

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.169:618.36 + 577.15: 577.17+577.164.1

©Коллектив авторов

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ МЕМБРАНО-РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА КЛЕТОК КРОВИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПА

Н.П. Микаелян, А.А. Терентьев, А.Е. Гурина, В.В. Смирнов*

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный медицинский университет" Росздрава,
ул. Островитянова, 1, 117997 Москва; тел.: (495)434-6574;
эл. почта: ninmik@yandex.ru

При метаболической недостаточности у детей и подростков, больных СД, лежат нарушения структурно-функциональных свойств в мембрано-рецепторном аппарате клеток, сопровождающиеся снижением уровня АТР, угнетением активности мембраносвязанных ферментов Na^+, K^+ -АТФаз, резким снижением инсулинсвязывающей активности рецепторов и уменьшением потребления глюкозы клетками, что свидетельствует о снижении чувствительности клеток к инсулину.

СД у детей и подростков протекает с нарушением липидного обмена, активацией процессов липидной перекисидации, проявляющейся увеличением содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, изменением структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны, а также нарушениями в системе антиоксидантной защиты. Изменения изучаемых показателей зависят от типа диабета и длительности течения заболевания.

Нарушение равновесия в системе ПОЛ-АОЗ на фоне дислипидемии свидетельствует о развитии окислительного стресса, особенно выраженного при СД типа 2.

Ключевые слова: инсулиновые рецепторы, утилизация глюкозы клетками, ферменты-антиоксиданты, глюкозо-инсулиновый гомеостаз, метаболический статус.

ВВЕДЕНИЕ. Тяжесть течения сахарного диабета (СД) у детей требует разработки ранних способов диагностики для проведения быстрой, адекватной коррекции развивающихся гормонально-метаболических нарушений и гипоксии с целью профилактики прогрессирования болезни.

Чтобы осуществить своё действие на метаболизм глюкозы после поступления в циркуляцию инсулин должен прежде всего связаться со специфическими рецепторами на клеточной поверхности. Дефект инсулинового действия может быть как следствием нарушения связывания гормона, так и ухудшения образования вторичного посредника инсулинового действия, уменьшения транспорта глюкозы в клетку или дистальных дефектов основных ферментов, участвующих в утилизации глюкозы [1, 2]. Тяжесть течения у детей и подростков СД типа 1 (СД 1) характеризуется быстрым развитием гипоксии и других метаболических осложнений, патогенез которых по-прежнему остается изученным недостаточно.

Целью работы является изучение молекулярных механизмов нарушений функций мембрано-рецепторного аппарата клеток крови у детей с сахарным диабетом.

* - адресат для переписки

МЕТОДИКА. При сахарном диабете у детей проводили комплексное исследование липидного состава сыворотки и мембран клеток крови, степени перекисления липидов, инсулинсвязывающую активность (ИСА) клеток крови, а также состояние ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Обследовано 70 детей в возрасте от 3 до 15 лет, с сахарным диабетом I и 2 типа (44 пациента), в контрольную группу были включены 26 практически здоровых детей, не предъявляющих в момент обследования жалоб. 27 детей страдали СД I, длительность которого варьировала от 1 года до 10 лет. Степень компенсации СД была определена с учетом содержания глюкозы в сыворотке крови утром натощак и концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Компенсацию углеводного обмена у детей считали при показателе HbA_{1c} ниже 7,0%. 17 детей 13-15 лет страдало СД 2 типа (СД 2). Показатели метаболизма глюкозы у них указывали на декомпенсированное течение заболевания (средний уровень HbA_{1c} -12,6%, суточная гликемия- 11,26 ммоль/л, доза инсулина 0,95 Ед/кг). Больные СД I дети получали человеческий рекомбинантный инсулин в индивидуальной дозе по интенсифицированной схеме (от 0,35 до 1,66 Ед/кг). При СД 2 типа дети также получали корригирующую углеводный обмен терапию (препараты групп сульфонилмочевины и бигуанидов).

Данное исследование одобрено комитетом по этике РГМУ. Дети и их родители давали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Липиды мембран эритроцитов экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью по методу J. Folch et al, 1957 [3]. Общее содержание липидов в мембране эритроцитов определяли методом Тарановой Н.А., 1987 [4]. Препаративное разделение общих липидов проводили методом тонкослойной хроматографии [Финдлей Дж.Б., Эванз У.Г., 1990] [5] в системе растворителей гептан:диэтиловый эфир:этилацетат (в соотношении 80:20:1,5) на пластинках "Sorbfil" (Россия). Разделение фракций фосфолипидов мембран эритроцитов методом тонкослойной хроматографии по Прохоровой М.И., 1982 [6] осуществляли в системе хлороформ:метанол:вода (в соотношении 32:12,5:2) на пластинках "Sorbfil" (Россия). Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием соответствующих стандартов (фирма "Sigma", США). Количественную оценку хроматограмм проводили с помощью разработанной компьютерной программы.

Эритроциты отделенные от плазмы, отмывали троекратным центрифугированием в среде Хэнкса без кальция и магния с pH 7,3 на центрифуге Multifuge 1S/ IS-R (Германия) при 1900 g в течение 10 мин. Для определения активности СОД эритроциты предварительно лизировали в 5 mM K,Na-фосфатном буфере, pH 7,4 на ледяной бане, после чего гемм-содержащие белки осаждали смесью хлороформ:этанол (3:5) [7]. Активность каталазы определяли, используя наборы фирмы "Sigma" (США). Об интенсивности ПОЛ в выделенных плазматических мембранах (МЭ) судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой [8] и гидроперекисей (ГП) по методу Гаврилова В.Г. и Мишкорудной М.И. [9]. Определение содержания ДК проводили в суспензиях эритроцитов как описано [10]. Утилизацию глюкозы клетками крови определяли в среде, содержащей 2×10^9 кл/мл отмытых эритроцитов, инкубированных с возрастающими концентрациями нативного инсулина [11]. О количестве глюкозы, потребленной клетками, судили по разнице концентрации глюкозы в среде до и после инкубации. Активность инсулиновых рецепторов исследовали по связыванию ^{125}I -инсулина с лимфоцитами, полученными из цельной крови в одноступенчатом градиенте фикола-верографина по методу Boum [12] и с эритроцитами, отмытыми трёхкратно, по ранее описанному нами методу [2] Концентрацию АТФ и лактата в периферической крови определяли с помощью наборов фирмы "Boehringer", активность Na^+, K^+-Ca^{2+} -АТФазы определяли по модифицированному методу [13].

Результаты исследования обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента. Приведены среднеарифметические \pm ошибка средних. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. У больных СД 1 липопротеиновый спектр сыворотки крови характеризовался повышением концентрации общего ХС и повышением индекса атерогенности. При этом выраженность метаболических нарушений у пациентов с СД 1 зависела от длительности диабета, стадии компенсации углеводного обмена и наличия сосудистых осложнений: было отмечено выраженное повышение содержания общего ХС у пациентов с течением заболевания более 5 лет или с сосудистыми осложнениями. Пациенты с СД 2 характеризовались более выраженными и разнообразными отклонениями показателей липидного обмена (табл. 1). Повышение содержания общего холестерина и триацилглицеридов в сыворотке крови сопровождалось снижением холестерина ЛПВП.

Таблица 1. Изменение некоторых метаболических показателей крови у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 ($X \pm m$).

Показатель	Контрольная группа	Больные сахарным диабетом типа 1	Больные сахарным диабетом типа 2
ЛПВП, мг/дл	292,8 \pm 11,3	236,89 \pm 9,8 $p_1 > 0,05$	295,17 \pm 15,4 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
ЛПНП, мг/дл	457,06 \pm 16,1	435,71 \pm 12,5 $p_1 > 0,05$	533,31 \pm 23,4 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
ЛПОНП, мг/дл	53,47 \pm 3,9	53,45 \pm 4,9 $p_1 > 0,05$	124,85 \pm 13,2 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Общий холестерин, мг/дл	169,63 \pm 11,5	258,06 \pm 9,8 $p_1 < 0,05$	303,80 \pm 10,4 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
Общие триглицериды, мг/дл	150,39 \pm 9,3	119,38 \pm 8,7 $p_1 > 0,05$	213,67 \pm 11,5 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
ХС/ФЛ	0,911 \pm 0,26	0,960 \pm 0,03 $p_1 < 0,01$	0,960 \pm 0,09 $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$
ХС ЛПВП, мг/дл	57,87 \pm 8,7	43,91 \pm 7,1 $p_1 < 0,05$	48,13 \pm 7,2 $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
Активность Na^+, K^+ -АТФазы, мкМольР/час·мг белка	0,107 \pm 0,04	0,032 \pm 0,03 $p_1 < 0,05$	0,061 \pm 0,03 $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
АТФ, мкМоль/л	621 \pm 26,8	364,7 \pm 17,6 $p_1 < 0,01$	317,8 \pm 17,9 $p_1 < 0,01$
ИСА, % эритроциты	29,1 \pm 3,9	22,6 \pm 2,1 $p < 0,01$	19,8 \pm 2,11 $p_1 < 0,01$

Примечание. p_1 - уровень значимости различий по сравнению со значениями в контрольной группе; p_2 - уровень значимости различий по сравнению со значениями у пациентов сахарным диабетом типа 1. ЛПНП - липопротеины низкой плотности, ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП - липопротеины высокой плотности, ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности.

ФУНКЦИИ МЕМБРАН КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТОМ

Механизмы развития гиперхолестеринемии при сахарном диабете связаны с нарушением гормональной регуляции, так как инсулярная недостаточность может быть связана не только с нарушением углеводного и липидного обмена, но и повышением уровня контринсулярных гормонов [14] и, следовательно, нарушением всех видов обмена веществ. Гипертриглицеридемия сопряжена с повышением содержания ЛПОНП. Как полагают, повышение образования ЛПОНП в печени происходит благодаря увеличенному поступлению жирных кислот [15], а также отсутствию ингибирующего влияния инсулина на продукцию и формирование ЛПОНП.

Как показало проведенное нами исследование, в мембранах эритроцитов у больных СД угнетена активность Na^+, K^+ -АТФазы (табл. 1). Не исключено, что снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы является результатом структурной модификации липидного матрикса мембран эритроцитов у больных СД детей, вследствие повышения интенсивности свободно-радикальных процессов в мембранах клеток, о чём свидетельствуют высокие значения МДА и ДК ($p < 0,001$) (см. табл. 2-4). Структурно-функциональными изменениями в липидном бислое мембран эритроцитов можно объяснить уменьшение потребления глюкозы и синтеза АТФ в клетках тканей организма. Выше указанные изменения приводят к достоверному снижению активности инсулиновых рецепторов эритроцитарных мембран не только при СД типа 2, но и при СД типа 1 (табл. 1).

Таблица 2. Содержание МДА и ДК в эритроцитах и плазме крови и активность СОД и каталазы в эритроцитах у детей и подростков с впервые выявленным СД I ($\bar{X} \pm m$).

Показатели	Здоровые 1	СД I	
		0-1 Месяц 2	Более 1 месяца 3
МДА в эритроцитах, мкмоль/ 2×10^9 клеток	$0,53 \pm 0,02$ n=26	$0,88 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ n=6	$0,94 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ n=16
МДА в плазме, мкмоль/мл	$0,75 \pm 0,03$ n=26	$1,16 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ n=6	$1,18 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ n=16
ДК в эритроцитах, мкмоль/ 2×10^9 клеток	$0,57 \pm 0,03$ n=26	$1,17 \pm 0,17$ $p_1 < 0,001$ n=6	$0,94 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_2 > 0,05$ n=20
СОД, Ед/гНб	$1113,55 \pm 51,76$ n=20	$752,11 \pm 201,92$ $p_1 < 0,05$ n=5	$946,24 \pm 53,64$ $0,1 > p_1 > 0,05$ n=13
КТ, мкмоль/мин/гНб	$8,71 \pm 0,18$ n=26	$9,03 \pm 0,28$ n=8	$9,44 \pm 0,14$ $p_1 < 0,01$ n=21

Примечания: p_1 - статистически достоверные различия с показателями здоровых детей, p_2 - статистически достоверные различия с показателями детей с впервые выявленным СД типа I.

Таблица 3. Содержание МДА И ДК в эритроцитах и плазме крови у детей и подростков с разной продолжительностью СД ($X \pm m$).

Показатели	Контрольная группа 1	Длительность заболевания		
		0-1 год 2	1-5 лет 3	более 5 лет 4
МДА в эритроцитах, мкмоль/ 2×10^9 клеток	$0,53 \pm 0,02$ n=26	$0,89 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ n=7	$0,94 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_2 > 0,05$ n=10	$0,94 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ n=10
МДА в плазме, мкмоль/мл	$0,75 \pm 0,03$ n=18	$1,16 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ n=7	$1,17 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ n=10	$1,22 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_3 > 0,05$ n=10
ДК в эритроцитах, мкмоль/ 2×10^9 клеток	$0,54 \pm 0,03$ n=21	$1,13 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$ n=12	$0,89 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ n=20	$0,99 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ n=10
СОД Ед/г Нб	$1113,55 \pm 51,76$ n=20	$950,35 \pm 98,7$ n=18	$923,92 \pm 175,15$ $0,1 > p_1 > 0,05$ n=18	$911,27 \pm 112,07$ $0,1 > p_1 > 0,05$ n=12
КТ, мкмоль/мин/г Нб	$8,71 \pm 0,18$ n=13	$8,87 \pm 0,20$ n=14	$9,69 \pm 0,20$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ n=14	$9,44 \pm 10,28$ $p_1 < 0,05$ $0,1 > p_2 > 0,05$ n=11

Примечания: p_1 - статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p_2 - статистически достоверные различия с показателями детей с начальным диабетом; p_3 - статистически достоверные различия с показателями детей с длительностью диабета от 1 года до 5-ти лет.

Таблица 4. Содержание МДА в эритроцитах и плазме крови и активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах у детей и подростков с СД 1 с кетозом и без кетоза в сыворотке крови ($X \pm m$).

Показатели	Контрольная группа 1	СД 1	
		без кетоза до 0,6 ммоль/л	с кетозом (2,0 – 5,0 ммоль/л)
МДА в эритроцитах, мкмоль/ 2×10^9 клеток	$0,53 \pm 0,02$ n=26	$0,94 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ n=17	$0,86 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ n=10 n=5
МДА в плазме, мкмоль/мл	$0,75 \pm 0,03$ n=26	$1,17 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ n=37	$1,20 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ n=5
КТ, мкмоль/мин/г Нб	$8,71 \pm 0,18$ n=26	$9,46 \pm 0,14$ $p_1 < 0,01$ n=79	$9,08 \pm 0,32$ n=10
СОД, Ед/г Нб	$1113,55 \pm 51,76$ n=20	$955,69 \pm 55,94$ $p > 0,5 > p_1 > 0,05$ n=50	$765,80 \pm 30,87$ $p_1 < 0,01$ n=8

Примечания: p_1 - статистически достоверные различия с контролем, p_2 - статистически достоверные различия с показателями детей с СД типа 1 без кетоза.

Проведённое нами исследование состояния инсулиновых рецепторов, на фоне дислипидемии показало, что у больных с лабильным течением СД 1 и значительным снижением инсулиносекреции имеет место снижение инсулинсвязывающей активности (ИСА) лимфоцитами. Так, ИСА в лимфоцитах у таких детей составляло $31,61 \pm 3,9\%$; в контрольной группе – $47,9 \pm 5,9\%$ ($p < 0,001$), что также подтверждает предположение о влиянии уровня ПОЛ на окислительную модификацию мембран эритроцитов.

В группе больных детей с впервые выявленным диабетом уровень эритроцитарного МДА повышается по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля (табл. 2). При увеличении срока заболевания (более 1-ого месяца) содержание данного показателя ещё более возрастает в сравнении с контрольной величиной и достоверно превышает соответствующее значение в группе впервые выявленного диабета. Уровень плазменного МДА в обеих группах достоверно выше контрольной величины, но при увеличении срока заболевания повышение данного показателя недостоверно. Изменения содержания ДК имеют несколько иной характер. В дебюте заболевания уровень ДК резко повышается в сравнении с группой контроля. В группе детей, болеющих более 1-ого месяца, содержания ДК снижается с тенденцией к достоверности в сравнении с группой впервые выявленного диабета, но остаётся гораздо выше контрольной величины.

Важное место в антиокислительной защите организма занимают ферменты – СОД и КТ. Показано, что уже в дебюте заболевания активность СОД резко снижается по сравнению с контролем (табл. 2). В группе же больных с длительностью заболевания более 1-ого месяца имеется только тенденция к снижению, по сравнению с нормой. Различий между группами не найдено. Активность КТ в группе с впервые выявленным диабетом не отличается от контрольной величины. В остальной же группе больных детей (с длительностью заболевания более 1-ого месяца) активность данного фермента достоверно повышается по сравнению с нормой.

При исследовании уровня продуктов ПОЛ в зависимости от длительности заболевания найдено достоверное повышение концентрации МДА и ДК в крови детей и подростков с СД 1 в каждой группе по сравнению с контрольными величинами (табл. 3). Достоверных отличий по содержанию МДА между группами с различной длительностью заболевания не найдено. Выявляется только тенденция к повышению показателей МДА в эритроцитах у детей с продолжительностью СД типа 1 от 1 до 5 лет по сравнению с группой начального диабета. Также имеется тенденция к повышению плазменного уровня МДА в группе детей, болеющих более 5-ти лет, по сравнению с группой болеющих от 1 до 5 лет. Уровень ДК в группе с продолжительностью СД 1 от 1 до 5-ти лет достоверно снижается в сравнении с группой начального диабета.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с первого месяца выявления СД 1 в эритроцитарных мембранах имеет место активация процессов ПОЛ, интенсивность которых остаётся на высоком уровне в течение всего периода заболевания. Корреляционный анализ в общей группе больных детей показал наличие положительных связей с тенденцией к достоверности между уровнем МДА как в эритроцитах, так и в плазме крови и продолжительностью СД 1 ($r=0,29$ и $r=57$).

Результаты, полученные при исследовании в зависимости от длительности СД типа 1, представлены в таблице 3. В группе больных детей с длительностью СД 1 до 1 года имеются лишь недостоверные изменения активности исследуемых ферментов. Только через год происходит снижение активности СОД с тенденцией к достоверности и остаётся таковой и в группе длительно текущего диабета.

Активность КТ также только через год после начала заболевания достоверно отличается от нормы. Так, в группах с длительностью диабета от 1-ого до 5-ти лет и более 5-ти лет найдено достоверное повышение активности КТ по сравнению как с контролем, так и с группой начального диабета.

Развитие осложнений СД сопровождается достоверным снижением активности СОД по сравнению с нормой, тогда как в группе больных без осложнений достоверных отличий по данному показателю не найдено (табл. 4). По активности КТ, при сравнении групп без осложнений и с их наличием, можно отметить лишь увеличение уровня значимости различий по активности данного фермента по сравнению с контролем.

В группе больных СД 1 без кетоза (нормальные значения в сыворотке крови составляют до 0,6 ммоль/л) имеется только тенденция к снижению активности СОД по сравнению с нормой. Развитие кетоза, т.е. состояние кетоацидоза (пределы колебания уровня кетоновых тел составляли от 2 до 5,0 ммоль/л, а в некоторых случаях и выше) сопровождается более значимым снижением активности данного фермента по сравнению с контрольной величиной (табл. 4). Активность КТ в группе больных без кетоза повышена по сравнению с контролем, тогда как при развитии кетоза достоверных различий с группой здоровых по данному показателю не имеется.

По данным настоящего исследования декомпенсация СД 1 типа, особенно с наличием кетоза, а также тяжёлая степень диабета сопровождалась синдромом гипергликемии и гиперхолестеринемии. Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток, их цитотоксичность связана с накоплением перекисей липидов. При этом свободные радикалы участвуют в деструкции эндотелия, блокируют синтез белка и нуклеиновых кислот, подавляют гликолиз, способствуют разобщению окислительного фосфорилирования и ингибируют активность некоторых ферментов (глюкозо-6-фосфатазы, аденилатциклазы и других), что приводит к нарушению функции многих тканей [16]. У больных СД 1 типа активность ПОЛ и система АОЗ, по результатам данного исследования, находятся в нарушенном равновесии, и скорость ПОЛ превышает способность антиоксидантной системы "гасить" избыточное количество свободных радикалов.

Рассматривая развитие молекулярных механизмов нарушений функций мембрано-рецепторного аппарата клеток крови при сахарном диабете у детей важно отметить множественность внутри- и внеклеточных эффекторов (гипергликемия, дефект инсулинового действия, снижение чувствительности рецепторов к инсулину, нарушение процессов утилизации глюкозы и др.), которые могут индуцировать друг друга или оказывать свое влияние изолированно. При СД имеют значения гипергликемия, стадия её компенсации, активация свободно-радикального окисления и недостаточность антиоксидантной системы, а также нарушение липидного обмена. Развитие окислительного стресса сопровождается при СД структурной перестройкой мембранных липидов, уменьшением активности мембраносвязанных $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPаз}$ и резким снижением инсулинсвязывающей активности рецепторов.

ВЫВОДЫ.

1. В основе метаболической недостаточности у детей и подростков, больных СД, имеют место нарушения структурно-функциональных свойств в мембрано-рецепторном аппарате клеток, сопровождающиеся снижением уровня АТР, угнетением активности мембраносвязанных ферментов $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPаз}$, резким снижением инсулинсвязывающей активности рецепторов и уменьшением потребления глюкозы клетками, что свидетельствует о снижении чувствительности клеток к инсулину.

2. Нарушение равновесия в системе ПОЛ-АОЗ на фоне дислипидемии свидетельствует о развитии окислительного стресса, особенно выраженного при СД типа 2.

3. СД у детей и подростков протекает с нарушением липидного обмена, активацией процессов липидной пероксидации, проявляющейся увеличением содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, изменением структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны, а также нарушениями в системе антиоксидантной защиты. Изменения изучаемых показателей зависят от типа диабета и длительности течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Петрухин В.А., Микаелян А.В.* (2006) Сахарный диабет, №1, 15-17.
2. *Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Максина А.Г., Петрухин В.А.* (1994) Проблемы эндокринологии, **40**(4), 4-7.
3. *Folch J., Lees M., Sloane-Stanley A.G.H.* (1957) J. Biol. Chem., **226**, 497-509.
4. *Таранова Н.А., Говорова Л.В.* (1987) Вопр. мед. химии, **33**(2), 132-136.
5. *Финдлей Дж.Б., Эванз У.Г.* (1990) Биологические мембраны. Методы. М.: Мир, 424.
6. *Прохорова М.И., Тушикова З.Н.* (1965) Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л.: Изд-во ЛГУ, 220.
7. *Сирота Т.В.* (1999) Вопросы мед. химии, **45**(3), 65.
8. *Osacawa T., Matsushita S.* (1980) Lipids, **15**(3), 137-140.
9. *Гаврилов В.Б., Мешкорудная М.И.* (1983) Лаб. дело, №3, 33-35.
10. *Паранич Л.И., Паранич А.В., Н.М. Василенко Н.М., Бугай Е.В* (1993) Бюлл. эксперим. биол. и медицины, **CXVI**(10), 402-405.
11. *Микаелян Н.П.* (1991) Метаболический статус и инсулинсвязывающая активность клеток крови и печени при экстремальных состояниях. Дисс.д.б.н., Москва.
12. *Voigt A.* (1968) Scand. J. Clin. Lab. Invest., **21**, Suppl. 97, 77-89.
13. *Макаренко Е.В.* (1986) Лаб. дело, №3, 14-17.
14. *Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А.* (2001) Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М. Медицина, 288.
15. *Cummings M.H., Watts G.F.* (1995) Clinical Chemistry, **41**(1), 111-114.
16. *Кравец Е.Б., Рязанцева Н.В., Яковлева Н.М., Бутусова В.Н., Тухватулин Р.Т., Новикова Л.К.* (2006) Сахарный диабет, №1, 10-14.

Поступила: 18. 03. 2011.

DISFUNCTION MEMBRANE-RECEPTOR SYSTEM BLOOD CELLS IN CHILDREN SUFFERING FROM DIABETES TYPE I AND II

N.P. Mikaelyan, A.A. Terentyev, A.E. Gurina, V.V. Smirnov

State educational institution of higher education "Russian State Medical University", ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997 Russia; tel.: (495)434-6574; e-mail: ninmik@yandex.ru,

When metabolic failure in children and adolescents with diabetes, are violations of the structural and functional properties of membrane - the receptor apparatus of cells, accompanied by a decrease in ATP levels, inhibition of activity of membrane-bound enzyme $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$, a sharp decrease in insulin binding receptor activity and decrease glucose uptake by cells that indicates a decline in cell sensitivity to insulin.

Diabetes in children and adolescents occurs with lipid disorders, activation of the processes of lipid peroxidation, manifested increasing concentrations of both primary and secondary products of lipid peroxidation, changes in structural and functional properties of erythrocyte membranes, as well as disturbances in the antioxidant defense system. Changes in the studied indexes depend on the type of diabetes and duration of the disease.

Imbalance in the system LPO-AOD in the background shows the development of dyslipidemia, oxidative stress, particularly pronounced in type 2 diabetes.

Key words: insulin receptors, glucose utilization by cells, enzymes, antioxidants, homeostasis, metabolic status.