

Е. А. Лебедева

АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербова) Самарского государственного медицинского университета

В исследованиях последних лет широко обсуждается влияние продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на формирование сосудистых осложнений сахарного диабета. Общеизвестным является тот факт, что при диабете процессы ПОЛ значительно ускоряются, и накопление продуктов перекисидации коррелирует с выраженностью диабетических микроангиопатий (МАП) [6]. Большинство авторов изучали состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты в мембранах и цитоплазме клеток, в частности эритроцитов [1, 5]. В нашем исследовании мы сделали акцент на изучение антиоксидантных факторов плазмы крови, так как именно здесь происходят основные процессы образования и нейтрализации свободных радикалов.

Мы определяли концентрацию в плазме селена — жизненно важного микроэлемента, обладающего антиоксидантными свойствами. Он ингибирует реакции взаимодействия кислорода с органическими радикалами и препятствует окислению ненасыщенных жирных кислот и липидов. Селен входит в состав глутатионпероксидазы (ГП), которая локализована в эритроцитах и осуществляет восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей. Другим неферментативным антиоксидантом, изученным в нашей работе, была мочева кислота; считают, что она способна ингибировать образование перекисного радикала и защищает липопротеиды от окисления [7]. Как интегральный показатель антиоксидантных неферментативных факторов нами была изучена общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы. Ферментативное звено представлено экстрацеллюлярной супероксиддисмутазой (СОД) и каталазой.

Целью настоящей работы было изучение процессов ПОЛ и элементов низкомолекулярной и ферментативной защиты плазмы крови у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с различной длительностью заболевания и выраженностью диабетических МАП.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 114 больных ИЗСД в возрасте от 15 до 70 лет (средний возраст $36,8 \pm 2,2$ года), из них 63 мужчины и 51 женщина. Впервые выявленный диабет диагностирован у 13 пациентов, диабет длительностью от 1 года до 5 лет — у 33, от 6 до 10 лет — у 30, более 10 лет — у 38 человек. Все больные находились в состоянии декомпенсации. В зависимости от наличия и выраженности МАП все пациенты были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 13 больных с впервые выявленным сахарным диабетом без признаков МАП. 2-ю группу составили 50 человек с начальными проявлениями сосудистых поражений — ретинопатией I стадии, нефропатией I стадии, периферической ангио- и нейропатией без выраженного болевого синдрома и трофических язв. В 3-ю группу вошел 51 пациент с выраженными проявлениями МАП — ретинопатией II—III стадии, нефропатией II—III стадии, ангио- и нейропатией с постоянным болевым синдромом или трофическими нарушениями.

Исследование проводили в 2 этапа. На I этапе обследовали 69 пациентов, у которых изучали интенсивность ПОЛ по содержанию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), определяли концентрацию селена плазмы, активность ГП эритроцитов, а также АОА плазмы. На II этапе работы обследовали 45 больных с МАП, у которых определяли активность СОД, каталазы и концентрацию мочевои кислоты в плазме. Контрольная группа состояла из 51 здорового донора.

Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [9], содержание ДК — путем фотометрирования [2]. Активность СОД измеряли по реакции восстановления нитросинего тетразолия [4], активность каталазы — по методике [10], основанной на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Активность ГП в эритроцитах определяли по методу [3], концентрацию селена в плазме — спектрофлуориметрическим методом [12], содержание мочевои кислоты — по реакции [11]. Общую АОА оценивали по способности плазмы уменьшать окисление липопротеидов под влиянием ионов двухвалентного железа [8].

Результаты и их обсуждение

Как показали наши исследования, при декомпенсированном сахарном диабете наблюдается высокодостоверное ($p < 0,001$) повышение уровня МДА и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение содержания ДК по сравнению с контролем (табл. 1). Эти изменения отмечены как у больных с впервые выявленным диабетом, так и у длительно болеющих пациентов с МАП. Мы не обнаружили достоверных различий в концентрации селена плазмы у больных диабетом и здоро-

Таблица 1

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы у больных ИЗСД в зависимости от выраженности МАП

Группа обследованных	Число обследованных	МДА, нмоль/мл	ДК, усл. ед.	Селен, нг/мл	Активность ГП, ед. на 10^6 клеток	АОА, усл. ед.
1-я	13	$4,20 \pm 0,19^{***}$	$8,07 \pm 0,61^*$	$91,47 \pm 6,50$	$51,47 \pm 6,50$	$62,22 \pm 2,81^{**}$
2-я	28	$4,23 \pm 0,16^{***}$	$7,37 \pm 0,24$	$98,70 \pm 4,18$	$51,57 \pm 3,60$	$51,15 \pm 2,61$
3-я	28	$4,24 \pm 0,17^{***}$	$7,71 \pm 0,24^*$	$94,48 \pm 2,54$	$54,31 \pm 3,42$	$49,21 \pm 3,07$
Контрольная	35	$3,30 \pm 0,06$	$6,70 \pm 0,24$	$96,30 \pm 2,60$	$58,35 \pm 2,57$	$47,90 \pm 2,56$

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочки — достоверность различий с контролем: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

Таблица 2

СОД, каталаза, мочевая кислота у больных ИЗСД при наличии начальных (1-я группа) и выраженных (2-я группа) МАП

Группа обследованных	Число обследованных	Активность СОД, ед. на 1 мг белка	Активность каталазы, ед./с	Мочевая кислота, мм/л
1-я	22	$9,26 \pm 1,01$	$1,06 \pm 0,28$	$176,66 \pm 14,22^{**}$
2-я	23	$14,28 \pm 1,91$	$0,85 \pm 0,12$	$163,75 \pm 27,57^{**}$
Контрольная	16	$10,35 \pm 1,27$	$1,21 \pm 0,25$	$282,72 \pm 27,50$

вых лиц. Данные литературы по этому вопросу весьма разноречивы. Одни авторы находят снижение уровня селена [22], другие указывают на его повышение [14, 15] при неизменной активности ГП. Наши результаты согласуются с работой [25], где не обнаружено существенных различий между больными ИЗСД и здоровыми.

Активность ГП эритроцитов также не претерпевает достоверных различий ни у больных с впервые выявленным диабетом, ни у пациентов с МАП. Можно сделать вывод, что система селен плазмы — ГП эритроцитов не изменяется при ИЗСД, несмотря на усиление ПОЛ. Вопрос об активности внутриклеточных ферментов, в том числе ГП, широко дискутируется в литературе. Одни авторы [16, 26] показали достоверное снижение ГП и СОД эритроцитов (причем у больных с ретинопатией уменьшение активности ГП было значительнее, чем в группе без МАП), другие [21] нашли увеличение активности ГП и снижение СОД эритроцитов. И. И. Дедов и соавт. [5] обнаружили достоверное повышение активности эритроцитарных ферментов у больных в дебюте заболевания. Однако в последнее время стали появляться работы, свидетельствующие о сохранении активности ГП и СОД [13, 19]. Т. С. Балашова и соавт. [1] не обнаружили достоверных различий в активности СОД, каталазы, ГП эритроцитов у больных с явлениями МАП и без них, что согласуется с нашими исследованиями. Активность сывороточных ферментов — экстрацеллюлярной СОД и каталазы — также достоверно не отличалась от нормы (табл. 2). К аналогичным выводам пришли S. Marklund и B. Hagglof [20]. Однако в других исследованиях [18, 23] обнаружено повышение активности СОД в плазме у лиц с большой длительностью диабета при сочетании с нефропатией.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что больные ИЗСД находятся в состоянии оксидантного стресса на всех стадиях формирования и прогрессирования МАП, однако активность системы селен — ГП, плазматической СОД и каталазы не изменяется. Защита клеток и тканей от повреждающего действия свободных радикалов осуществляется, по-видимому, не ферментами, а низкомолекулярными соединениями. Показано, что АОА, которая является интегральным показателем неферментативной антиперекисной защиты, достоверно повышается у лиц с впервые выявленным диабетом в ответ на оксидантный стресс. Но у больных с длительно существующим диабетом, осложненным МАП даже в начальных стадиях развития, мы наблюдали истощение этого защитного механизма и снижение АОА до контрольных значений.

Концентрация мочевой кислоты как одного из антиоксидантов плазмы изучена нами у 20 больных ИЗСД, осложненным МАП, и у 11 лиц контрольной группы. Показано, что уровень мочевой кислоты у больных диабетом был достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). Аналогичные результаты получены в работах [17], причем снижение антиоксидантной способности плазмы коррелировало с уровнем мочевой кислоты [24]. Таким образом, уменьшение концентрации одного из антиоксидантов плазмы — мочевой кислоты может привести к несостоятельности противоперекисной защиты и способствовать формированию диабетических МАП.

Выводы

1. Система селен плазмы — ГП эритроцитов, активность экстрацеллюлярной СОД, каталазы не изменяются при сахарном диабете, осложненном МАП различной выраженности.

2. Общая АОА плазмы возрастает при впервые выявленном сахарном диабете и возвращается к норме при формировании МАП, что на фоне оксидантного стресса способствует развитию сосудистых осложнений.

3. Отмечено снижение концентрации мочевой кислоты как одного из компонентов неферментной антиокислительной системы плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А. и др. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 23—27.
2. Верболович В. П., Петренко Н. А. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 1. — С. 26—28.
3. Гаприлов А. Р., Хмара Н. Ф. // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 721—724.
4. Гуревич В. С., Конторщикова К. Н., Шаталина Л. Б. // Там же. — 1990. — № 4. — С. 44—46.
5. Дедов И. И., Горелышева В. А., Романовская Г. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 6. — С. 32—33.
6. Зверихановский Ф. А., Жулкевич И. В., Данилишина В. С., Жулкевич Г. Д. // Там же. — 1987. — № 4. — С. 15—18.
7. Кения М. В., Лукаш А. И., Гуськов Е. П. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113. — С. 456—462.
8. Клебанов Г. К., Бабенкова И. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59.
9. Коробейников О. Н. // Там же. — 1989. — № 7. — С. 8—10.
10. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Т. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
11. Рябов С. И., Наточин Ю. В., Бондаренко Б. Б. Диагностика болезней почек. — Л., 1979.
12. Bayfield R. F., Romalis L. J. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 144. — P. 569—576.
13. Bono A., Caimi G., Catonia A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 264—266.
14. Dohi T., Kawamura K., Morita K. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 20, N 11. — P. 671—675.
15. Gebre-Medhin M., Ewald U., Tuvemo T. // Upsala J. med. Sci. — 1988. — Vol. 93, N 1. — P. 57—62.
16. Hagglof B., Marklund S. L., Holmgren G. // Acta endocrinol. — 1983. — Vol. 102, N 2. — P. 235—239.
17. Herman J. B., Medalie J. H., Goldbout U. // Diabetologia. — 1979. — Vol. 12. — P. 47—52.
18. Hisashi N., Moriyasu T., Yuichi H. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1990. — Vol. 33, N 12. — P. 965—971.
19. Jos J., Rybak M., Patin P. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 16. — P. 498—503.
20. Marklund S. L., Hagglof B. // Clin. chim. Acta. — 1984. — Vol. 142, N 3. — P. 299—305.
21. Matkovic B., Vorga S. L., Szabo L., Witas M. // Horm. Metab. Res. — 1982. — Vol. 14, N 1. — P. 77—79.
22. Schlienger J. L., Grunenberger F., Marier E. A. et al. // Presse med. — 1988. — Vol. 17, N 21. — P. 1076—1079.
23. Takao I., Jasushi K., Kunio J. et al. // J. clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 134—146.

24. Tsai E. T., Brunzell J. D., Chait A. // J. Amer. diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 7A.
25. Uehara S., Honjo K., Hirano F. et al. // J. clin. Biochem. Nutr. — 1988. — Vol. 5, N 3. — P. 201—207.
26. Uzel N., Sivas A., Uysal M., Oz M. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19, N 2. — P. 89—90.

Поступила 02.11.95

Ye. A. Lebedeva — ANTIOXIDANT SYSTEMS OF BLOOD PLASMA IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC MICROANGIOPATHIES

Summary. The parameters of lipid peroxidation and enzymatic and low-molecular antioxidant systems of blood plasma were

studied in 114 patients with insulin-dependent diabetes mellitus and 51 donors (control group). The activities of extracellular superoxide dismutase, catalase, concentrations of plasma selenium, activity of red cell glutathion peroxidase, and the level of uric acid were measured. Oxidant stress was found to involve no changes of the enzymatic component of antiperoxide defense in patients both at the debut of the disease and with diabetic angiopathies. Evidently, the cell protection is performed not by the enzymatic, but by the low-molecular antioxidant system. The level of total antioxidant activity of the plasma is increased in newly diagnosed diabetes and normalizes by the time of formation of microangiopathies. The concentration of uric acid — one of the plasma antioxidants — is reliably decreased in comparison with the control, which may be significant in the pathogenesis of microangiopathies.

© С. А. АБУСУЕВ, Д. Г. ХАЧИРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-02:615.285.7-22]-07

С. А. Абусуев, Д. Г. Хачиров

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Кафедры эндокринологии (зав. — проф. С. А. Абусуев) и общей гигиены и экологии человека (зав. — проф. Д. Г. Хачиров) Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала

Данные об эпидемиологии сахарного диабета (СД) в сельской местности Дагестана [1, 2] свидетельствуют о значительном влиянии на заболеваемость природных (высотные климатогеографические пояса, зоны) и антропогенных экологических факторов (средства химизации сельскохозяйственного производства). Установлено, что интенсивные показатели (ИП) заболеваемости СД зависят от суммарных показателей интенсивности применения пестицидов минеральных удобрений, в том числе и азотных.

В то же время, по данным [3], больные СД среди множества причин, провоцировавших, по их мнению, развитие болезни, не отметили средства химизации сельскохозяйственного производства, имеющие тотальное влияние на население, особенно сельское. Авторы не сообщают о месте жительства анкетированных больных и их социальном положении, профессии. Возможно, то, что приоритетные экологические факторы в сельской местности не вошли в группу факторов риска СД, объясняется как отсутствием научно обоснованных данных о диабетогенной значимости средств химизации сельскохозяйственного производства, так и сложившимся традиционным отношением к группе факторов риска этого заболевания. Больные выбирали ответы на предложенные вопросы. Эти же авторы рассматривают развитие СД при сочетании наследственной предрасположенности и неблагоприятного воздействия среды как наиболее вероятный путь реализации диабетогенности экосистемы.

В соответствии с современной классификацией ВОЗ выделяются также формы СД, развивающиеся в результате воздействия химических веществ, повреждения рецепторов к инсулину. В условиях клиники и экспериментальных исследований установлено, что пестициды оказывают общетоксическое действие, обладают кумулятивными свойствами и дают отдаленные мутагенный, эмбриотоксический, гонадотропный, тератогенный и бластомогенный эффекты.

Учитывая полученные данные о выявлении зависимости заболеваемости СД от суммарной территориальной нагрузки (ТН) пестицидов, целью настоящей работы было изучение диабетогенности таких приоритетных химических групп пестицидов, как хлорорганические (ХОС), фосфорорганические (ФОС), медьсодержащие (МС) и карбаматы, являющиеся приоритетными элементами в экосистеме сельской местности Республики Дагестан. В течение последних 3—5 лет ТН пестицидов существенно снизилась, однако, учитывая высокую интенсивность их применения в предшествовавшие годы и кумулятивные свойства, а также неблагоприятные отдаленные последствия, в работе сочли целесообразным использовать данные о ТН перечисленных пестицидов за 5 лет (1983—1987). В доступной литературе нет сведений о потенциальной диабетогенной значимости перечисленных приоритетных химических групп пестицидов, хотя они и находят широкое применение в хозяйственной деятельности.

Материалы и методы

Для изучения влияния ХОС, ФОС, МС и карбаматов на заболеваемость СД использованы данные об ассортиментном индексе (АИ) ТН пестицидов в пределах отдельных сельских административных районов, разделенных на 4 группы с учетом величины АИ применения каждой химической группы веществ. АИ ТН пестицидов — безразмерная единица измерения, представляющая произведение ТН (в кг/га) на величину оценочного балла для каждого пестицида отдельно или химической группы суммарно. Оценочный балл учитывает токсичность, кумулятивные свойства, стойкость и летучесть пестицидов. Минимальный оценочный балл — единица. Чем больше превышение над единицей, тем больше биологическая опасность, фактор риска.

Риск развития СД оценивали по величине индекса экологического риска (ИЭР), являющегося отношением ИП заболеваемости СД во 2, 3 и 4-й группах сельских районов к ИП в 1-й группе с наименьшими величинами АИ для всех 4 химических групп пестицидов. Чем выше АИ, тем больше опасность для здоровья населения.

В качестве источников информации использованы данные республиканской и районных станций защиты растений, районных центров санэпиднадзора, накопленные и систематизированные на кафедре общей гигиены и экологии человека Дагестанской государственной медицинской академии в 1983—1987 гг. Данные о заболеваемости СД за 1985—1993 гг. взяты