
ИЗМЕНЕНИЕ СОПРЯЖЕННЫХ СИСТЕМ ПОЛ, АОС И ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭСД И ИХ АНТИОКСИДАНТНАЯ КОРРЕКЦИЯ

С.Г. Дзугкоев, Л.Г. Хетагурова,
Ф.С. Дзугкоева

УРАН Институт биомедицинских исследований
ВНЦ РАН и правительства РСО-Алания,
ул. Пушкинская, 40, Владикавказ, РСО-Алания, Russia, 362019
тел: (918)-823-76-23; эл. почта: elena_takoeva@mail.ru

При ЭСД на фоне введения витамина Е и милдроната происходит активация антиоксидантной системы: СОД и каталазы и снижение содержания МДА в эритроцитах. Корреляционный анализ между концентрацией МДА и активностью каталазы показал прямую сильную связь, а между МДА и активностью СОД отрицательную. На фоне АО-терапии уменьшается плотность сосудистой стенки достоверно в БА, ПА правой и левой. Коэффициент корреляции между интенсивностью ПОЛ и показателями плотности сосудов на фоне витамина Е, милдроната выявляет прямую корреляционную связь. Данные МЦ (жидкостный обмен) показали улучшение перфузии из-за снижения плотности сосудистой стенки и повышения средней и систолической скоростей кровотока. Нормализация ПОЛ на фоне витамина Е и милдроната приводит к улучшению прокоагулянтного звена системы гемостаза и фибринолитической системы крови.

Ключевые слова: ПОЛ, АОС, микроциркуляция, гемостаз, витамин Е, милдронат.

Изучение метаболических и функциональных нарушений макро- и микрогемодинамики при СД является актуальной медико-социальной и экономической проблемой [1, 2, 7]. Наибольшую угрозу представляют микрососудистые осложнения, приводящие к инвалидизации и смертности больных [3, 4]. В этой связи представляется несомненно актуальным применение патогенетической терапии, включающей антиоксиданты.

Цель исследования — изучить состояния системы ПОЛ и АОЗ клеток, сопровождаемые изменениями микро-, макрогемодинамики и гемостаза под влиянием витамина Е и милдроната. Исследования проводили на 75 крысах-самцах линии Вистар массой 200—220 грамм, находящихся на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Экспериментальный сахарный диабет (ЭСД), характеризующийся инсулиновой недостаточностью (ИЗСД), вызывали путем внутрибрюшинного введения 5% водного раствора аллоксана в дозе 150—180 мг/кг [4]. О наступлении ЭСД судили по уровню гипергликемии, увеличению диуреза в 2 и более раз. Состояние микроциркуляции и изменения в системе гемостаза оценивали через 2 недели после начала введения аллоксана на фоне хронического сахарного диабета, при этом уровень глюкозы крови был в среднем — $21,74 \pm 0,59$ ммоль/л. Исследовали макро- и микрогемодинамику ультразвуковым доплерографом ММ-Д-Ф фирмы «МИНИМАКС» (СПБ) у наркотизированных жи-

вотных. Для оценки системы гемостаза (СГ) определяли агрегацию тромбоцитов турбидиметрическим методом Борна на агрегометре класса Solar (Белоруссия) с применением индукторов АДФ (10 мкг/мл и 1 мкг/мл) и коллагена (20 мг/мл). Одновременно записывали коагулограмму. Об изменении структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов и тромбоцитов судили по изменению концентрации МДА в крови по методу Osacawa et al. О состоянии АОС судили по активности СОД и каталазы в сыворотке крови. Активность каталазы определяли СФ методом М.А. Королюка и соавт. (1988) (6), а СОД — методом аутоокисления адреналина [7]. Статистическую обработку результатов производили методом вариационной статистики, принимая во внимание коэффициент вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский) с использованием компьютерной программы статанализа Microsoft Excel.

Анализ данных показал, что при экспериментальном сахарном диабете активация системы СРО приводит к увеличению концентрации МДА в эритроцитах — универсальной модели тканевых клеток. В хронической стадии аллоксанового диабета выявлено статистически достоверное повышение в них концентрации МДА, снижение активности СОД в крови ($p < 0,05$), тогда как активность каталазы возрастает ($p < 0,01$). Анализ агрегационной способности тромбоцитов крыс с ЭСД в 42,4% случаев показал спонтанную агрегацию (без внесения индуктора после включения магнитной мешалки). У здоровых животных спонтанная агрегация отсутствовала [5]. Анализ системы гемостаза выявил повышение степени и скорости агрегации тромбоцитов при ЭСД, особенно выраженное при индукции АДФ (1 мкг/мл; 1 мг/мл) (на 38,72%, $p < 0,01$ и 19,5%, соответственно). Подобная активация тромбоцитов и повышение их чувствительности к различным индукторам при СД, по данным некоторых авторов, опосредуется через активацию ПОЛ и увеличение образования простагландина H_2 , тромбоксана A_2 .

Корреляционный анализ показателей гемодинамики артериальных сосудов (БА, ПА) показал, что при СД снижается сила и достоверность связей между системой коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза и характером кровотока в крупных артериальных сосудах, направление связей практически не меняется. Для коррекции нарушений ПОЛ, АОС, показателей ДН, микро- и макрогемодинамики и системы гемостаза вводили крысам с ЭСД в течение месяца АО и мембранопротекторные вещества: α -токоферол-ацетат, милдронату (7). Эффекты милдроната сравнивали с действием α -токоферола. По истечении периода введения исследовали показатели ПОЛ, АОС, состояние микро- и макрогемодинамики, коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз. Анализ данных выявил значительное ингибирование ПОЛ по данным МДА в крови на фоне введения витамина «Е», а также на фоне мембранопротектора милдроната.

Для выявления эффективности действия антиоксидантов на интенсивность ПОЛ и активность ферментов АОЗ мы провели корреляционный анализ между концентрацией МДА, активностью СОД и каталазы. На фоне введения милдрона-

та выявляется прямая сильная корреляционная связь между концентрацией МДА и активностью каталазы, тогда как выявлены слабые связи между уровнем снижения концентрации МДА и повышением активности СОД. На фоне АО терапии уменьшается плотность сосудистой стенки достоверно в БА, ПА пр., ПА лев. Коэффициенты корреляции между интенсивностью ПОЛ и показателем плотности сосудов на фоне витамина «Е» и милдроната следующие: в БА $r = 0,55$; $r = 0,50$; в почечных артериях $r = 0,49$; $r = 0,6$; т.е. выявляется прямая корреляционная связь.

Результаты исследования МЦ (жидкостный обмен) показывают улучшение перфузии, из-за снижения плотности сосудистой стенки и повышения средней и систолической скоростей кровотока. Анализ корреляционной связи между концентрацией МДА и скоростью кровотока демонстрирует отрицательную сильную связь на фоне витамина «Е», (коэффициент корреляции: $r = -0,71$), на фоне милдроната выявляется отрицательная корреляционная связь, но не сильная ($r = -0,33$). Что касается плотности сосудов микроциркуляции, то она не только снижается, но находится в прямой взаимосвязи с активностью ПОЛ (коэффициенты корреляции: витамин Е — $r = 0,43$; милдронат — $r = 0,60$). Нормализация ПОЛ на фоне витамина «Е» и милдроната способствует улучшению состояния прокоагулянтного звена системы гемостаза и фибринолитической системы крови.

Таким образом, проведенное комплексное исследование состояния системы гемостаза, макро- и микрогемодинамики у крыс в норме и при экспериментальном аллоксановом диабете показало повреждение эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов, вызванное изменением физико-химических свойств мембран эритроцитов, тромбоцитов и сосудистой стенки вследствие ПОЛ и угнетения АОС.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. — М., 2003.
- [2] *Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др.* Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β -клеток при различных вариантах лечения сахарного диабета типа I // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 3. — С. 3.
- [3] *Балаболкин М.И.* Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. — 2005. — № 3. — С. 22—33.
- [4] *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.Я.* Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. — 2000. — 10. — С. 74—87.
- [5] *Хаятина Т.Л., Балаболкин М.И., Коновалов Г.А. и др.* Пути коррекции липидного обмена у больных СД 2 типа // Ж. доказательной мед. для практикующих врачей. — 2004.
- [6] *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
- [7] *Кокорева Е.В.* Экспериментальное обоснование эффективности некоторых антиоксидантов при сахарном диабете: Автореф. канд. дисс... — Саранск, 2002. — 19 с.

- [8] Кулагин О.Л., Лебедева Е.А. Перекисное окисление липидов в ткани печени, почек, поджелудочной железы, в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом // Сборник научных работ «Клиническая эндокринология». — Саратов, 1999. — С. 59—61.
- [9] Bowker J.H., Pfeifer M.A. 2001. Levin and O'Neals. The diabetic foot. — 6th edition/ ed.
- [10] Yin X., Zhang Y., Yu J. et al. The antioxidative effects of astragalus saponin I protect against development of early diabetic nephropathy // J Pharmacol Sci. — 2006. — Jun; 101 (2). — P. 166—73.

**THE CHANGE OF THE CONCOMITANT SYSTEMS OF POL,
AOS AND HEMOSTASIS IN VASCULAR COMPLICATIONS
FORMING UNDER THE EXPERIMENTAL DIABETES
MELLITUS AND THE IR ANTIOXIDANT CORRECTION**

**S.G. Dzugkoev, L.G. Khetagurova,
F.S. Dzugkoeva**

ERAS Institute of biomedical researches
Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, RNO-A, Russia, 362019
tel. (918)-823-76-23, email: elena_takoeva@mail.ru

In ESD experimental diabetes mellitus on the background of vitamin E and mildronate introduction, an activation of amino acid system: SOD and catalaza and decrease of MDA content in erythrocytes. Normalization of POL on the background of vitamin E and mildronate leads to improvement of a pro-coagulant chain in homeostasis and fibrinolytic blood system.

Key words: the FLOOR, AOC, microcirculation, a hemostasis, vitamin E, mildronat.