [5, 6]. Классической моделью для изучения свойств мембран служит мембрана эритроцитов. Липидный бислой, являющийся основной структурной единицей биологической мембраны, регулирует подвижность и активность внутримембранных белков. Физико-химические свойства мембраны влияют на функционирование ферментов, а также рецепторного аппарата. В связи с вышеизложенным представляется целесообразным изучение липидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с МС.

Цель исследования — изучить особенности липидного состава мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с МС.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе специализированного (эндокринологического) дневного стационара городской больницы № 3 Томска эндокринологической клиники СибГМУ. Под наблюдением находилось 44 пациента в возрасте от 35 до 65 лет с МС (20 мужчин и 24 женщины). Верификация диагноза основывалась на критериях диагностики МС, принятых Международной федерацией диабета в 2005 г. Критерием включения являлось наличие МС; критериями исключения — острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последнего года, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония (АД > 200/110 мм рт. ст.), хронические заболевания печени, почек. В качестве контрольной группы обследованы 20 практически здоровых пациентов аналогичного возраста с нормальной массой тела, отсутствием наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертонии, без хронических очагов инфекции, с нормальной толерантностью к глюкозе. Показатели обмена липидов в контрольной группе были в пределах референсных величин. При обследовании в стационаре использовались общеклинические методы и антропометрическое исследование: определение массы тела, роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Анализировался уровень гликемии натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы (в цельной капиллярной крови глюкозооксидазным методом, анализатор КФК-3), измерялось АД. Изучение липидного спектра сыворотки крови включало определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) и проводилось с помощью реактивов фирмы "Olvescs diagnostikum" и "Herbos" на полуавтоматическом анализаторе "Metrola-2300". Липидный экстракт мембран эритроцитов получали по методу J. Folch и соавт. [10]. Содержание общих липидов в мембранах

эритроцитов определяли на основе сульфо-фосфовинилиновой реакции. Содержание общих липидов устанавливали по стандартному раствору триолеина (200, 400, 800 мг%) и рассчитывали по калибровочной кривой. Результаты выражали в мг/мл. Спектр липидов мембран эритроцитов (общие фосфолипиды — ОФЛ, ХС, ТГ, эфиры холестерина) оценивали методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV 254" (Чехия). Определение содержания фракций фосфолипидов (ФЛ) в мембранах эритроцитов (лизофосфатидилхолин — ЛФХ, фосфатидилинозит — ФИ, сфингомиелин — СФМ, фосфатидилхолин — ФХ, фосфатидилсерин — ФС, фосфатидилэтанолламин — ФЭА) осуществляли в системе хлороформ:метанол:вода на пластинках "Silufol UV 254" (Чехия). Качественную оценку хроматограмм проводили с помощью компьютерной программы. Конечные результаты выражали в относительных процентах. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-Инсп-125" (Беларусь). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали показатель НОМА [инсулин натощак (мкед/мл) · глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5].

Результаты исследования были обработаны с использованием стандартного пакета программ "Statistica for Windows" (2002, версия 6.0) фирмы "Statsoft". Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро—Уилка. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, страдали ожирением. Средняя масса тела составляла $109,34 \pm 16,83$ кг. У всех пациентов отмечался абдоминальный тип ожирения. Средняя окружность талии $115 \pm 1,86$ см, соотношения ОТ/ОБ у женщин — $1,09 \pm 0,5$; у мужчин — ОТ/ОБ — $1,16 \pm 0,24$; ИМТ — $35,84 \pm 1,71$ кг/м², что косвенно свидетельствовало о перераспределении жира. Средний уровень систолического АД составлял $160,3 \pm 3,1$ мм рт. ст., диастолического АД (офисного) — $89,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. С учетом показателей углеводного обмена все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 29 пациентов без нарушений углеводного обмена (гликемия натощак (ГН) $5,29 \pm 0,12$ ммоль/л; через 2 ч после приема глюкозы $6,78 \pm 0,23$ ммоль/л), во 2-ю группу — 15 пациентов с нарушениями углеводного обмена. У 6 пациентов 2-й группы диагностировано нарушение ГН ($5,81 \pm 0,17$ ммоль/л, через 2 ч, после приема глюкозы — $7,09 \pm 0,43$ ммоль/л); у 9 пациентов впервые верифицировано нарушение толерантности к глюкозе (ГН $5,85 \pm 0,11$ ммоль/л, через 2 ч — $8,98 \pm 1,16$ ммоль/л). Все пациенты на момент обследования находились на диетотерапии, обучались в "Школе управления весом", получали курс лечебной гимнастики, 9 человек принимали гипотензивную терапию — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Характеристика по-

Таблица 1
Содержание липидов сыворотки у обследованных пациентов

Показатель, ммоль	Группа			p_1	p_2
	1-я	2-я	контроль		
ОХС	6,52 ± 0,47	6,73 ± 0,31	4,64 ± 0,23	< 0,024	> 0,053
ТГ	3,01 ± 0,48	3,28 ± 0,53	1,07 ± 0,18	< 0,052	> 0,051
ХС ЛПВП	1,12 ± 0,17	0,98 ± 0,14	1,22 ± 0,21	< 0,053	> 0,055
ХС ЛПНП	4,37 ± 0,26	5,42 ± 0,29	2,12 ± 0,18	< 0,021	< 0,052

Примечание. Достоверность различий: p_1 — между показателями 1-й группы и контрольной; p_2 — между показателями групп.

казателей обмена липидов в сыворотке крови у обследованных пациентов свидетельствовала о существенных изменениях атерогенного характера (повышение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП) (табл. 1).

При исследовании базального уровня ИРИ обнаружена гиперинсулинемия: ИРИ у пациентов 1-й группы $26,17 \pm 1,45$ мкед/мл. Базальный уровень ИРИ у пациентов 2-й группы — $29,26 \pm 1,82$ мкед/мл. При индивидуальном анализе обращают на себя внимание более высокие значения ИРИ у пациентов с НТГ и ИМТ > 35; индекс НОМА — $6,7 \pm 0,75$ у пациентов 1-й группы и $8,03 \pm 0,92$ у лиц 2-й группы.

Состав липидов мембран эритроцитов у пациентов с МС существенно отличался от аналогичных показателей в группе контроля. Результаты исследования абсолютного содержания общих липидов и ФЛ в мембране эритроцитов пациентов 1-й и 2-й группы показали достоверное повышение уровня общих липидов в 1,5 раза ($p < 0,052$) по сравнению с группой контроля ($1,26 \pm 0,15$ и $0,81 \pm 0,022$ мг/мг белка соответственно) и снижение содержания ФЛ ($0,16 \pm 0,07$ и $0,26 \pm 0,03$) мг на 1 мг белка ($p < 0,053$). При сравнительной характеристике изучаемых параметров у пациентов 1-й и 2-й группы отмечались более выраженные изменения у обследованных во 2-й группе, но разница статистически не достоверна ($p > 0,051$). Результаты исследования фракционного состава общих липидов мембран эритроцитов свидетельствовали о снижении уровня ОФЛ как в 1-й группе — $20,7 \pm 1,74\%$, так и во 2-й — $18,7 \pm 1,92$ (контроль $43,2 \pm 0,58\%$). Содержание ХС в мембране эритроцитов достоверно повышалось до $50,5 \pm 2,14\%$ у пациентов с МС без нарушения углеводного обмена

на и до $58,1 \pm 1,08\%$ — у больных 2-й группы, где МС включал компонент нарушения углеводного обмена (контроль $33,51 \pm 0,53\%$). Концентрация эфиров холестерина имела тенденцию к повышению в обеих группах: (1-я группа — $21,5 \pm 1,29\%$; 2-я группа — $22,3 \pm 1,71\%$; контроль — $20,54 \pm 0,68\%$). Фракционный состав ФЛ мембран эритроцитов (в %) у обследуемых пациентов представлен в табл. 2.

Нами зарегистрировано перераспределение фракционного состава ФЛ мембран эритроцитов, изменения носили однонаправленный характер у пациентов обеих групп и характеризовались уменьшением содержания сфингомиелина (СМ) и ФХ, причем уменьшение этих фракций было наиболее выражено у лиц 2-й группы, и увеличением содержания ЛФХ и ФС.

Таким образом, полученные данные еще раз убедительно свидетельствуют, что эритроцит — высокоспециализированная клетка, которая вовлекается в патологический процесс и претерпевает серьезные изменения структуры и функции. В результате проведенного исследования доказано наличие выраженной дезорганизации липидной фазы мембран эритроцитов у лиц с МС. В мембране эритроцитов обнаружено увеличение относительного содержания холестериновой фракции при снижении уровня общих фосфолипидов, а также увеличение доли эфиров холестерина, ЛФХ, ФС, ФИ и ФЭА на фоне снижения содержания СМ и ФХ. Накопление холестерина в эритроцитарных мембранах может привести к увеличению вязкости бислоя, изменению рецепторного аппарата, нарушениям ионного транспорта [7]. Отчетливое повышение ФЭА во 2-й группе влияет на нарушение внутриэритроцитарного ионного гомеостаза, способствует снижению антиокислительной активности липидов мембран эритроцитов, что усугубляет дисбаланс свободнорадикального окисления. Кроме того, повышение уровня ФЭА и ФС приводит к существенному увеличению электростатических сил взаимодействия факторов свертывания крови с мембраной, что увеличивает вероятность тромбоза. Выявленные изменения липидного компонента мембран эритроцитов, по всей видимости, обусловлены многофакторным метаболическим воздействием на клетки красной крови и эритроцитарную мембрану в условиях инсулинорезистентности. Повышение ЛФХ чревато переходом липидного бислоя в монослой. Фракция ФХ — это основной фосфолипид, локализованный в наруж-

Таблица 2
Фракционный состав (в %) фосфолипидов мембран эритроцитов у обследуемых групп ($M \pm SD$)

Группа обследованных	Фракция фосфолипидов					
	ЛФХ	ФИ	СМ	ФХ	ФС	ФЭА
Контроль	$3,51 \pm 0,55$ $p_1 < 0,054$	$7,21 \pm 0,64$ $p_1 < 0,051$	$22,13 \pm 0,44$ $p_1 < 0,052$	$27,51 \pm 0,33$ $p_1 < 0,051$	$14,53 \pm 0,31$ $p_1 < 0,052$	$24,57 \pm 0,71$ $p_1 > 0,056$
1-я	$11,21 \pm 1,24$	$9,04 \pm 0,84$	$14,17 \pm 1,23$	$21,24 \pm 1,34$	$20,32 \pm 1,78$	$24,73 \pm 1,34$
2-я	$12,06 \pm 1,17$ $p_2 > 0,055$	$11,25 \pm 1,14$ $p_2 > 0,057$	$11,31 \pm 0,74$ $p_2 < 0,053$	$15,13 \pm 1,71$ $p_2 < 0,052$	$25,06 \pm 0,53$ $p_2 < 0,051$	$25,9 \pm 1,27$ $p_2 > 0,054$

Примечание. Достоверность различий: p_1 — с показателями группы контроля; p_2 — между показателями групп.

ном листке эритроцитарных мембран, снижение которого оказывает влияние на антиокислительную активность липидов мембран эритроцитов, что усиливает дисбаланс свободнорадикального окисления.

Выводы

1. При МС наблюдаются нарушения липидного обмена атерогенного характера (повышение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП), что значительно повышает риск развития как макро-, так и микрососудистых осложнений.

2. Изменения липидного состава мембран эритроцитов имеют однонаправленный характер у обследуемых пациентов с МС и характеризуются повышением абсолютного содержания общих липидов и снижением содержания фосфолипидов.

3. Фракционный состав липидов мембран эритроцитов при МС свидетельствует о снижении содержания фосфолипидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина и повышении уровня холестерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. // Ожирение / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004. — С. 44—79.
2. Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х. // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 10—13.
3. Бутрова С. А. // Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / Под ред. Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. — М., 2007. — С. 16—22.
4. Демидова Т. Ю., Косых С. А. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 334—338.
5. Зимин Ю. В. // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71—81.
6. Медведева И. В., Дороднева Е. Ф. и др. // Изв. Челябинск. науч. центра. — 2001. — Вып. 3 (12). — С. 15—18.
7. Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степная Е. А. Физиология и патология эритроцита. — Томск, 2004.
8. Оганов Р. Г. // Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей. — М., 2007. — С. 8—16.
9. Чазова И. Е., Мычка В. В. Метаболический синдром. — М., 2004.
10. Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1144—1149.
11. Ford Earl S., Giles Woyne Y., Dietz William H. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 287. — P. 356—359.
12. Zimmet P., Sbow J., Alberti G. // Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20, N 9. — P. 693—702.

Поступила 28.02.08

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© З. Т. ФАЙЗИЕВА, 2009

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.4

З. Т. Файзиева

ВЛИЯНИЕ ГЛИКОРАЗМУЛИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра фармакологии и клинической фармации (зав. — доктор мед. наук, проф. Х. У. Алиев) Ташкентского фармацевтического института

Изучено влияние препарата гликоразмулин на углеводный и липидный обмен, а также на функциональное состояние печени животных в условиях аллоксанового диабета.

Установлено, что гликоразмулин дает выраженный гипогликемический эффект и положительно влияет на липидный обмен. Кроме того, препарат нормализует функциональное состояние печени.

Ключевые слова: гликоразмулин, липоевая кислота, аллоксановый диабет, гипогликемическая активность, липолитическая активность.

Z.T. Faizieva

EFFECT OF GLYCORAZMULIN ON BLOOD BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS IN ALLOXAN DIABETES

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

The objective of this study was to evaluate the influence of glycorazmulin on carbohydrate and lipid metabolism and on the function of liver in animals with alloxan-induced diabetes. It was shown that glycorazmulin produces a well-apparent decrease in blood glucose level and has beneficial effect on lipid metabolism. In addition, the preparation contributes to the normalization of liver function.

Key words: glycorazmulin, lipoic acid, alloxan-induced diabetes, hypoglycemic activity, lipolytic activity

Известно, что препараты родиолы улучшают умственную и физическую работоспособность, спо-

собствуют сохранению энергетического потенциала организма, повышают устойчивость к воздействию различных экстремальных факторов; задерживают истощение надпочечников при стрессе, предупреждают инволюцию вилочковой железы [1]. Мумие является мощным биологическим стимулятором. На основе родиолы и мумие сотрудниками Ташкентского фармацевтического института был разработан препарат гликоразмулин.

Для контактов:

Файзиева Зиеда Тураевна, канд. мед. наук, доц. кафедры.
Адрес: Узбекистан, 100015, Ташкент, Мирабадский р-н, ул. Айбека-45
Телефон: 8-371-256-06-54
FZT70@mail.ru