

9. Китаев М. И., Тулебеков Б. Т., Собуров К. А. Неспецифическая резистентность организма при адаптации к высокогорью и деадаптации. — Фрунзе, 1990.
10. Кондратьева Е. И., Меняйцева Т. А. // Педиатрия. — 1990. — № 6. — С. 21—24.
11. Кураева Т. Л. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 1. — С. 63—67.
12. Миррахимов М. М., Васильев Н. В., Китаев М. И. Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. — Фрунзе, 1985.
13. Морозов В. Л., Адамбеков Д. А., Сокурено Л. С. Способ определения цитотоксического действия лимфоцитов. А. с. 1491169 А I от 02.05.86, СССР.
14. Раимжанов А. Р., Бримкулов Н. Н., Саманчина Б. Т. // Вопросы экологической кардиологии в Киргизии. — Фрунзе, 1985. — С. 135—143.
15. Faustman D., Scheenfeld D., Ziegler R. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 5. — P. 590.

Поступила 10.02.93

© Б. А. ЗЕЛИНСКИЙ, А. В. ПАЛАМАРЧУК, 1994

УДК 616.379-008.64.-085-036.8-07:616.153.915

Б. А. Зелинский, А. В. Паламарчук

СПЕКТР ФОСФОЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО АНТИОКСИДАНТОВ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Б. А. Зелинский) факультета усовершенствования врачей и лечебного факультета Винницкого медицинского института им. Н. И. Пирогова

Фосфолипиды являются основными структурными компонентами клеточных и субклеточных мембран и определяют уровень активности мембранных ферментов, чувствительность тканей к инсулину. В литературе проблема метаболизма фосфолипидов при сахарном диабете (СД), в том числе диабетической ангиопатии, освещена недостаточно [5, 7—9].

Целью исследования явилось изучение показателей обмена фосфолипидов в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у больных СД, а также их динамики под влиянием комплексного лечения с включением унитиола и токоферола.

Материалы и методы

Обследовано 92 больных СД I типа (60 мужчин и 32 женщины в возрасте от 17 до 45 лет). Средняя степень тяжести заболевания была у 36 больных, тяжелая форма заболевания — у 56. Диабетические ангиопатии различной локализации отмечались у 63 больных. Все больные при поступлении в стационар были в состоянии декомпенсации обменных процессов. Контрольную группу составили 24 практически здоровых лица аналогичного возраста.

Содержание фосфолипидов изучали методом Стеварда, фракции фосфолипидов — методом тонкослойной хроматографии [6]. Разделение фракций фосфолипидов (фосфатидилсерин — ФТС, лизофосфатидилхолин — ЛФТХ, сфингомиелин — СМ, фосфатидилхолин — ФТХ, фосфатидилэтанол-амин — ФТЭА) осуществлялось на силикагеле. Рассчитывали также относительное содержание фракций в крови.

В зависимости от характера лечения выделено 3 группы больных. Больные I-й группы ($n=31$) наряду с интенсифицированной инсулинотерапией получали липамид, метионин, препараты калия, витамины группы В, теоникол. Больные 2-й группы ($n=34$) дополнительно к указанной терапии получали унитиол утром внутривенно капельно на физиологическом растворе натрия хлорида (0,1 мл 5 % раствора унитиола на 1 кг массы тела) и вечером внутримышечно в той же дозе. Курс лечения составлял 2 нед. Учитывая, что унитиол оказывает благоприятное влияние на оксигенацию тканей, существенно повышая как доставку, так и утилизацию кислорода [4], больным 3-й группы ($n=27$) одновременно с внутривенным капельным введением унитиола синхронно про-

M. S. Moldobayeva, D. A. Adambekov, G. R. Bestuzheva, S. I. Tikhonina, K. T. Abazbekova — IMMUNOLOGIC SHIFTS IN RESIDENTS OF THE TYAN SHYAN LOWLANDS AND HIGHLANDS SUFFERING FROM ALIMENTARY OBESITY AND NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Cellular nonspecific immunity was found reduced in residents of the lowlands and highlands suffering from alimentary obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDM), this depression augmenting with the increment of obesity degree and age of NIDM patients ($p<0.01-0.001$). Activities of antihypoxic enzymes in these patients are drastically depressed under conditions of the highlands and do not depend on the patient's age. Lymphocyte killer activity in both patient populations is increased, more so in the highlands; this activity functionally or organically impairs insulin in the body forming with it immune complexes.

водилась ингаляция увлажненного кислорода со скоростью 2 л/мин; внутримышечно вводился токоферола ацетат по 300 мг в сутки.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У больных СД происходят существенные изменения фосфолипидного обмена (табл. 1).

Уровень общих фосфолипидов в сыворотке крови был повышен, особенно у больных с тяжелой формой заболевания и у больных с наличием диабетических ангиопатий (соответственно $3,05 \pm 0,09$ и $3,00 \pm 0,08$ ммоль/л при норме до $1,77 \pm 0,03$ ммоль/л; $p<0,01$). Существенное влияние оказывала длительность заболевания. Так, у больных с длительностью СД более 10 лет содержание фосфолипидов составляло $3,15 \pm 0,15$ ммоль/л, в то время как у больных с длительностью СД менее 1 года — $2,00 \pm 0,07$ ммоль/л ($p<0,05$).

Выявлены изменения соотношения фракций фосфолипидов — увеличение содержания ФТС, ЛФТХ и СМ при снижении уровня ФТХ; содержание ФТЭА осталось без изменений. Изменения в соотношении фракций фосфолипидов более выражены при тяжелой форме заболевания, наличии диабетических ангиопатий, а также при большей длительности заболевания.

Установлено снижение уровня фосфолипидов в эритроцитах, более выраженное при тяжелом течении заболевания и при наличии диабетических ангиопатий. Количество фосфолипидов снижалось по мере увеличения длительности заболевания. Так, если у больных с длительностью заболевания до 1 года уровень фосфолипидов составлял $3,83 \pm 0,13$ ммоль/л, то у болеющих более 10 лет — $2,70 \pm 0,12$ ммоль/л ($p<0,001$).

Содержание фосфолипидов сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных СД

Группа обследованных	Общие фосфолипиды, ммоль/л	ФТС, %	ЛФТХ, %	СМ, %	ФТХ, %	ФТЭА, %
<i>Сыворотка крови</i>						
Больные СД (n=92)	2,83±0,08*	13,65±0,44*	13,21±0,37*	16,36±0,48*	43,68±0,77*	13,14±0,35
В том числе:						
со средней степенью тяжести (n=36)	2,47±0,11*	12,31±0,53*	12,32±0,51*	15,67±0,74*	46,79±1,20*	2,86±0,60
с тяжелой формой (n=56)	3,05±0,09*	14,52±0,61*	13,78±0,50*	16,83±0,62*	41,68±0,92*	13,32±0,43
без ангиопатий (n=29)	2,42±0,13*	12,41±0,89*	11,99±0,68*	15,25±0,67*	47,07±1,16*	13,32±0,74
с ангиопатиями (n=63)	3,00±0,08*	14,21±0,43*	13,76±0,43*	16,90±0,62*	42,11±0,93*	13,05±0,39
Здоровые (n=24)	1,77±0,03	7,85±0,28	8,81±0,33	11,75±0,56	58,31±1,01	12,71±0,67
<i>Мембраны эритроцитов</i>						
Больные СД (n=40)	3,16±0,08*	12,02±0,25*	11,42±0,23*	19,26±0,26*	32,99±0,47*	24,34±0,31*
В том числе:						
со средней степенью тяжести (n=16)	3,56±0,08*	12,02±0,37*	10,89±0,34*	19,11±0,46**	33,30±0,82**	24,56±0,35*
с тяжелой формой (n=24)	2,89±0,09*	12,02±0,35*	11,78±0,29*	19,35±0,30*	32,78±0,58*	24,20±0,47*
без ангиопатий (n=14)	3,64±0,11**	11,14±0,40	10,14±0,29*	18,40±0,48***	34,87±0,89	25,47±0,34**
с ангиопатиями (n=26)	2,90±0,07*	12,49±0,29*	12,11±0,22*	19,73±0,26*	31,99±0,45*	23,73±0,39*
Здоровые (n=20)	4,14±0,04	10,31±0,30	8,57±0,27	17,13±0,34	36,73±0,43	27,33±0,40

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контролем: одна звездочка — $p<0,001$, две — $p<0,01$, три — $p<0,05$.

Изменения спектра фосфолипидов в эритроцитах больных СД проявились повышением уровня ФТС, ЛФТХ и СМ при снижении уровня ФТХ и ФТЭА. Закономерных изменений спектра фосфолипидов в эритроцитах в зависимости от степени тяжести заболевания не было выявлено. У больных без ангиопатий показатели ФТС и ФТХ не отличались от таковых у здоровых, в то время как у больных с ангиопатиями спектр фосфолипидов был изменен по отношению не только к контрольной группе, но и к больным без диабетической ангиопатии. При изучении спектра фосфолипидов в эритроцитах у больных СД в зависимости от длительности заболевания установлено, что эти изменения начинают возникать и нарастать у лиц, болеющих СД более 1 года.

Снижение содержания ФТХ и ФТЭА у больных СД, вероятно, обусловлено замедлением процессов их ацилирования [12]. Уменьшение содержания ФТХ, основного фосфолипида, который располагается на внешней поверхности биомембран, может привести к нестабильности мембран, повышению проницаемости ее для ионов, нарушению функциональной способности и гемолизу эритроцитов [12]. Для поддержания стабильности мембран компенсаторно увеличивается содержание в ней СМ, но в то же время увеличение уровня СМ способствует повышению ригидности мембран эритроцитов, снижению ее пластичности, что приводит к нарушению микроциркуляции и развитию ангиопатии [11].

Поскольку ФТЭА играет важную роль в регуляции транспорта Ca^{2+} , а также функционировании многих ферментов организма [10], уменьшение его содержания свидетельствует о снижении биоэнергетических процессов в эритроцитах, а также является одной из причин нарушения микроциркуляции [1].

Накопление отрицательно заряженного ФТС может влиять на распределение поверхностного за-

ряда липидного бислоя, приводя к изменениям физического состояния мембраны.

Высокое содержание ЛФТХ играет определенную роль в патогенезе атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и др. Повышение содержания ЛФТХ обуславливает повреждение эндотелия микрососудов, что выражается в появлении дефектов в липидном бислое мембраны и возникновении в ней ионных каналов, а также уменьшение барьерных свойств и увеличение проницаемости мембраны, что способствует развитию отека, геморрагических изменений в органах и тканях [2, 3]. Повышенное количество ЛФТХ также косвенно указывает на активацию фосфолипаз, которые избирательно разрушают липиды мембран. Следовательно, увеличение содержания в сыворотке крови и мембранах эритроцитов ЛФТХ является одной из причин нарушения периваскулярного звена микроциркуляции и развития диабетической ангиопатии.

Таким образом, при СД в сыворотке крови и в эритроцитах нарушен как уровень общих фосфолипидов, так и соотношение фракций фосфолипидов, содержание которых находится в зависимости от длительности и тяжести заболевания, а также наличия ангиопатий. Эти изменения липидного состава биомембран, несомненно, приводят к нарушению их функционального состава, что обуславливает необходимость своевременной терапевтической коррекции.

Нами изучались изменения фосфолипидного обмена у больных СД в процессе лечения. Под влиянием лечения у всех больных достигнута компенсация углеводного обмена, вместе с тем характер изменения липидного обмена был разным (табл. 2).

У больных 1-й группы как в сыворотке, так и в эритроцитах достоверных изменений фосфолипидного спектра крови за время лечения не произошло (за исключением содержания ФТС

Состав фосфолипидов сыворотки крови (I) и мембран эритроцитов (II) у больных СД в зависимости от проводимого лечения

Группа	Общие фосфолипиды, ммоль/л	ФТС, %	ЛФТХ, %	СМ, %	ФТХ, %	ФТЭА, %
I						
1-я (n=31)	2,78±0,14	14,39±0,74	12,91±0,67	15,97±0,79	43,27±1,26	13,42±0,51
	2,47±0,10	11,92±0,59***	12,12±0,61	16,19±0,75	46,97±1,38	13,08±0,63
2-я (n=34)	2,87±0,11	12,76±0,82	12,67±0,66	16,93±0,97	44,75±1,39	13,10±0,70
	2,25±0,08*	9,62±0,45**	12,63±0,62	15,44±0,65	49,84±1,01***	12,34±0,37
3-я (n=27)	2,82±0,13	13,96±0,60	14,23±0,51	16,15±0,53	42,59±1,33	12,97±0,55
	1,94±0,06*	9,77±0,44*	10,62±0,35*	12,95±0,31*	54,04±0,87*	12,63±0,28
II						
1-я (n=11)	3,12±0,15	12,93±0,26	11,96±0,48	19,40±0,49	31,36±0,84	24,35±0,51
	3,15±0,16	12,26±0,24	11,75±0,34	18,66±0,46	32,09±0,63	25,32±0,51
2-я (n=13)	3,32±0,12	11,81±0,53	11,13±0,45	19,20±0,52	33,09±1,04	24,69±0,50
	3,70±0,11***	10,86±0,40	10,06±0,28	18,43±0,40	34,61±0,78	26,04±0,59
3-я (n=16)	3,04±0,14	11,98±0,28	11,35±0,21	19,51±0,25	33,54±0,37	23,70±0,37
	3,66±0,08**	10,41±0,26**	9,88±0,23*	18,73±0,23***	35,80±0,44**	25,18±0,40**

Примечание. В числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения. Достоверность различий до и после лечения: одна звездочка — $p < 0,001$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,05$.

в сыворотке крови, которое существенно снизилось).

У больных, получавших унитиол, достоверно снизилось содержание общих фосфолипидов в сыворотке крови, причем как у больных со средней степенью тяжести заболевания, так и у больных с тяжелой формой, а также у больных без диабетической ангиопатии, у которых содержание общих фосфолипидов нормализовалось (до лечения $2,41 \pm 0,18$ ммоль/л, после лечения $1,83 \pm 0,13$ ммоль/л при норме $1,77 \pm 0,03$ ммоль/л). Наряду с этим достоверно уменьшилось количество ФТС и увеличилось содержание ФТХ при относительно заметной положительной динамике уровня других фракций. В эритроцитах отмечается достоверное повышение уровня фосфолипидов, особенно у больных с диабетическими ангиопатиями. У этих больных также отмечено достоверное снижение количества ЛФТХ ($p < 0,05$), ФТС ($p < 0,01$) и повышение содержания ФТХ ($p < 0,05$). Нормализация уровня общих фосфолипидов и спектра фосфолипидов как в плазме, так и в эритроцитах у больных этой группы не наблюдалось.

У больных 3-й группы в сыворотке крови после лечения наблюдалось достоверное снижение уровня как общих фосфолипидов, так и изучаемых фракций ФТС, ЛФТХ, СМ и повышение количества ФТХ. У больных со средней тяжестью СД и без диабетической ангиопатии изучаемые показатели нормализовались.

После лечения унитиолом с синхронной ингаляцией кислорода и токоферолом отмечалось достоверное увеличение содержания в эритроцитах общих фосфолипидов, ФТХ и ФТЭА и снижение уровня ФТС, ЛФТХ и СМ. У больных с диабетическими ангиопатиями после лечения показатели ФТС и ФТХ в эритроцитах не отличались от контрольных.

Таким образом, изменение фосфолипидного спектра отражает степень патологических изме-

нений на уровне биомембраны и может служить критерием эффективности терапии больных СД. Включение в комплексное лечение больных СД унитиола с одновременной ингаляцией кислорода и токоферола оказывает выраженное положительное влияние на фосфолипидный обмен как сыворотки крови, так и эритроцитов, способствует стабилизации клеточной мембраны и улучшает ее функции.

Выводы

1. У больных СД I типа в период декомпенсации происходят существенные изменения фосфолипидного обмена, которые проявляются повышением в сыворотке крови уровня общих фосфолипидов, ФТС, ЛФТХ, СМ при снижении содержания ФТХ, а также снижением в эритроцитах уровня общих фосфолипидов, ФТХ, ФТЭА и увеличением содержания ФТС, ЛФТХ и СМ.

2. Существенного изменения состояния фосфолипидного обмена у больных за время стационарного лечения с применением инсулинотерапии и обычных липотропных препаратов не найдено.

3. Включение донатора сульфгидрильных групп (унитиола) и природного антиоксиданта токоферола ацетата в комплексное лечение способствует существенному улучшению фосфолипидного обмена (как в сыворотке крови, так и в эритроцитах), нормализации ряда его показателей, в том числе при диабетических ангиопатиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов А. А., Касимова Г. М., Мирлатипов Д. Т. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Киев, 1987. — С. 13—14.
2. Антонов В. Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. — М., 1982.
3. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1983.
4. Зелинский Б. А., Гончаров Л. И. // Сахарный диабет. — Саратов, 1985. — С. 104—106.

5. Касимова Г. М., Мирлатипов Д. Т., Абидов А. А., Акбаров Э. С. // *Вопр. мед. химии.* — 1989. — № 3. — С. 42—47.
6. Кейтс М. *Техника липидологии*: Пер. с англ. — М., 1975.
7. Козлов Г. С., Буйдина Т. А., Прибытков Ю. Н. // *Врач. дело.* — 1990. — № 11. — С. 92—94.
8. Максимова О. В., Солун М. Н. // *Пробл. эндокринол.* — 1989. — № 2. — С. 14—18.
9. Марченко Л. Ф., Туркина Т. И., Сапелкина Л. В. и др. // *Там же.* — № 4. — С. 7—12.

10. Рэкер Э. *Биоэнергетические механизмы: Новые взгляды*: Пер. с англ. — М., 1979.
11. Kamada T., Otsuyi S. // *Diabetes.* — 1983. — Vol. 32, N 7. — P. 585—591.
12. Shohet S. B. // *Мембраны и болезнь*: Пер. с англ. — 1980. — С. 76—89.

Поступила 22.07.93

© М. А. ЛЯПИС, Л. И. КАЗИБРОДА. 1994

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915-39

М. А. Ляпис, Л. И. Казиброда

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ГНОЙНОЙ РАНЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В. А. Шидловский) Тернопольского медицинского института им. акад. И. Я. Горбачевского

Работами последних лет [3, 5, 6] подведены определенные итоги изучения процессов свободно-радикального окисления липидов (СРОЛ) у больных сахарным диабетом (СД). В этих исследованиях однозначно констатируется интенсификация процессов СРОЛ. Установлено, что хроническая инсулиновая недостаточность, выступающая как стрессорный фактор, активация липолиза и поступление в сосудистое русло большого количества свободных жирных кислот являются предпосылкой активации СРОЛ [4]. Известно, что свободные радикалы оказывают повреждающее действие на уровне тканей [9] и клетки [10], участвуют в механизме деструкции сосудистого эндотелия [11], подавляют синтез простациклина — физиологического ингибитора агрегации тромбоцитов [1].

Вышесказанное позволяет предположить весьма значительную роль процессов СРОЛ в патогенезе гнойно-воспалительных осложнений СД, немаловажными факторами в возникновении которых являются нейропатия и регионарная ишемия, развивающаяся вследствие диабетических ангиопатий, и грубые структурные нарушения микроциркуляторного русла [5].

Упомянутые исследования касались в основном изучения показателей СРОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови в эксперименте и в клинике. Изучение указанных процессов в тканях гнойной раны у больных СД до настоящего времени, по данным литературы, не проводилось, что явилось основанием для настоящего исследования.

Материалы и методы

У 17 больных гнойно-воспалительными поражениями мягких тканей на фоне СД (1-я группа) и у 19 аналогичных пациентов без инсулиновой недостаточности (2-я группа) были изучены показатели СРОЛ и АОЗ в тканях.

В 1-й группе все больные страдали инсулиннезависимым СД (II тип) среднетяжелой и тяжелой степени. Локализация и степень распространения гнойно-воспалительных процессов в обеих группах были приблизительно идентичны. Возраст обследованных колебался от 30 до 60 лет. Исследования проводились при поступлении в стационар. Тактические подходы к лечению в каждой из исследуемых групп были одинаковы.

С целью изучения процессов СРОЛ в тканях (10 % гомотенат) определяли содержание его продуктов — диеновых конъюгатов (ДК), перекись-образований (ПО) и малонового

диальдегида (МДА). Об активности антиоксидантной системы (АОС) судили по содержанию витаминов А и Е, восстановленного (SH) и окисленного (SS) глутатиона, а также фермента СРОЛ — супероксиддисмутазы (СОД), определяемому спектрофотометрически (G. Ellman, 1959; L. Placez, 1968; Z. Keizo, 1981).

Ткань брали на визуально определяемой границе распространения гнойно-воспалительного процесса.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у больных СД с гнойно-воспалительным поражением мягких тканей повышено содержание конечного продукта ПОЛ — МДА ($3,22 \pm 0,18$ мкмоль/л, во 2-й группе $2,69 \pm 0,16$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Достоверных различий в содержании начальных и промежуточных продуктов ПОЛ у больных обеих групп не обнаружено. Уровень ДК составил у больных 1-й и 2-й групп соответственно $14,55 \pm 0,67$ и $13,45 \pm 0,32$ мкмоль/л ($p > 0,1$), ПО — $23,31 \pm 0,29$ и $24,08 \pm 0,55$ мкмоль/л ($p > 0,1$). Анализ показателей АОС позволяет предположить, что именно в этом звене биохимических превращений кроется основная причина интенсификации СРОЛ. Это подтверждается уменьшением уровня SH-глутатиона и увеличением уровня SS-глутатиона, что является одним из основных звеньев в патогенезе морфологических нарушений, ведущих к деструкции и изменению проницаемости клеточных мембран сосудистого эндотелия [2], а также значительным снижением содержания витаминов А и Е. Так, количество SH-глутатиона у больных 1-й и 2-й групп составило соответственно $0,80 \pm 0,04$ и $0,90 \pm 0,04$ мкмоль/л ($p < 0,05$), SS-глутатиона — $0,97 \pm 0,19$ и $1,15 \pm 0,03$ мкмоль/л ($p < 0,05$), витамина А — $1,18 \pm 0,06$ и $2,29 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$), витамина Е — $7,99 \pm 1,01$ и $15,99 \pm 0,25$ мкмоль/л ($p < 0,0001$). Факт значительного снижения уровня витаминов А и Е у больных 1-й группы заставляет предположить, что основная причина нарушений в процессах СРОЛ связана с наличием эндокринной патологии, а не с банальными гнойно-воспалительными поражениями мягких тканей.

Высказывая мнение о решающей роли в интенсификации СРОЛ метаболических последствий СД, мы имели в виду состояние адаптационных механизмов к интенсификации этого процесса