

являются результатом неэнзиматического гликирования коллагена подкожного сухожилия и тканей сустава, что по мере нарастания давности делает ткань тугоподвижной [10]. Хроническая гипергликемия обуславливает гипергликирование, а также гиперпродукцию коллагеновых цепей типа проколлагена III пептида [11]. Вне зависимости от механизма отмечается четкая корреляция между наличием ОПС и выявляемостью микрососудистых осложнений типа ретинопатии и нефропатии [16].

Вопрос лечения ОПС не разработан, и в доступной нам литературе не удалось найти никаких рекомендаций на этот счет. Профилактическим мероприятием является, по мнению исследователей, оптимизация метаболического контроля с самого начала манифестации ИЗСД, т.е. та рекомендация, которая большинством диабетологов считается современной принципиальной установкой в отношении предупреждения поздних осложнений болезни вообще [3, 5, 11, 16].

Авторами настоящего сообщения проводятся уже в течение 1,5 лет попытки лечения ОПС двумя методами: курсовое лечение андолом (водорастворимой формой аспирина) и применение лазеротерапии на область поражения.

Результаты лечения будут представлены в отдельном сообщении.

Выводы

1. Ограничение подвижности суставов является часто встречающимся осложнением ИЗСД у детей и подростков.

2. У больных ИЗСД ограничение подвижности суставов положительно коррелирует с неудовлетворительным контролем гликемии, длительностью заболевания.

3. Наличие ограничения подвижности суставов у детей и подростков с ИЗСД примерно с 50% вероятностью свидетельствует, что у этих же больных имеет место ретинопатия, доклиническая стадия нефропатии (микроальбуминурия).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1994

УДК 616.379-008.64-053.2-07:616.153.1

Л. Н. Щербачева, Н. Б. Лебедев, А. П. Князева, Б. П. Мищенко

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ

Эндокринологический научный центр (дир.—акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН. Москва

Изучением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) стали углубленно заниматься с конца 70-х годов. В работах ряда авторов [1, 3, 7] было показано, что при экспериментальном диабете и у больных сахарным диабетом увеличивается уровень продуктов ПОЛ в плазме крови, снижается активность ферментов антиоксидантной защиты.

Известно, что индукция ПОЛ в биологических мембранах может осуществляться анион-радикалом O_2^- и другими активными формами кислорода, которые запускают целый каскад реакций свободнорадикального окисления, продукты которого оказывают токсическое действие на клетку

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Эндокринология.— М., 1989.— С. 226—311.
2. Ефимов А. С. // Диабетические ангиопатии.— М., 1989.— С. 10—18.
3. Касаткина Э. П. // Сахарный диабет у детей.— М., 1990.— С. 204—215.
4. Шинкаренко И. А.— БМЭ.— М., 1977.— Т. 7.— С. 1602—1606.
5. D'Antonio J. A., Ellis D., Doft B. H. // Diabet. Care.— 1989.— Vol. 12.— P. 694—700.
6. Ellis D., Orchard T. J., Portuese E. // Diabetes.— 1992.— Vol. 41.— Suppl. 1.— P. 32A.
7. Ficicioglu C., Kiziltan M., Aydin A. et al. // Diabetologia.— 1993.— Vol. 36.— P. 195A.
8. Klein R., Klein B. // Arch. intern. Med.— 1992.— Vol. 152.— P. 153—158.
9. Krip M., Veijola R., Risteli L. et al. // Diabet. in the Young.— 1990.— № 24.— P. 20.
10. Monnier V. M., Vishwanath V., Frank K. E. et al. // New Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 314.— P. 403—408.
11. Reimer-Weit M., Burger W., Kroll M. et al. // Pediat. adolesc. Endocr.— 1988.— Vol. 17.— P. 111—121.
12. Roe T. F., Costin G., Kaufman F. R. // J. Pediat.— 1991.— Vol. 119.— P. 178—182.
13. Rosenbloom A. L., Frias J. L. // Clin. Res.— 1974.— Vol. 22.— P. 92.
14. Rosenbloom A. L. // Pediat. Clin. N. Amer.— 1984.— Vol. 31.— P. 569—589.
15. Silink M., Donaghue K., Fairchild J. et al. // Diabet in the Young.— 1990.— № 24.— P. 28.
16. Sperling M. A. // Pediat. Clin. N. Amer.— 1987.— Vol. 34.— P. 919—934.
17. Starkman H., Brink S. // Diabetes Care.— 1982.— Vol. 5.— P. 534—536.
18. Vukovic J., Dumie M., Radica A. // Diabet. in the Young.— 1992.— Abstr. Issue.— P. 20.

Поступила 09.03.94

N. B. Lebedev, T. L. Kurayeva—LIMITED MOBILITY OF THE JOINTS: A COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Summary. The incidence of a specific complication, limited mobility of the joints (mainly of interphalangeal joints of the hand), was estimated in 108 patients aged 6 to 22 with insulin-dependent diabetes of 5 and more years duration. It was found to be high: 44%. This complication more frequently develops in cases of poor metabolic control and longer disease duration. Limited mobility of the joints in children and adolescents with insulin-dependent diabetes permits predict in them with a 50% probability early manifestations of retinopathy and nephropathy. A classification of this complication by three degrees is offered.

и могут быть одним из патогенетических факторов в манифестации инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) и развитии специфических осложнений.

Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают повреждающее действие на клетку, существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов в организме, так называемая антиоксидантная защита. Ведущую роль в регуляции ПОЛ играют ферменты, такие, как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГЛП), глутатионредуктаза.

В литературе существуют противоречивые мнения о характере изменения активности ферментов антиоксидантной защиты при сахарном диабете у детей. Поэтому целью нашего исследования было показать, как меняется активность ферментов антиоксидантной защиты у детей в зависимости от степени компенсации и длительности заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 60 детей (43 девочки и 17 мальчиков) в возрасте от 5 до 15 лет, больных ИЗСД. Все больные находились на стационарном лечении, получали терапию инсулином.

Контрольную группу составили 10 здоровых sibсов пробандов, больных сахарным диабетом, в возрасте от 7 до 15 лет.

Степень компенсации сахарного диабета оценивали по уровню гликированного гемоглобина (Hb A₁), который определяли с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim». Уровень Hb A₁ менее 10% свидетельствовал об удовлетворительной компенсации, уровень более 10% — о декомпенсированном состоянии.

У 16 из 60 обследованных детей длительность заболевания составляла более 7 лет (группа длительно болеющих детей).

Активность ферментов антиоксидантной защиты и уровень продуктов ПОЛ оценивали как в общей группе детей с ИЗСД, так и в зависимости от степени компенсации диабета и его длительности.

Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак. В качестве антикоагулянта использовали ЭДТА (1 мг/мл). Кровь центрифугировали при 3000 об/мин. Об активности процессов ПОЛ судили по содержанию в плазме крови гидроксидов (ГП) и малонового альдегида (МДА) [2].

Активность ферментов измеряли в эритроцитах, предварительно отмытых от плазмы 0,9% NaCl. СОД определяли по методу, предложенному N. Nishikimi и описанному С. Чевари и соавт. [9]. Метод основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксидные анионы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия восстановленной формы НАД·Н и феназинметасульфата (ФМС). В результате этой реакции НСТ восстанавливается с образованием гидразинтетразолия и регистрируется при 540 нм. В присутствии СОД процент восстановления НСТ уменьшается. За единицу активности принимали 50% торможения реакции восстановления НСТ, активность фермента выражали в условных единицах на 1 мл эритроцитов. ГЛП определяли по методу, описанному В. М. Моин [6]. Мерой активности фермента являлась скорость окисления глутатиона в присутствии ГП третичного бутила. Концентрацию восстановленного глутатиона до и после инициации с ферментом определяли колориметрически. Активность фермента выражали в мкм/мин на 1 г гемоглобина.

Гемоглобин определяли гемоглобинцианидным методом с помощью стандартных наборов.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики по Стьюденту, проведен корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у детей с ИЗСД усилены процессы ПОЛ. Как видно из табл. 1, уровень ГП и МДА в сыворотке крови у больных достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (здоровые sibсы пробандов больных диабетом). Следует отметить, что

уровень МДА повышался более значительно, чем уровень ГП. Известно, что МДА является самым токсичным веществом, оказывающим повреждающее действие на клеточные мембраны.

Из известных в настоящее время ферментов антиоксидантной защиты организма мы исследовали активность СОД и ГЛП. СОД является единственным ферментом, который катализирует ферментную дисмутацию супероксида кислорода. Действие другого фермента — ГЛП направлено на разрушение как перекисей, так и перекисных соединений липидов.

В общей группе детей с ИЗСД (см. табл. 1) активность СОД была достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контроле, а активность ГЛП достоверно ниже ($p < 0,001$). В исследуемой нами ранее группе взрослых больных ИЗСД активность СОД всегда была ниже контрольных значений независимо от степени тяжести сахарного диабета [7].

Следовательно, можно предположить, что у детей, больных ИЗСД, увеличение активности СОД является, по-видимому, компенсаторной реакцией развивающегося организма.

По данным ряда авторов, степень компенсации диабета, определяемая по показателям гликемии и глюкозурии, не влияет на уровень первичных и вторичных перекисей [8].

Наши исследования показали (табл. 2), что у детей с ИЗСД в декомпенсированном состоянии (Hb A₁ 13,3 ± 0,38%) уровень ГП и МДА в сыворотке крови был достоверно выше, чем у больных, находящихся в состоянии компенсации (Hb A₁ 9,03 ± 0,36%). Однако при компенсации сахарного диабета уровень ГП и МДА не снижался до нормальных значений и оставался достоверно выше, чем в контроле. Не исключено, что повышенный уровень первичных и вторичных перекисей липидов у детей в компенсированном состоянии можно рассматривать как один из пусковых механизмов в развитии поздних специфических осложнений сахарного диабета.

Повышение активности СОД в условиях компенсации у детей было недостоверно, в то время как активность ГЛП была достоверно снижена ($p < 0,001$), как и в общей группе обследованных.

Таким образом, глутатионпероксидазная система, являясь эффективной системой антиоксидантной защиты организма, при ИЗСД у детей изменяется в большей степени, чем супероксиддисмутазная.

Длительность заболевания не влияла на уровень первичных и вторичных перекисей липидов. Уровень ГП и МДА оставался повышенным

Таблица 2

Показатели ПОЛ у детей с ИЗСД в зависимости от степени компенсации

Таблица 1

Показатели ПОЛ у детей с ИЗСД и здоровых sibсов		
Показатель	Больные ИЗСД (n=60)	Sibсы (n=10)
ГП, усл. ед/мл	1,65 ± 0,09	1,12 ± 0,12
МДА, ммоль/л	5,22 ± 0,16	2,91 ± 0,23
СОД, усл. ед. на 1 мл эритроцитов	216,48 ± 9,57	164,7 ± 5,62
ГЛП, мкМ/мин на 1 г гемоглобина	236 ± 9,11	309,6 ± 13,1

Показатель	Компенсация (Hb A ₁ 9,03 ± 0,36%)	Декомпенсация (Hb A ₁ 13,03 ± 0,38%)
ГП, усл. ед/мл	1,39 ± 0,13	1,79 ± 0,13*
МДА, ммоль/л	4,59 ± 0,32	5,47 ± 0,21*
СОД, усл. ед. на 1 мл эритроцитов	188,58 ± 19,68	232,46 ± 10,42*
ГЛП, мкМ/мин на 1 г гемоглобина	268,98 ± 8,65	222,56 ± 17,3**

* $p < 0,05$.
** $p < 0,001$.

Примечание. Во всех случаях $p < 0,001$.

в обеих группах в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). У детей, длительно (более 7 лет) болеющих ИЗСД, отмечено снижение активности СОД и ГЛП.

Выводы

1. При ИЗСД у детей повышение уровня ГП и МДА в плазме крови сопровождается достоверным снижением уровня ГЛП и повышением активности СОД. Повышение активности СОД, видимо, носит компенсаторный характер. Снижение активности ГЛП более выражено у больных в декомпенсированном состоянии.

2. Определение активности ГЛП у детей с ИЗСД является наиболее информативным маркером состояния системы антиоксидантной защиты.

3. Длительность сахарного диабета существенно не влияет на активность ферментов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Полякова И. А., Князева А. П. // Пробл. эндокринологии.— 1992.— № 6.— С. 34—35.

© Л. Г. ЧУГУНОВА, И. И. ДУБИНИНА, 1994

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915-39

Л. Г. Чугунова, И. И. Дубинина

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра биохимии (зав.—акад. РАН Е. А. Строев), кафедра эндокринологии (зав.—доц. И. И. Дубинина) Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

В последние годы повысился интерес к изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных заболеваниях, в том числе и при сахарном диабете (СД) [5, 6, 8—10]. Изменения процессов ПОЛ, учитывая его универсальность для любых биомембран, прежде всего влияют на функционирование лизосомального аппарата [2]. Свободнорадикальное окисление может захватывать лизосомальную мембрану, изменять ее проницаемость, нарушая функции клеток и чувствительность их к внеклеточным регуляторам.

В настоящее время выявлена важная роль процессов ПОЛ в патогенезе СД и диабетических ангиопатий [3—6, 11], отмечены разнонаправленные изменения процессов ПОЛ при СД I и II типов [1], тяжелой форме СД, кетоацидозе у детей [9]. Согласно данным литературы [7, 8], интенсификация ПОЛ при СД выявляется на фоне снижения в тканях и плазме уровня α -токоферола и истощения запасов антиоксидантов. Возможно, что инсулин участвует в метаболизме липидных перекисей и способствует их утилизации. Дестабилизация лизосомальных мембран, ведущая к выходу в клеточный матрикс кислых гидролаз, происходит под воздействием различных факторов, в том числе и гормональных.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение процессов ПОЛ и активности отдельных лизосомальных ферментов у больных СД I и II типов. В доступной нам литературе подобных работ мы не встретили.

2. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 33.
3. Дедов И. И., Горельщикова В. И., Романовская Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1992.— № 6.— С. 32—33.
4. Коробейникова Э. Н. // Лаб. дело.— 1989.— № 7.— С. 8.
5. Литвиненко Л. А. // Пробл. эндокринологии.— 1991.— № 3.— С. 6—8.
6. Моин В. М. // Лаб. дело.— 1986.— № 12.— С. 724—727.
7. Старосельцева Л. К., Косилова Е. С., Смурова Т. Ф. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1986.— № 1.— С. 19—22.
8. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Зезеров А. Е. и др. // Там же.— 1991.— № 4.— С. 13—15.
9. Чевари С., Чаба С., Секей И. // Лаб. дело.— 1985.— № 11.— С. 678.
10. Jain S. K., McVie R., Dueff S., Herbst S. S. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38, № 12.— P. 1539—1543.

Поступила 14.02.94

L. N. Scherbachyova, N. B. Lebedev, A. P. Knyazeva, B. P. Mischenko — ACTIVITIES OF ANTIOXIDANT DEFENSE ENZYMES IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were measured in 60 children aged 5 to 15 with insulin-dependent diabetes of various degrees of compensation and duration. Measurements of glutathione peroxidase were found to be the most informative marker of the status of antioxidant defense system.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 56 больных СД I и II типов, в том числе 34 больных СД I типа и 22 больных СД II типа. Возраст больных колебался от 15 до 69 лет, длительность СД — от нескольких месяцев до 27 лет. Средняя тяжесть заболевания была у 26 больных СД I типа и у 22 больных СД II типа, тяжелая форма — у 8 больных с I типом СД. Диабетические ангиопатии имели место у больных СД I и II типов: ангиопатия нижних конечностей, полинейропатия, ретинопатия. Больным СД I типа проводилась интенсивная инсулиновая терапия. Доза инсулина составляла 0,5—0,8 ЕД на 1 кг массы тела в сутки, средняя доза инсулина $40,81 \pm 2,25$ ЕД/сут. Больные СД II типа получали лечение пероральными сахароснижающими средствами (манинил, букарбан и сочетание их с глибутидом, адебитом).

Скорость ПОЛ в мембранах эритроцитов определяли по активности ферментативного (НАДФ·Н-зависимого — НЗП) и неферментативного (аскорбатзависимого — АЗП) ПОЛ, а также по накоплению ацилгидроперекисей (АГП), «межмолекулярных сшивок» (ММС), спонтанного гемолиза эритроцитов (СГ). Активность ферментов лизосом в лейкоконцентрате — катепсинов, кислой ДНКазы и β -галактозидазы — определяли спектрофотометрическим методом.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Результаты обработаны с применением критерия достоверности Фишера — Стьюдента с помощью персонального компьютера «Мазовия-1914».

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Как видно, у больных СД I типа имеется тенденция к повышению всех изучаемых показателей свободнорадикального окисления липидов. Особо следует отметить достоверное