

УДК 66.081+547.992

Е.Е. ЕРГОЖИН, Н.Н. ЧОЛАБАЕВА,
Ю.С. КРАМОРЕНКО, М.М. АЗНАБАКИЕВА, М.В. ЗАХАРЧУК

КОРРЕКЦИЯ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНИОНООБМЕННЫХ АДСОРБЕНТОВ

Исследовано влияние лигниновых адсорбентов на углеводно-жировой спектр сыворотки крови офтальмологических больных. Установлена возможность их использования для коррекции метаболических нарушений при диабетической ретинопатии.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений микроангиопатий [1,2]. Не вызывает сомнений тот факт, что ведущую роль в его формировании играют метаболические нарушения. Повышенный уровень липидов при сахарном диабете (СД) приводит к развитию функциональных и структурных изменений в сосудах, в том числе в микрососудах сетчатки.

Эффективные методы медикаментозного лечения ДР в настоящее время отсутствуют. Поэтому весьма актуальна проблема разработки способов поддержания зрительных функций у больных СД на ранних стадиях этого заболевания [3]. Контроль гликемического и липидного профиля и его коррекция позволяет в ряде случаев замедлить прогрессирование последствий ДР.

Одним из заслуживающих внимания методов компенсации метаболических сдвигов при ДР может являться экстракорпоральная гемосорбция. Она уже нашла довольно широкое применение при лечении различных заболеваний и в настоящее время признана лучшим экспрессным методом удаления водорастворимых токсичных веществ из организма [4,5]. С использованием различных видов неорганических материалов, синтетических смол, эмульсий и ионитов возможно достижение высокой избирательности и емкости сорбента по целевому компоненту, что обеспечивает достаточный для организма детоксикационный эффект.

Цель данной работы – оценка гиполипидемической, гипогликемической эффективности гемосорбентов на основе лигнина в отношении сыворотки крови больных с различной офтальмопатологией, в том диабетической ретинопатией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сорбенты синтезировали химической модификацией лигнина хлопковой шелухи эпихлоргидрином (ЭХГ) с последующим аминированием введенных хлорметильных групп гетероциклическим и алифатическим аминами: полиэтиленимином (ПЭИ), полиэтиленполиамином (ПЭПА), 2-винилпиридином (ВП).

Сорбцию осуществляли в статических условиях из свежей сыворотки крови при соотношении системы ионит: раствор 1:10.

Уровень общего холестерина ($\text{ХС}_{\text{общ}}$) и его фракций устанавливали по ферментативной реакции с холестериноксидазой. Количество ХС в α -липопротеидных частицах (ЛП) определяли в надосадочной жидкости после осаждения β -, пре- β -ЛП фосфовольфраматом магния. Концентрацию β -, пре- β -ЛП рассчитывали по формуле Фридвальда [6]. Содержание триглицеридов (ТГ) находили согласно [7], билирубина – по [8], общего белка – по [9], используя стандартные наборы реактивов фирмы «Vital Diagnostics» (USA), «Pliva-Lachema Diagnostika» (Чехия). Уровень глюкозы оценивали глюкооксидным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных в таблице 1 данных углеводно-липидный спектр сыворотки крови больных ДР характеризуется повышенным содержанием $\text{ХС}_{\text{общ}}$, ХС β -, пре- β -ЛП, ТГ, глюкозы и сниженным уровнем антиатерогенного ХС α -ЛП. При использовании предложенных лигниновых гемосорбентов особенно важным является уменьшение общего уровня ХС и коррекция его измененного соотношения в ЛП высокой, низкой и очень низкой плотности.

Таблица 1. Липидно-углеводный профиль сыворотки крови офтальмологических больных до и после воздействия адсорбентов

Компоненты сыворотки крови	Физиологическая норма	Липидный профиль больных ПДР	Критерии компенсации СД	Исходный уровень	Биохимический состав сыворотки крови после контакта с сорбентами/ степень извлечения, %			
					Лигнин-ЭХГ-ПЭИ	Лигнин-ЭХГ-ПЭПА	Лигнин-ЭХГ-ВП	Полифепан
ХС _{общ} , ммоль/л	4,1±0,08	5,4±0,21	<4,8–6,0	6,85	<u>5,27</u> 23,07	<u>5,14</u> 24,98	<u>4,83</u> 29,48	6,00 12,41
ХС β-ЛП, ммоль/л	2,4±0,24	3,6±0,15	<3,0–4,0	4,85	<u>4,07</u> 16,08	<u>4,00</u> 17,53	<u>3,70</u> 23,71	<u>4,65</u> 4,12
ХС преβ-ЛП, ммоль/л	0,31±0,09	0,62±0,07	–	1,43	<u>0,85</u> 40,56	<u>0,70</u> 51,05	<u>0,58</u> 59,44	<u>0,95</u> 33,57
ХС α-ЛП, ммоль/л	1,6±0,3	1,1±0,07	>1,0–1,2	0,58	<u>0,37</u> 36,21	<u>0,43</u> 25,86	<u>0,52</u> 10,34	<u>0,41</u> 29,31
ТГ, ммоль/л	1,5±0,23	2,8±0,18	<1,7–2,2	3,14	<u>1,87</u> 40,45	<u>1,54</u> 50,96	<u>1,28</u> 59,24	<u>2,08</u> 33,76
ХИА	1,56	3,90	3,8	10,81	13,24	10,95	8,29	13,63
<u>C_{ХС}_{общ}</u>	<u>2,6±0,17</u>	<u>4,9±0,11</u>	–	11,81	14,24	11,95	9,29	14,63
<u>C_{ХС}_{общ}/ТГ</u>	<u>2,6</u>	<u>1,9</u>	–	2,18	2,81	3,33	3,77	2,88
Билирубин, мкмоль/л	<20,5	–	–	12,15	<u>8,19</u> 32,59	<u>5,54</u> 54,40	<u>1,14</u> 90,62	<u>11,9</u> 2,06
Глюкоза, ммоль/л	<4,2–6,1	–	4,4–6,7	7,5	<u>5,12</u> 31,79	<u>6,02</u> 19,73	<u>6,59</u> 12,13	<u>6,70</u> 10,67
Общий белок, г/л	<52–91	–	–	73	<u>73</u> 0,0	<u>73</u> 0,0	<u>66,32</u> 9,15	<u>72,5</u> 0,68

Таблица 2. Состав и основные физико-химические свойства липопротеидов человека [10]

ЛП	Состав, %				Размер, нм	Плотность, г/мл
	белок	ТГ	ХС	фосфолипиды		
Хиломикроны	1	89	6	4	100–1000	0,900
Пре-β-ЛП (ЛПОНП)	10	53	19	18	30–70	0,900
β-ЛП (ЛПНП)	21	11	45	23	15–25	1,018
α-ЛП (ЛПВП)	50	2	18	30	7,5–10	1,131

Из полученных результатов видно, что ионы с группами ПЭИ, ПЭПА, ВП позволяют более чем на 20% снизить концентрацию ХС_{общ} в сыворотке. При этом средние показатели ХС_{общ} в растворе снижаются до 5,27–4,83 ммоль/л, что соответствует липидному профилю больных на пролиферативной стадии ДР (ПДР) в скомпенсированном состоянии. Менее активным в этом отношении оказался нейтральный энтеросорбент Полифепан на основе немодифицированного дре-весного лигнина, который позволил удалить из биологической жидкости только 12,41% ХС_{общ}. Такое поведение гидрофильного высокопористого природного материала, по-видимому, связано с отсутствием на его поверхности функциональ-

но-активных аминогрупп, ответственных за извлечение.

Сорбционное удаление атерогенных фракций ХС в ЛП низкой и очень низкой плотности сопряжено с рядом трудностей, обусловленных их высокой молекулярной массой и размерами, значительно превышающими таковые других белков плазмы (табл.2).

Поглощением на исследуемых высокопроницаемых полимерах удалось снизить количество транспортного ХС β- и пре-β-ЛП на 16,08–23,71% и 40,0–58,67% соответственно. При этом на анионитах с группами ПЭПА и ВП их концентрация уменьшается по уровням хорошо скомпенсированного СД и равна 4,0–3,7 ммоль/л (β-ЛП), 0,70–

0,58 ммоль/л (пре- β -ЛП). На остальных сорбентах снижение содержания атерогенных фракций не достигает нижней границы нормы.

Следует отметить, что сорбция ХС β - и пре- β -ЛП сопровождается одновременным поглощением ХС α -ЛП. В меньшей степени он способен выводиться ВП-сорбентом (10,34%), в большей – ионитом на основе ПЭИ (36,21%). Образец с группами ПЭПА занимает в этом ряду промежуточное положение (25,86%). Учитывая современные представления о роли ЛП в развитии атеросклеротического процесса, а именно то, что α -ЛП является белком, удаляющим ХС из клетки, то есть «антириск-фактором» развития атеросклероза, а β -ЛП – белком, поставляющим ХС в клетку, то есть «риск-фактором», можно считать, что сорбционное удаление липидов на ВП-сорбенте способно вызывать торможение развития атеросклеротического процесса за счет преимущественного извлечения ХС ЛП низкой плотности и незначительного поглощения ЛП высокой плотности.

В результате воздействия анионитов отмечается снижение концентрации ТГ в 1,5–2,0 раза по сравнению с исходным. Установившийся уровень ТГ соответствует физиологической норме. Наименьшую детоксикационную способность в этом случае проявляет Полифепан. Под его влиянием содержание ТГ уменьшилось от 3,14 до 2,08 ммоль/л.

Наиболее показательным критерием эффективности сорбентов в извлечении жирорастворимых веществ являются индексы атерогенности, различные методы расчета которых приведены в табл. 1. Считается, что наиболее информативным липидным показателем риска ДР среди представленных является отношение $C_{ХС_{общ}}/C_{ХС\alpha-LP}$. Сорбенты по степени возрастания коэффициентов атерогенности при их контакте с сывороткой можно расположить следующим образом:

Л-ЭХГ-ВП < Л-ЭХГ-ПЭПА < Л-ЭХГ-ПЭИ <
Полифепан

Показатели $C_{ХС_{общ}}/C_{TG}$ изменяются в обратном порядке, что связано с увеличением емкости образцов по ТГ при переходе от лигнина к аминолигнинам. ХИА заметно снижается при использовании ВП-сорбента, что обусловлено высоким процентом поглощения «плохого» ХС низкой и очень низкой плотности и малой степенью связывания анигиопротективного ХС высокой плотности. Увеличение ХИА при использовании

ионита с группами ПЭИ и Полифепана связано с преимущественной сорбцией антиатерогенного ХС α -ЛП.

Природный сорбент и его модифицированные аналоги практически не изменяют концентрацию белка в сыворотке и значительно понижают уровень сахара. Среднее содержание глюкозы при этом уменьшается на 10,67–31,60%, что соответствует 6,70–5,20 ммоль/л. Особенно эффективны в этом отношении иониты на основе алифатических аминов, на которых этот показатель достигает физиологической нормы.

К отрицательным моментам сорбции на исследуемых образцах следует отнести значительное удаление билирубина, которое при применении высокоосновного пиридиниевого ионита достигает 90,62%. В меньшей степени билирубин выводится сорбентом с группами ПЭИ, ПЭПА и Полифепаном. Увеличение сорбционной способности при переходе от нейтральных к средне- и высокоосновным ионитам обусловлено реализацией электростатического механизма извлечения с участием ониевого сорбционного центра анионита и кислотных групп билирубина.

Таким образом, выявленные биохимические изменения сыворотки крови офтальмологических больных после контакта с сорбентами свидетельствуют о положительном влиянии некоторых из них на показатели углеводно-жирового спектра, что указывает на их эффективность в коррекции метаболических нарушений при ДР. Так, все исследованные образцы способны снижать повышенный уровень $ХС_{общ}$ до норм, удовлетворяющих критериям компенсации СД, без существенного изменения белкового состава жидкости. Однако, их различная активность в отношении атерогенных и антиатерогенных фракций ХС, глюкозы и билирубина делает непригодным в гемосорбции высокоосновный анионит, содержащий пиридиниевые циклы. Наиболее оптимальным сорбентом следует признать ионит с группами ПЭПА. При определенной сорбции билирубина, анигиопротективного ХС высокой плотности, он способен понижать уровень ХС β -, пре- β -ЛП, ТГ, глюкозы до физиологической нормы или углеводно-липидных показателей, допустимых для больных ДР. При его использовании достигается гиполипидемический, гипогликемический эффект, достаточный для адекватной коррекции патологического процесса, риска прогрессирования ДР

и предотвращения обусловленных этими факторами необратимого снижения зрения.

Следует отметить, что сочетанием оригинального метода гемосорбции и традиционной медикаментозной сахаро-, липидоснижающей терапии можно в течение длительного времени поддерживать сниженный уровень транспортного холестерина, а также других липидов в пределах установленных критериев компенсации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.:Медицина, 1989.215 с.
2. Ferris F.L. // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. P. 322 – 325.
3. Имантаева М.Б., Краморенко Ю.С., Степанова И.С., Жазини Б.С. Современные подходы к диспансеризации больных с диабетической ретинопатией. (Методические рекомендации). Алматы. 2005. 28 с.
4. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. М: Медицина, 1989. 224 с.

5. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. М: Медицина, 1985. 300 с.

6. Канисская Н.В., Черногорюк Г.Э., Позднякова И.А. // Клиничес. лаборат. диагностика. 2005. №10. С.41.

7. Fletcher M.J. // Clin. Chim. Acta. 1968. Vol.22. P. 393.

8. Асатиани В.С. Биохимическая фотометрия. М: Изд-во АН СССР, 1957. 836 с.

9. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. М.: Высшая школа, 1980. 272 с.

10. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови // Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. М.: Медицина, 1977. С. 57 – 80.

Резюме

Офтальмологиялық аурулардың қан сарсуының көмірсу-май спектріне лигнин негізіндегі адсорбенттердің зсері зерттелінді. Оларды диабетик ретинопатия кезінде метаболикалық бұзылуларды реттеу үшін колдану мүмкіндігі аныкталды.

*Институт химических наук
им. А.Б.Бекетрова,
г.Алматы*

Поступила 3.10.2007 г.