

УДК 616.379–008.64: 616.61

ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., Култанов Б.Ж.,
Танкибаева Н.А., Кусаинова Д.С., Тулешова А.М., Калиева Г.Т.

*Государственный медицинский университет,
Караганда, Казахстан*

Изучены показатели окислительного метаболизма эритроцитов крови больных диабетом 1 типа, осложненного диабетической нефропатией на разных стадиях ее развития. Доклиническая стадия диабетической нефропатии характеризуется увеличением накопления в эритроцитах катоболитов перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантной защиты. В клиническом дебюте ДН эти изменения стабилизируются. По мере развития нефропатии вновь активизируются процессы липопероксидации и угнетение антиокислительной активности эритроцитов крови.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, окислительный метаболизм, эритроциты.

Развитие окислительного стресса и снижение эффективности системы антиоксидантной защиты играют существенную роль в формировании диабетических ангиопатий. Проведен ряд исследований, посвященных изучению показателей окислительного стресса в крови больных с осложнениями сахарного диабета. Однако результаты данных исследований неоднозначны [3,4,9, 10, 11, 12, 13, 14,15].

Целью нашего исследования явилось изучение окислительного метаболизма эритроцитов крови больных сахарным диабетом 1 типа (СД1), осложненным нефропатией. Объектом исследований были эритроциты периферической крови больных диабетической нефропатией (ДН). Всего включено в исследование 56 больных СД1 в возрасте от 35 до 60 лет. В их числе - 20 больных с доклинической стадией диабетической нефропатии (ДНд), 21 больной - с диабетической нефропатией 1-й стадии (ДН1) и 15 больных с диабетической нефропатией 2-й стадии (ДН2). Стадии диабетической нефропатии определяли согласно рабочей

классификации, предложенной В.Б. Молотовым – Лучанским [7].

В качестве контрольных использовали показатели крови 10 практически здоровых доноров. Кровь стабилизировали гепарином, эритроциты отделяли центрифугированием и трижды промывали охлажденным физиологическим раствором, затем использовали для биохимических исследований, которые проводили не позднее, чем через час после забора крови. В эритроцитах определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов (КД) [8], малонового диальдегида (МДА) [2], суммарных первичных и суммарных вторичных продуктов (СПП, СВП), Шиффовых оснований (ШО) [6], а также оценивали активность каталазы (КАТ) [5] и глутатионпероксидазы (ГПО) [1]. Достоверность различий оценивали непараметрическим методом по критерию Мана-Уитни.

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2. Из данных таблицы 1 следует, что все изучаемые показатели ПОЛ в эритроцитах крови больных достоверно превышали значения контроля.

Таблица 1. Содержание катаболитов ПОЛ в эритроцитах крови больных СД1 и диабетической нефропатией на разных стадиях ($X \pm m$)

Показатели, единицы измерения	Контроль n=10	СД1+ДНд, n=20	СД1+ДН1, n=21	СД1+ДН2, n=15
ДК, нмоль/л	32,2±9,3	82,7 ± 9,46*	92,24±11, 51*	171.8± 16.43*&
КД, усл. ед./мл	7,0±0,51	50,4± 3,47*	64,01±7,04*	93,1 ± 9,48*&
МДА, мкмоль/мл	6,40±0,10	11,5± 2,36*	17,76 ± 1,11*	20,4 ± 2,05*&
СПП, усл. д	0,39±0,04	0,53±0,068*	0,61±0,044*	0,81±0,078*&
СВП, усл. ед	0,12±0,0013	0,31±0,049*	0,58±0,09*#	0,73±0,051*&@
ШО, усл. ед	0,049±0,003	0,09±0,0071*	0,136±0,035*#	0,186±0,016*&@

* - достоверность различий по отношению к контрольной группе (p<0,01); # - достоверность различий в группе больных СД + ДН1 по отношению к больным СД +ДНд (p<0,01); & - достоверность различий в группе больных СД + ДН2 стадии по отношению к больным СД +ДНд (p<0,01); @ - достоверность различий в группе больных СД + ДН2 по отношению к больным СД + ДН1 (p<0,01)

Таблица 2. Активность ферментов АОЗ в эритроцитах крови больных с диабетической нефропатией различной степени тяжести ($X \pm m$)

Группы обследуемых	КАТ, нмоль H ₂ O ₂ /мл/мин	ГПО, мкмоль ГSSH/мл/мин
Контроль, n=10	0,5±0,09	157,9±6,4
СД1+ДНд, n=20	0,65±0,097*	110,9±13,88*
СД1+ДН1, n=21	0,48 ±0,08#	200,1 ±6,06#
СД1+ДН2, n=15	0,38±0,049*	75,8 ±8,586*&@

* - достоверность различий по отношению к контрольной группе (p<0,01); # - достоверность различий в группе больных СД + ДН1 по отношению к больным СД +ДНд (p<0,01); & - достоверность различий в группе больных СД + ДН2 стадии по отношению к больным СД +ДНд (p<0,01); @ - достоверность различий в группе больных СД + ДН2 по отношению к больным СД + ДН1 (p<0,01)

При тренде увеличения содержания катаболитов ПОЛ в крови больных ДН различных стадий обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий в содержании ДК, КД и МДА в эритроцитах больных диабетом типа 1 с ДНд и ДН1. В то же время зафиксированы достоверные отличия изучаемых показателей в эритроцитах крови больных СД1 с ДНд и СД1 с ДН2.

В эритроцитах крови больных с ДНд наблюдается достоверное увеличение активности КАТ при антибатном снижении активности ГПО. У больных с ДН 2-й стадии в эритроцитах зафиксировано досто-

верное снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы (табл. 2).

При активации ПОЛ образуется достаточно широкий спектр катаболитов, в том числе альдегидов, кетонов, спиртов и эпоксидов, обладающих выраженным цитотоксическим действием. Это приводит не только к нарушению метаболизма эритроцитов, но и изменению физико-химических характеристик мембран красных клеток. Можно предположить изменение зарядового баланса эритроцитов, что, безусловно, отражается на реологических характеристиках крови.

Таким образом, в клиническом дебюте ДН (по рабочей классификации, это ДН1) стабилизируются стрессорные метаболические изменения в эритроцитах, которые достоверно проявляются уже на доклинической стадии диабетической нефропатии. Протеинурия, которая является основным признаком клинического манифестирования ДН и предиктором ее прогрессирования, как видно, не может служить ориентиром для раннего обнаружения диабетического поражения почек. Роль ранних симптомов развивающейся ДН могли бы сыграть показатели окислительного метаболизма. Далее, на стадии безусловной клинической манифестации нефропатии (ДН2), происходит резкий скачок в тренде накопления катаболитов ПОЛ и ослабления ряда звеньев антиоксидантной защиты, что может свидетельствовать о качественно новом, неравновесном, состоянии системы ПОЛ-АОЗ. По-видимому, с этого момента начинается неуклонное прогрессирование диабетической гломерулопатии и сопряженных с ней интерстициальных повреждений почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Власова С. Н., Шабунина Е. И., Перслегина И. А. // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19
2. Гончаренко М.С., Латипова А.М. // Лабораторное дело. - 1985.- № 1. - С. 60.
3. Дедов М.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.- М., 2000. - 239 с.
4. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс: Пособие для врачей.- М., 2003.- 86 с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16.
6. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е. и др. // Вопр. мед. химии. - 1991. - № 4. - С. 92.
7. Молотов-Лучанский В.Б. Патогенетическая и клиничко-биохимическая характеристика поражений почек при сахарном диабете – Автореф. докт мед наук - КГМА, Караганда, 2007.- 36 с.
8. Ушкалова В.Н., Кадочникова Г.Д. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1987. - № 5. - С. 571.
9. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение. - М., 2003.- 68 с.
10. Beisswenger P.J., Drummond K.S., Nelson R.G., Howell S.K., Szwergold B.S., Mauer M. // Diabetes. 2005.- 54.- 3274
11. Calabrese V., Mancuso C., Sapienza M et al.// Cell Stress Chaperones- 2007.- 12 (4).- P. 299.
12. Ceriello A. //Endocr Pract.- 2006.- 12.- P.60
13. Davì G, Falco A, Patrono C. // Anti-oxid Redox Signal.- 2005.- 7.- P.256
14. Hatice Pasaoglu, Banu Sancak and Neslihan Bukan // The Tohoku Journal of Experimental Medicine - 2004.- Vol. 203, No. 3.- P 211
15. Rama Srivatsan MSc, Sujata Das MSc, Ranjita Gadde MSc et al // Arch Iranian Med.- 2009.- N12 (2).- P. 121

**INVESTIGATION OF THE ERYTHROCYTES OXIDATIVE METABOLISM
IN BLOOD OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

Muravleva L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Klyuyev D.A., Kultanov B.J., Tankibayeva N.A.,
Kusainova D.S., Tuleshova A.M., Kaliyeva G.T.

*State medical university,
Karaganda, Kazakhstan*

Parameters of an blood's erythrocytes oxidative metabolism are investigated in patients with diabetes mellitus type 1 complicated of diabetic nephropathy at different stages of its development. Pre-clinical stage of diabetic nephropathy is characterized by increase of accumulation catabolites of the lipoperoxydation in erythrocytes and reduction the level of anti-oxidative defance. In clinical debut of DN these changes are stabilized. In process of development of nephropathy lipoperoxydation and oppressions of antioxidative activity of blood's erythrocytes become again more active.

Key words: diabetic nephropathy, oxidative metabolism, erythrocytes.