

УДК 543.852.3+543.852.4:616.4

ДИСМЕТАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**Е.В. МУРАВСКАЯ, Т.А. СКРЯГИНА, канд. хим. наук, доц. А.Г. ЛАПКО***(Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова, Минск)*

Ранее нами было показано, что у пациентов с диагнозом сахарный диабет наблюдается модификация транспортных параметров этого белка, сопровождающаяся значительным снижением эффективности транспорта жирных кислот альбумином. В результате данного исследования методом газовой хроматографии было установлено, что при сахарном диабете имеют место количественно-качественные изменения состава жирных кислот, по сравнению с нормой.

Одним из самых распространенных заболеваний в индустриальных странах является сахарный диабет 2 типа, а его сосудистые осложнения часто становятся причиной инвалидности и смертности населения. Данное заболевание относится к полифакторным, развитие которого обуславливается как генетической предрасположенностью, так и влиянием факторов внешней среды и образа жизни. В патогенезе сахарного диабета 2 типа существенную роль играет нарушение липидного обмена, важнейшими участниками которого выступают жирные кислоты и их гормоноподобные метаболиты – эйкозаноиды [1 – 5].

Развитие сахарного диабета 2 типа, как правило, происходит на фоне так называемого метаболического синдрома, характеризующегося повышением у пациента артериального давления, уровня холестерина крови, увеличением индекса массы тела, снижением содержания липопротеидов высокой плотности в крови и состоянием инсулинорезистентности. При этом происходят значительные изменения углеводного и липидного обменов. Однако патологические механизмы нарушения метаболизма липидов, в частности жирных кислот, остаются не до конца изученными [6, 7].

Транспорт жирных кислот в кровеносной системе является важным звеном липидного обмена. В качестве основного переносчика жирных кислот в крови выступает сывороточный белок альбумин. Ранее нами было показано, что у пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа наблюдается модификация молекулы альбумина, сопровождающаяся изменением конформационной подвижности белка и значительным снижением эффективности транспорта жирных кислот [8].

Эти нарушения транспортной функции альбумина могут быть взаимосвязаны с изменением жирнокислотного состава сыворотки крови больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Поэтому целью данного этапа исследования стало определение качественно-количественного состава жирных кислот плазмы крови у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых доноров, и сравнение этих групп между собой.

Материалы и методы

Биологический материал исследования представлял собой сыворотки 20 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа и 15 здоровых доноров в возрасте 45 – 65 лет.

Каждая сыворотка была подвергнута гидролизу липидной фракции серной кислотой с последующим метилированием свободных жирных кислот метанолом. Метильные производные жирных кислот были экстрагированы гексан-эфирной смесью. Высушенный в токе гелия раствор был затем растворен в гексане и подвергнут анализу с помощью газовой хроматографии.

Хроматографическое разделение эфиров жирных кислот проводили на капиллярной колонке Restek Wax газового хроматографа SHIMADZU GS-17A; в качестве газа-носителя был использован гелий, а наполнителя – полиэтиленгликоль. Количество индивидуальных компонентов смеси метиловых эфиров жирных кислот определялось автоматически, с использованием компьютерного пакета обработки хроматографических данных «Unixrom» с использованием стандартов RMX-3 и PuFA-3 фирмы «Supelco», содержащих 24 жирных кислоты.

Для статистической обработки данных была использована программа Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного нами исследования было выявлено патологическое изменение качественно-количественного состава жирных кислот сыворотки крови у больных сахарным диабетом 2 типа, по сравнению со здоровыми донорами.

Так, было отмечено повышенное содержание мононенасыщенных жирных кислот у пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа. Например, концентрация пальмитоолеиновой кислоты (C16:1 ω-7)

превышала норму на 49 %, концентрация олеиновой кислоты (C18:1 ω-9) – на 24 %; количество гондоиновой кислоты (C20:1ω-9) было также повышено (табл. 1).

Таблица 1

Содержание мононенасыщенных жирных кислот в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа (в % от нормы)

| Жирная кислота | Содержание (% от нормы) |
|------------------------------|-------------------------|
| Пальмитоолеиновая (C16:1ω-7) | 149 |
| Олеиновая (C18:1ω-9) | 124 |
| Гондоиновая (C20:1ω-9) | 118 |

Мононенасыщенные жирные кислоты в превышающих норму концентрациях способны оказывать проатерогенное действие на стенку кровеносных сосудов, способствуя увеличению уровня липопротеидов низкой плотности. Липопротеиды низкой плотности легко подвергаются перекисному окислению, что затрудняет элиминацию их из интимы сосудов и способствует формированию атеросклеротических бляшек.

Кроме того, у пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа наблюдаются значительные изменения концентрации полиненасыщенных жирных кислот (табл. 2). Так, концентрация α-линолевой кислоты превышала норму на 94 %, а докозапентаеновой кислоты – на 208 %. Следствием этого является нарушение метаболизма арахидоновой кислоты - её концентрация в сыворотке больных составила 66 % от нормы, в результате чего происходит патологическое изменение синтеза эйкозаноидов.

Эйкозаноиды – простагландины, лейкотриены и тромбоксаны - биологически активные производные арахидоновой кислоты, которые участвуют в осуществлении контроля тонуса сосудов, замедляют агрегацию тромбоцитов, препятствуют адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты сопровождается смещением синтеза эйкозаноидов в сторону образования провоспалительных факторов. Вследствие этого происходит нарушение функции антиоксидантной системы организма, что приводит к перекисному окислению жирных кислот, в первую очередь полиненасыщенных. Таким образом, значительное повышение содержания ряда полиненасыщенных жирных кислот (α-линолевой, докозапентаеновой и стеарионовой) в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа способствует образованию большого количества атерогенных продуктов.

Таблица 2

Содержание полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа (в % от нормы)

| Жирная кислота | Содержание (% от нормы) |
|-----------------------------|-------------------------|
| C18:4ω3 | 131 |
| α-Линолевая (C18:3ω3) | 194 |
| Арахидоновая (C20:4ω6) | 66 |
| Эйкозопентаеновая (C20:5ω3) | 22 |
| Докозапентаеновая (C22:5ω3) | 308 |

Относительная концентрация эйкозопентаеновой кислоты при сахарном диабете 2 типа, наоборот, значительно снижена (на 78%), по сравнению с нормой. Эта жирная кислота обладает антикоагулянтными свойствами, и недостаток её может стать причиной повышенного тромбообразования, что является одним из патогенетических звеньев атерогенеза.

Важной характеристикой жирнокислотного состава сыворотки крови являются отношения содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) к насыщенным жирным кислотам (НЖК) и отношения мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) к полиненасыщенным (ПНЖК) (табл. 3).

Таблица 3

Соотношения концентраций разных классов жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и здоровых доноров (норма)

| Параметры | ПНЖК/НЖК | МНЖК/ПНЖК | ω-3 / ω-6 |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| Норма | 2,189 ± 0,084 | 0,622 ± 0,062 | 0,159 ± 0,044 |
| СД2 | 1,83 ± 0,105 | 1,094 ± 0,092 | 0,198 ± 0,045 |

Из таблицы 3 видно, что значение отношения концентраций ПНЖК/НЖК у больных сахарным диабетом 2 типа ниже, а МНЖК/ПНЖК – почти в два раза выше, чем у здоровых доноров. Это свидетельствует о дисбалансе метаболизма жирных кислот в общем, следствием которого является увеличение общего количества насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот по отношению к полиненасыщенным. Это является основным молекулярным механизмом развития сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Кроме того, имеет место существенное изменение соотношения ω -3 и ω -6 жирных кислот (см. табл. 3), что приводит к нарушению тонкого баланса, необходимого для нормального синтеза и секреции эйкозаноидов.

Выявленные нарушения биосинтеза низкомолекулярных регуляторов класса эйкозаноидов могут являться также причиной синтеза патологических молекул, способных необратимо связываться с молекулой альбумина, изменяя его транспортные характеристики. Данный механизм, вероятно, выступает в качестве одного из центральных патогенетических механизмов развития осложнений у пациентов, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом [6].

Проведенное исследование позволяет предположить, что данная методика может служить основой для тест-системы диагностики и терапевтического мониторинга осложнений сахарного диабета 2 типа.

Заключение

В результате проведенного исследования были выявлены существенные изменения количественно-качественного состава жирных кислот сыворотки крови у больных СД2, по сравнению с нормой. Данные изменения свидетельствуют о значительной модификации обмена жирных кислот и их метаболитов при данной патологии.

Показано, что относительная концентрация полиненасыщенных жирных кислот существенно снижена при СД2, по сравнению с нормой, концентрации насыщенных жирных кислот и мононенасыщенных жирных кислот – повышены. Значения отношений концентраций полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным и мононенасыщенным существенно отличаются от нормы.

Наблюдаются отклонения от нормы концентраций таких ненасыщенных жирных кислот, как α -линолевой, докозапентаеновой и арахидоновой, которые являются предшественниками эйкозаноидов. Это приводит к нарушению синтеза последних как эйкозаноидов, так и других биологически активных молекул, участвующих в регуляции большинства физиологических процессов, особенно антиоксидантных [2, 3].

Вследствие повышенной концентрации насыщенных и мононенасыщенных кислот увеличивается содержание в сыворотке крови липопротеидов низкой плотности, которые в условиях неэффективного функционирования антиоксидантной системы легко подвергаются окислению и превращаются в атерогенные [4, 6].

Эти нарушения, вероятно, являются одним из центральных механизмов модификации всех видов обмена при сахарном диабете 2 типа и играют существенную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных с данным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: Элби-СПб, 2000. – 687 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер, 1995. – 293 с.
3. Taber D.F. et al. // *Prost Lipid Med.* – 2004. – № 73. – Р. 47.
4. Fessel J.P. et al. // *J Neurochem.* – 2003. – № 85. – Р. 645.
5. Kennedy I. et al. // *Prostaglandins.* – 1982. – № 24. – Р. 667.
6. Лапко А.Г., Муравская Е.В., Муравский В.А. Модификация транспортной функции сывороточного альбумина при атеросклерозе и сахарном диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – М. – 2003. – Т. 135, № 5. – С. 512 – 514.
7. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. – СПб.: Наука, 2000. – 119 с.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер, 1999. – 512 с.