

Влияние селмевита на мембраны и коагуляционную активность тромбоцитов у больных сахарным диабетом

Р.Г. Алборов

Кафедра биохимии (зав. — член-корр. РАЕ, проф. А.Ш. Бышевский)
Тюменской государственной медицинской академии

В патогенезе сахарного диабета 1 типа (СД) играют роль нарушения функции клеточных мембран [2, 11], сопряженные с ускорением липопероксидации (ЛПО). Мембранопротекторы, в том числе и антиоксиданты, способствуют структурно-функциональной нормализации мембран у больных СД 1 типа [11, 12].

Селмевит (утвержден Фармакологическим государственным комитетом 25.09.1997 г. Регистрационный номер 2000/114/8) — отечественный препарат, содержащий «ловушки» свободных радикалов, протекторы HS-групп (витамины А, Е, С, Н и группы В), компонент антиоксидантных энзимов (селен) и ряд минералов, компенсирует витаминно-минеральную недостаточность, нормализует липидный обмен, позитивно влияет на гемостаз [3], ограничивает нарушения толерантности к углеводам при атеросклерозе, сахарном диабете [13] и других заболеваниях, протекающих с активацией ЛПО [3].

Цель работы — изучить влияние селмевита на фосфолипидный состав, транспортную и коагуляцион-

ную активность тромбоцитов, общую свертывающую активность крови у больных неосложненным СД.

Методы исследования и характеристика больных

Эффект селмевита изучали у больных СД с неосложненным течением, используя двойной слепой контроль.

Обследуемых разделили случайным способом на 2 группы: 28 человек получали селмевит (основная группа) и 27 человек (группа сравнения) — плацебо (таблетки с инертными наполнителями, идентичные селмевиту по внешнему виду). Селмевит (или плацебо) назначали по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней на фоне лечения традиционными приемами, включавшими инсулинотерапию.

По исходной клинической характеристике больные обеих групп практически однородны.

У всех пациентов, наряду с общепринятыми методами клинического и лабораторного обследования больных, до и после кур-

Таблица 1

Содержание фосфолипидов и активность ферментов трансмембранного транспорта ионов в мембранах тромбоцитов больных СД, получавших плацебо или селмевит

Показатель	Здоровые доноры (контрольная группа)	Больные СД без осложнений	
		плацебо (группа сравнения)	селмевит (основная группа)
Лизофосфатидилхолины, ммоль/мл	0,019±0,002	0,011±0,001* 0,011±0,002*	0,012±0,001* 0,019±0,002+
Фосфатидилсерины, ммоль/мл	0,018±0,003	0,018±0,001 0,019±0,002	0,017±0,001 0,018±0,002
Сфингомиелины, ммоль/мл	0,037±0,004	0,031±0,001* 0,029±0,002*	0,030±0,002* 0,039±0,001*+
Фосфатидилхолины, ммоль/мл	0,072±0,003	0,060±0,002* 0,058±0,003*	0,061±0,002* 0,076±0,001*+
Фосфатидилэтаноламины, ммоль/мл	0,035±0,002	0,031±0,002 0,032±0,001	0,033±0,001 0,041±0,002*+
Холестерол, ммоль/мл	0,250±0,006	0,297±0,003* 0,295±0,003*	0,291±0,004* 0,259±0,002*+
Отношение холестерин/фосфолипиды	0,72±0,04	0,91±0,03* 0,87±0,03*	0,89±0,02* 0,71±0,03+
Na ⁺ ,K ⁺ -АТФаза, мкмоль/мл на 1 мг белка	0,131±0,007	0,136±0,002 0,134±0,003	0,138±0,003 0,121±0,002*+
Mg ²⁺ -АТФаза, мкмоль/мл на 1 мг белка	0,109±0,003	0,112±0,006 0,110±0,012	0,108±0,003 0,111±0,002
Ca ²⁺ -АТФаза, мкмоль/мл на 1 мг белка	0,316±0,02	0,339±0,004* 0,334±0,003*	0,321±0,005 0,367±0,004*
Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/мл на 1 мг белка	0,72±0,07	0,81±0,03* 0,79±0,01*	0,79±0,01* 0,61±0,02*+

Примечание: верхняя строка — до лечения, нижняя — после лечения; * достоверные различия в сравнении с контролем; + достоверные различия у больных до и после лечения.

са терапии определяли в мембранах тромбоцитов содержание лизофосфатидилхолинов, фосфатидилсеринов, сфингомиелинов, фосфатидилхолинов, фосфатидилэтанолламинов и холестерина [8], активность фосфолипазы A_2 [18], активность энзимов трансмембранного переноса ионов Na^+/K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} -АТФаз [17] и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — Г-6-Ф-ДГ [1]. Одновременно в плазме крови определяли активированное время рекальцификации — АВР, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ [10], содержание продуктов деградации фибрина — ПДФ [6], D-димеров (набор «D-dimer test» фирмы Roche), содержание растворимых комплексов мономерного фибрина — РКМФ [10], концентрацию реагирующего на тромбин фибриногена [10], количество тромбоцитов в крови [10], спонтанную и АДФ-агрегацию тромбоцитов (агрегометр «Биола»), индуктор агрегации — АДФ, конечная концентрация 0,01 мг/мл [7] и общую коагулирующую активность тромбоцитов — ОКАТ [5]. Определяли уровень гликозилированного гемоглобина.

Все исследования выполнены у здоровых лиц соответствующего возраста и пола (29 доноров — контрольная группа).

Результаты

У больных СД, получавших селмевит, в более короткие сроки исчезали признаки астении и декомпенсации диабета, что сопровождалось снижением уровня гликированного гемоглобина, в сравнении с больными, получавшими плацебо. У больных СД (табл. 1) в сравнении со здоровыми в мембранах тромбоцитов снижено содержание легкоокисляемых фракций фосфолипидов (лизосфосфатидилхолинов, фосфатидилхолинов и сфингомиелинов), повышено содержание холестерина, отношение холестерол/фосфолипиды.

После курса терапии с плацебо у больных группы сравнения эти величины существенно не изменились.

У больных основной группы содержание легкоокисляемых фракций увеличилось, содержание трудноокисляемых фракций, холестерина и коэффициент холестерол/фосфолипиды уменьшились. Селмевит способствовал нормализации структуры тромбоцитарной мембраны.

Активность ионотранспортных энзимов у больных группы сравнения близка к таковой у здоровых лиц, а активность фосфолипазы A_2 повышена и такой же осталась после лечения. У больных основной группы после курса терапии, включавшей селмевит, уменьшились активность Na^+ , K^+ , Mg^{2+} -АТФазы, достоверно увеличилась активность Ca^{2+} -АТФазы. Активность фосфолипазы, уменьшилась, но не достигла, однако, нормального уровня A_2 . Видимо, введение селмевита в комплекс терапевтических мероприятий активирует транспорт ионов, участвующих в поддержании физиологического уровня осмоляльности тромбоцитов. Ограничение роста активности фосфолипазы, наблюдаемое при назначении селме-

вита, позитивное явление: у больных СД этот энзим активирован, что и обуславливает активацию тромбоцитов при диабете [2] и их переход в состояние рефрактерности [11]. Ограничение активности энзима способствует нормализации процессов трансформации полиненасыщенных жирных кислот в тромбоцитарных мембранах [15].

У больных СД (табл. 2) снижена общая свертывающая активность крови (удлинен АВР и АЧТВ), имеется склонность к гипофибриногене-

Таблица 2

Индикаторы ВТФ, общая свертываемость крови, прокоагулянтная активность тромбоцитов, ЛПО и антиоксидантный потенциал в них у больных, получавших плацебо или селмевит			
Показатель	Здоровые доноры	Больные СД	
		плацебо	селмевит
АВР, с	68,1±0,3	123,3±2,3 121,5±1,3	122,2±3,2 89,1±0,9*
АЧТВ, с	43,2±0,8	63,2±1,2* 62,4±1,4*	61,2±1,2* 46,7±1,1+
ФГ, г/л	3,8±0,2	3,5±0,7 3,2±0,4	3,1±0,7 2,9±0,3*
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	241±6,7	181±5,0* 185±4,2*	185±6,4* 249±7,1+
Спонтанная агрегация, %	4,3±0,03	3,3±0,02* 3,4±0,01*	3,3±0,08* 4,1±0,04+
АДФ-агрегация, %	58,3±1,3	46,2±1,4* 49,0±1,6*	45,8±1,7* 55,3±1,4+
ОКАТ, %	89,4±1,6	77,3±1,5* 78,4±1,7*	77,2±2,0* 84,9±1,1+
ПДФ, мг%	15,1±0,4	17,9±0,2* 18,1±0,3*	18,2±0,3* 15,9±0,2+
РКМФ, мкг/мл	24,3±0,6	26,9±0,4* 27,0±0,3*	27,8±0,4* 23,1±0,1+
D-Д, мкг/мл	0,22±0,011	0,30±0,002* 0,28±0,016*	0,32±0,016* 0,25±0,011+
ДК, А/мг ЛП	0,099±0,001	0,113±0,002* 0,097±0,003*	0,116±0,003* 0,076±0,002*+
ТБК, ед/мг ЛП	0,38±0,001	0,47±0,003* 0,45±0,001*	0,41±0,003* 0,29±0,003*+
ПИ, мин/мл	45,7±1,1	38,7±1,0* 39,0±0,8*	36,9±1,0* 52,9±1,1*+
СО, мм ³ /мин	0,721±0,01	0,89±0,01 0,87±0,02*	0,86±0,02* 0,71±0,04+
СОД, усл. ед. торм/мг белка	3,56±0,14	3,99±0,11* 3,81±0,14*	3,94±0,11* 3,21±0,17*+
Каталаза, мкмоль/мин на 1 мг белка	0,78±0,02	0,99±0,03* 0,93±0,08*	0,91±0,02* 0,62±0,02*+
Г-6-ФДГ, мл.ед. акт/мг белка	0,24±0,3	0,21±0,5 0,20±0,5	0,20±0,02 0,21±0,07

Примечание: верхняя строка — до лечения, нижняя — после лечения; * достоверные различия в сравнении с контролем; + достоверные различия у больных до и после лечения.

мии, снижено количество тромбоцитов. Общая коагуляционная активность тромбоцитов снижена, уменьшена их способность к агрегации (снижены СА- и АДФ-агрегация). Наряду с этим увеличено содержание индикаторов взаимодействия тромбин-фибриноген (ПДФ, РКМФ и D-димеров). Это свидетельствует об ускорении процесса внутрисосудистого свертывания крови, приводящего к вторичной гипокоагуляции, что подтверждается снижением фибриногенемии и числа тромбоцитов. Не противоречит этому и снижение коагуляционной активности тромбоцитов, которое может рассматриваться как следствие их рефрактерности [4].

Применение плацебо не изменило степени выявленных сдвигов, а применение селмевита ограничило интенсивность изменения всех показателей, отражающих состояние биохимического и тромбоцитарного компонентов гемостаза, приблизив их значения к норме.

У больных СД ускорена ЛПО (увеличено содержание липопероксидов — ДК и ТБК-продуктов) и

снижен антиоксидантный потенциал — увеличена скорость окисления (СО) и укорочен период индукции (ПИ), компенсаторно активированы ферменты антиоксидантной защиты (СОД и каталаза при неизменной активности Г-6-ФДГ). Это согласуется с изменениями гемостаза, активность которого растет при активации ЛПО, и снижением антиоксидантного потенциала [3, 4, 11]. У больных, получавших плацебо, к концу терапии видимых сдвигов в гемостазе и ЛПО не произошло. У больных, получавших селмевит, значительно ограничилась липопероксидация и возрос антиоксидантный потенциал (снижен уровень липопероксидов, приблизились к контролю показатели антиоксидантного потенциала).

Таким образом, селмевит на фоне обычной терапии больных СД, протекающим без осложнений, наряду с удовлетворительным клиническим эффектом положительно влияет на функциональные свойства тромбоцитов, в частности, на их гемокоагуляционную активность, за счет торможения ЛПО и повышения антиоксидантного потенциала.

Литература

1. Асатиани В.С., Новые методы биохимической фотометрии. — М., 1965.
2. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М: Медицина, 1994
3. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. М.: Медицинская книга, 2003.
4. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Вакулин А.А. и др. // Сибирский мед. жур., 1999. — 14. — 3-4. — с. 27-30
5. Бышевский А.Ш., Соловьев В.Г., Селиванова И.В. Патент № 2061953 Способ количественного определения общей коагуляционной активности тромбоцитов. — 1996.
6. Бышевский А.Ш., Мухачева И.А., Шафер В.М. А.С. № 1659855, 1991 «Способ определения содержания продуктов деградации фибрина в плазме»
7. Габбасов З.А., Попов Е.Г. и др. // Лаб. дело, 1989. — С. 15-18
8. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. // Лаб. Дело, 1975. — №4. — С. 205-206.
9. Мирсаева Г.Х., Ишметова Р.Л., Камиллов Ф.Х. и др. // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов, 2002. — 1. — Приложение № 1. — С.92-93
10. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. // Клин. лабор. диагностика, 1999. — №4. — С. 17-20
11. Нелаева А.А., Бышевский А.Ш., Алборов Р.Г. и др. // Сахарный диабет, 2003. — 3. — С. 10-13
12. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А. и др. Сибирский мед. журнал, 2002. — 6. — С.33-38
13. Удалов Ю.Ф. Бышевский А.Ш., Дараган А.Г. и др. // Матер. научно-практической. конф. «Планета и здоровье». — М., 2000. — С. 130-131
14. Ушкалова В.Н., Иоанидис Н.В., Деева З.М. и др. // Лаб. Дело, 1987. — 6. — С. 446-460.
15. Gawaz M.P. Blood Platelets. — Stuttgart; New York: Time, 2001
16. Manjoub T., Kortas M., Bouslama A. et al. Diabete et aggregation plaquetaire. // Cah. techn. biol. — 1992.-7. — 29.- P. 29-39.
17. Reilila M., McDonald E., Norman S. et al. Standartized method for determination of human erythrocyte membrane adenosine triphosphatases // Analytical Biochemistry. — 1982.- Vol. 124. — P. 19-26.
18. Zieve L., Vogel W.C. Beschtimungsverfahren blutphospholipase /J. Lab. Cliin. Merd., 1961. — 57. — S. 586-591