

Прогностическая значимость показателей перекисного окисления и ненасыщенности липидов сыворотки крови при сахарном диабете у детей

Т. И. Туркина, д.б.н., проф. кафедры¹
С. Н. Щербо, д.б.н., проф., зав. кафедрой¹
Е. В. Киселева, с.н.с.²



Т. И. Туркина



С. Н. Щербо

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
²ФГБУН «Институт химической физики имени Н. Н. Семенова» РАН, г. Москва

Prognostic significance of parameters of peroxidation and unsaturation of serum lipids in diabetes mellitus in children

T. I. Turkina, S. N. Shcherbo, E. V. Kiselyova

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Institute of Chemical Physics n.a. N. N. Semyonov; Moscow, Russia

Резюме

Целью исследования явилось изучение общей ненасыщенности липидов (двойные связи — показатель ДС) и содержания продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей и конечных продуктов ПОЛ) в сыворотке крови у детей, больных сахарным диабетом (СД). Обследован 91 ребенок в возрасте 7–15 лет, больной СД первого типа. Контрольную группу составили 10 здоровых детей того же возраста. Больные находились на стационарном лечении и обследованы в динамике. У большинства больных (65%) отмечается активация ПОЛ, что указывает на целесообразность включения в состав комплексной терапии мембраностабилизирующих и антиоксидантных препаратов. Установлена зависимость показателей ненасыщенности липидов от степени компенсации, длительности СД и дозы вводимого инсулина, что позволило использовать показатель ДС в качестве контрольного теста эффективности инсулинотерапии.

Ключевые слова: дети, больные сахарным диабетом; перекисное окисление и ненасыщенность липидов.

Summary

The aim of the study was to study the general unsaturation of lipids (double bonds — the DS index) and the content of lipid peroxidation products (hydroperoxides and final products of lipid peroxidation) in serum in children with diabetes mellitus. 91 children aged 7–15 years, with type 1 diabetes mellitus, were examined. The control group consisted of 10 healthy children of the same age. Patients were on inpatient treatment and were examined in dynamics. The majority of patients (65%) have LPO activation, which indicates the advisability of including membrane stabilizing and antioxidant drugs in the complex therapy. The dependence of lipid unsaturation on the degree of compensation, the duration of diabetes and the dose of insulin administered was established, which made it possible to use the DS index as a control test for the effectiveness of insulin therapy.

Key words: children with diabetes mellitus; peroxide oxidation and unsaturation of lipids.

В исследованиях последних лет выявлена важная роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в структурно-функциональной модификации биологических мембран, изменении их физико-химических свойств и проницаемости. Показано, что активация процессов эндогенного ПОЛ, составляющая ключевое звено в развитии стрессовых и ишемических повреждений в организме, является типовым мембранным механизмом для ряда патологических состояний. Дефицит инсулина, наблюдаемый при сахарном диабете (СД), сопровождается появлением системных метаболических расстройств, характер и направ-

ленность которых позволяют предполагать, что одним из механизмов их возникновения может быть существенное увеличение интенсивности свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов, приводящее к накоплению токсичных продуктов окисленной деструкции липидов, нарушению функциональной способности мембранных структур и соответствующему изменению клеточного метаболизма [1]. Продукты ПОЛ и их производные повреждают сосудистую стенку, вызывают дезинтеграцию липопротеиновых комплексов, усиливают их гидрофильность, приводят к нарушению проницаемости биологических мембран. В ряде

экспериментальных работ отмечено, что перекиси полиненасыщенных жирных кислот могут быть причиной развития гиперкоагуляционного синдрома, играющего важную роль в развитии сосудистой патологии.

Состояние декомпенсации при СД, определяемое как метаболический стресс, включает и декомпенсацию липидного обмена. Известно, что при СД изменяются спектр и концентрация ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) в плазме, и эти изменения касались как свободных жирных кислот, так и кислот липидного комплекса [2]. Выявлена корреляция тяжести состояния больного СД с характером и степенью изменения

Таблица
Содержание эндогенных продуктов ПОЛ в сыворотке крови детей,
больных сахарным диабетом (M ± m).

Группы детей	Показатели ПОЛ нА/мг липидов	
	ГП ПОЛ	КП ПОЛ
Здоровые	6,50 ± 1,20	12,56 ± 0,73
Больные СД: К	10,49 ± 0,60*	19,01 ± 2,30*
Д без кетоза	11,66 ± 0,70*	21,96 ± 3,20*
Д с кетозом	24,99 ± 2,95***	44,62 ± 4,90***
Длительность инсулинотерапии: 1 год	10,86 ± 1,42	19,53 ± 3,60
1–3 года	11,64 ± 0,65**	23,33 ± 2,90*
3–5 лет	12,49 ± 0,60*	23,02 ± 2,40*
Доза инсулина: до 0,5 ЕД/мл	11,45 ± 1,10*	16,00 ± 1,30
до 1 ЕД/мл	13,48 ± 0,60*	19,82 ± 3,40
1,0–1,5 ЕД/мл	11,84 ± 1,20**	17,80 ± 2,90

Примечание. К — компенсация; Д — декомпенсация. * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001 по отношению к группе здоровых детей.

состава и концентрации ННЖ. Однако определение спектра жирных кислот хроматографическим методом малопригодно для мониторинга за состоянием больного из-за большой продолжительности и сложности его исследования. Поскольку ННЖК являются основным субстратом перекисного окисления, нами определялась общая ненасыщенность липидов сыворотки крови, которая зависит от суммарного количества двойных связей (ДС) в ННЖК, а также содержание продуктов ПОЛ (гидроперекисей [ГП] и конечных продуктов [КП ПОЛ]) в сыворотке крови детей, больных СД.

Материалы и методы исследования

Обследован 91 ребенок 7–15 лет, больной СД первого типа. Контрольную группу составили 10 здоровых детей того же возраста. Больные находились на стационарном лечении и обследованы в динамике. У 42 больных длительность диабета была до 1 года, у 14 — от 1 года до 3 лет и у 35 — от 3 до 5 лет. В стадии компенсации обследованы 23 ребенка, в стадии декомпенсации без кетоза — 62 и в коматозном состоянии — 6 детей. У 19 больных с длительностью заболевания более трех лет были выявлены специфические диабетические осложнения. Анализ эндогенных продуктов ПОЛ (ГП и КП ПОЛ) проводили на полярографе

P-8 Janagimoto (Япония) по методике, описанной в работах [3]. Определение ненасыщенности проводили методом озонирования с помощью отечественного прибора АДС-4М, разработанного в Институте химической физики РАН [4]. Метод озонирования основан на взаимодействии озона с $C=C$ — связью ННЖК в эквимольном отношении, обладает высокой чувствительностью, точностью ($\pm 1\%$), селективностью и экспрессностью (1–3 минуты на одно определение).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у детей, больных СД, происходит активация процессов свободно-радикального ПОЛ. Об этом свидетельствует накопление ГП и КП ПОЛ в сыворотке крови больных. Степень компенсации диабета, определяемая по показателям гликемии и глюкозурии, не влияла на уровень ГП и КП ПОЛ. Достоверных различий в их содержании между группами детей в фазе компенсации диабета и декомпенсации без кетоза не выявлено, в то же время отмечалось достоверное отличие показателей ГП и КП ПОЛ в этих группах от контрольных данных (см. табл.).

Наиболее выраженные изменения интенсивности свободнорадикального ПОЛ отмечают у детей с кетоацидотической декомпенсацией: концентрация ГП и КП ПОЛ была

увеличена по сравнению со значениями в группе здоровых детей на 284 и 255 % соответственно (P < 0,001; P < 0,001). В то же время у детей, поступивших в коматозном состоянии, отмечались низкие значения ДС = $14,50 \pm 1,85$ ммоль/л; P < 0,001 (норма ДС = $26,0 \pm 2,0$ ммоль/л). Реализация стрессового действия кетоацидотической декомпенсации осуществляется с участием системы нейроэндокринной регуляции организма. При этом повышенная активность гормонального звена симпатико-адреналовой системы, выявленная при коматозных состояниях [5], по-видимому, ведет к усилению процессов автоокисления адреналина в адренохром и, как следствие, к увеличению продукции супероксидных радикалов (O_2^-) — инициаторов свободно-радикального окисления липидов в биологических мембранах. Наблюдаемая в этих условиях мобилизация тканевых липаз катехоламинами приводит к накоплению в плазме крови свободных жирных кислот, избыточные концентрации которых оказывают значительное повреждающее действие на клеточную мембрану, нарушая ее структурно-функциональную организацию и увеличивая тем самым доступность полиеновых ацилов фосфолипидов окислению свободными радикалами кислорода.

При сопоставлении уровня ГП и КП ПОЛ в зависимости от давности

сти заболевания выявлена тенденция к повышению их содержания при длительности заболевания менее одного года и достоверное увеличение при длительности более 1–3–5 лет по сравнению с группой здоровых детей ($P < 0,01$; $P < 0,01$ соответственно). Наряду с повышением содержания продуктов ПОЛ у детей нами отмечены изменения ненасыщенности липидов сыворотки крови. В начальном периоде заболевания выявлено снижение ненасыщенности липидов (11,2–20,0 ммоль/л) по сравнению с группой здоровых детей. У детей с давностью заболевания 1–3 года и более показатели ДС заметно отличаются: в первой группе у 58 (65%) детей из 91 показатель ДС достоверно ниже, чем в группе здоровых — $19,7 \pm 0,6$ ммоль/л (11,0–26,0 ммоль/л), во второй группе у 27 (30%) детей из 91 значительно выше нормы — $35,8 \pm 1,3$ ммоль/л (27,0–49,3 ммоль/л) (соответственно $P < 0,001$; $P < 0,001$). Выявленная тенденция к увеличению содержания продуктов ПОЛ и снижение показателя ДС у детей первой группы могут объясняться тем, что при продолжительности диабета более 3–5 лет повышается удельный вес больных с тяжелыми сосудистыми поражениями. При этом возможны снижение активности ферментов антирадикальной защиты клетки (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), а также дефицит основного антиоксиданта мембранных структур — α -токоферола [6]. Накопление ГП фосфолипидов и продуктов их дальнейшего распада влияет на состояние гидратации клеточной мембраны, вязкость и текучесть липидного бислоя, сопровождается появлением новых каналов проницаемости и изменением активности ферментов, участвующих в процессах энергозависимого транспорта ионов. Совокупность указанных изменений может способствовать возникновению и развитию системных обменных сдвигов.

У детей второй группы отмечались тенденция к снижению содержания продуктов ПОЛ и повышение показателя ненасыщенности липидов крови (ДС = $35,8 \pm$

1,3 ммоль/л). Одним из объяснений этому может служить обнаруженное нами ранее [7] повышение содержания в сыворотке крови фосфатидилэтаноламина и холестерина, что, возможно, обуславливало увеличение общей антиокислительной активности (АОА) и предупреждало дальнейшее окисление липидов сыворотки крови по свободнорадикальному механизму. Повышению АОА при СД могут способствовать также компенсаторная активация антирадикальных ферментов и усиление выброса из тканевых депо α -токоферола в плазму крови.

Инсулинотерапия (независимо от дозы препарата) сопровождалась повышением содержания ГП по сравнению с контрольными величинами в 1,8–2,0 раза ($P < 0,05$) и недостоверным повышением уровня КП ПОЛ. Изменение же уровня ненасыщенности липидов крови зависело от суточной дозы вводимого инсулина, что позволило использовать показатель ДС в качестве контрольного теста эффективности инсулинотерапии. Так, у детей первой группы при правильно подобранной дозе инсулина отмечались более быстрая компенсация метаболических нарушений и улучшение клинического состояния больных на фоне нормальных значений показателя ДС. У детей второй группы увеличение дозы инсулина для достижения компенсации диабета оказалось малоэффективным, а в ряде случаев приводило к ухудшению состояния больных; при этом показатель ДС повышался до 50,0 ммоль/л, что свидетельствовало о неадекватности инсулинотерапии характеру метаболических расстройств.

Все изложенное свидетельствует о разнонаправленности метаболических процессов при СД. У большинства больных (65%) отмечается активация ПОЛ, что указывает на целесообразность включения в состав комплексной терапии мембраностабилизирующих и антиоксидантных препаратов. У части больных (30%) наблюдается замедление процессов ПОЛ, и в этом случае антиоксидантная терапия, по-видимому, не показана.

Выводы

1. У детей, больных СД, наблюдается активация процессов ПОЛ в сыворотке крови. Содержание ГП и КП ПОЛ зависит от степени выраженности кетоза и не зависит от дозы вводимого инсулина.
2. Установлена зависимость показателей ненасыщенности липидов от степени компенсации, длительности СД и дозы вводимого инсулина.
3. При длительности диабета более одного года выявляются разнонаправленные изменения ПОЛ и ненасыщенности липидов; индивидуальные различия в их содержании требуют дифференцированного подхода к терапевтической тактике.

Список литературы

1. Дедов И. И. Эндокринология (под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко) ГЭОТАР — Медиа, 2013, 732 с.
2. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В. Показатели спектра липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей. Проблемы эндокринологии, 1986, № 2, стр. 10–12.
3. Зезеров А. Е., Иванова С. М. Полярографический метод определения продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах человека и лабораторных крысах. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1986, № 4, стр. 94–95.
4. Poznyak T. I., Kiseleva E. V., Turkina T. I. Distribution of the total unsaturation in lipid components of plasma as a new differential diagnostic method in clinical analysis. Journal of chromatography A, 777, 1997, p. 47–50.
5. Schade D. S., Eaton R. P. Diabetic ketoacidosis pathogenesis preventions and therapy. Clin. Endocr. Metab. 1983, v. 12, № 2, p. 321–338.
6. Болдырева Т. П., Колесникова Л. И., Карлова И. Г., Тюменцева С. В., Петрова В. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2004, № 2, т. 1, стр. 35–38.
7. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В. Диагностика показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов, холестерина липопротеидов высокой плотности у детей с сахарным диабетом. «Медико-социальные аспекты состояния здоровья населения Центрального региона России». Сб. статей и тезисов. Тверь, 2007, стр. 425.

