

0:3 9:2  
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ

---

На правах рукописи

УДК 615.38 : 615.24.2/ : 616.45-001.1/3

МИКАЕЛЯН  
Нина Погосовна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС  
И ИНСУЛИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ  
КЛЕТОК КРОВИ И ПЕЧЕНИ  
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ  
(Экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.16 — патологическая физиология  
14.00.03 — эндокринология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Москва  
1992

А. 24/26

Работа выполнена в Российском государственном медицинском университете.

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор Ю. А. Князев.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор П. П. Голиков,  
доктор биологических наук, профессор В. Н. Бабичев,  
доктор медицинских наук, профессор В. П. Кулик.

Ведущая организация — Центральный институт усовершенствования врачей.

Защита состоится « 8 . » *апреля* . . 1992 года  
в « 13. » часов на заседании специализированного совета  
Д 053.22.01 при Университете дружбы народов имени Патриса  
Лумумбы (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке  
Университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Адрес: 117198, ГСП, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « . . . » . . . . 1992 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Г. А. Дроздова

Актуальность проблемы. Экстремальные состояния, такие как ожоговая травма, синдром длительного раздавливания (СДР) мягких тканей до сих пор остаются одной из малоизученных проблем теоретической и практической медицины, хотя частота подобных поражений в последние годы возрастает (И.И.Шманко, К.А.Адильбеков и др., 1988; А.Л.Кричевский, Г.А.Красильников, 1989; Н.Н.Калинин, Г.А.Коновалов и др., 1990; G. Arturson, I. A. Hjelm, 1984; M. E. Faymonville et al., 1987 и др.). Печальный опыт землетрясений и других катастроф, происшедших в последние годы, подтвердил медицинскую актуальность проблемы экстремальных состояний.

Однако многие вопросы ожоговой травмы и СДР и прежде всего механизмы, лежащие в основе их патогенеза, окончательно не разрешены. В настоящее время не вызывает сомнений, что деструкция тканей в области самого поражения при ожоговой травме и СДР и поток ноцицептивных сигналов из зоны повреждения в центральную нервную систему приводят к возбуждению гипоталамических нейронов, стимулирующих гипофизарно-надпочечниковую систему результатом чего является гормональный дисбаланс (М.И. Кузин и соавт., 1981; В.Н.Ельский и соавт., 1983; Н.И.Нигуляну и соавт., 1984; В.П.Балуда и соавт., 1985; С.М.Секамова, 1987; L. Hamberger, 1983; G. Pagano, 1983; S. Wallner, R. Vautrin et al., 1984). Гипер- и гипосекреция ряда гормонов и усиление продукции многих биологически активных соединений, поступление в кровь из пораженных участков токсинов приводят к метаболическим расстройствам, сопровождающимся эндотоксикозом. Патофизиологическая и патохимическая интерпретация этих состояний представляется весьма важной.

Стрессовое состояние при ожоговой травме и длительном раздавливании мягких тканей в зависимости от периода посттравматического синдрома сопровождается каскадным развитием приспособительных и патологических реакций, в основе которых лежат изменения всех метаболических процессов в органах и тканях, а также нарушения морфофункциональных свойств клеток.

Важным патофизиологическим механизмом системной реакции на воздействие ожоговой травмы и СДР являются развитие гипергликемии (Ю.П.Федоров, 1980; В.Б.Слободин, 1982; Н.И.Нигуляну и соавт., 1984; И.Н.Бутвин, 1986; А.Д.Гильманов, 1987; D. Valogh, M. Baner et al., 1980; D. Wilmore et al., 1980) и дру-

гих нарушений углеводного обмена и регуляции. Гипергликемия при экстремальных состояниях и стрессовых ситуациях может быть обусловлена изменением инсулинсвязывающей активности клеток крови, что до настоящего времени остается практически неизученным. Между тем, инсулиновый рецептор, как интегральный белок, расположенный в липидном бислое мембраны, сам подвергается метаболическим стрессовым воздействиям и изменениям в структурной организации мембраны.

При стрессовых воздействиях (тем более экстремальных) особое значение имеет состояние инсулиновых рецепторов гепатоцитов, так как печени принадлежит основная дезинтоксикационная роль, и, кроме того, печень осуществляет ауторегулирующую роль в поддержании нормогликемии при состояниях, характеризующихся недостаточной продукцией инсулина  $\beta$ -клетками (W.Vete, G.Tsu-chikawa, 1972).

Среди большого числа еще нерешенных вопросов важное место занимают механизмы структурно-функциональных и метаболических нарушений в клетках крови и развития гипергликемии при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗД), как "естественной модели" хронического метаболического стрессора, характеризующегося метаболическим эндотоксикозом, дефицитом инсулина, а также при "остром" стрессорном состоянии, обусловленном родами у женщин с ИЗД.

Исходя из сказанного, мы включили в работу различные патологические состояния, каждое из которых представляет и самостоятельный интерес. Но в то же время их объединяют общие закономерности развития адаптационных и патологических структурно-функциональных и патохимических сдвигов, что имеет место, при экстремальных и других стрессовых ситуациях.

Цель работы: представить интегральную характеристику метаболических и структурно-функциональных нарушений в клетках крови и печени при ожоговой травме и длительном раздавливании мягких тканей в эксперименте; установить основные стороны патогенеза гипергликемического синдрома, зависящего от инсулинсвязывающей активности клеток; исследовать указанные параметры у беременных женщин при ИЗД, как хроническом метаболическом стрессе.

Для реализации цели поставлены следующие задачи:

I) провести комплексное изучение закономерностей приспособ-

отдельных и патологических (метаболических и морфофункциональных) изменений в периферической крови в различные периоды развития экспериментальной ожоговой травмы и СДР, оценить патофизиологическое значение инсулиновых рецепторов мононуклеаров, эритроцитов и гепатоцитов при указанных состояниях;

2) выявить адаптационные изменения углеводного и белкового обмена веществ, играющих ведущую роль в развитии и углублении пострецепторных нарушений, оценить их место в патогенезе гипергликемического синдрома;

3) исследовать инсулинсвязывающую активность клеток крови и печени у животных в зависимости от содержания инсулина, кортизола и глюкозы в крови в разные периоды ожоговой травмы и СДР; установить связь между сдвигами обмена углеводов, повышением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и нарушением инсулинорецепции;

4) определить основные метаболические синдромы, характеризующие эндотоксемию и влияющие на гормонсвязывающую активность клеток крови в различные сроки экстремальных воздействий и после детоксикации организма методом гемосорбции;

5) изучить структурнофункциональные изменения мембран эритроцитов и мононуклеаров в зависимости от концентрации инсулина в крови женщин, больных ИЭД в III триместре беременности с позиций постстрессорных нарушений инсулинорецепции и функции мембранно-рецепторного комплекса;

6) установить особенности инсулинрецепторного взаимодействия в эритроцитах и иммунокомпетентных клетках крови (моноциты, лимфоциты и их фракции) у женщин в III триместре беременности в норме, при разных стадиях компенсации ИЭД и в родах;

7) предложить патофизиологическую и патохимическую концепцию развития гипергликемического синдрома при ожоговой травме и СДР мягких тканей.

Научная новизна исследования. Показано, что ожоговая травма и длительное раздавливание мягких тканей конечности характеризуются каскадным развитием приспособительных и патологических реакций в зависимости от периода травмы, в основе которых лежат нарушения метаболических процессов и морфофункциональных свойств клеток. В ранние сроки (I, 3 сутки) после травмы метаболические и морфофункциональные нарушения обусловлены острыми стрессовыми изменениями и носят адаптивный харак-

тер. В поздние сроки травмы (7, 14 сутки) вследствие прогрессивности эндотоксемии, метаболические сдвиги принимают более стойкий характер и становятся патологическими синдромами. Помимо известных метаболических синдромов СДР (гипермиоглобинемия, гиперкалиемия, гиперальдолаземия, повышение степени азотемии, катепсинемия, повышение концентрации свободного гемоглобина и др.) установлена важная роль повышения активности липидной пероксидации и снижения антиокислительной активности (АОА) в патогенезе указанных экстремальных состояний. Доказано, что подавление системы АОА приводит к уменьшению продукции АТФ, структурнофункциональным изменениям в липидном бислое мембран клеток крови и печени и дисфункции инсулиновых рецепторов.

Получены новые факты в пользу того, что длительное воздействие нейрогормональных влияний (болевая реакция, гипoinsулинемия, гиперкортизолемиа и др.) и токсических продуктов нарушенного метаболизма при СДР и ожоговой травме сопровождается выраженными изменениями углеводного обмена и гипергликемией. Установлено, что гипергликемия обусловлена, во-первых, снижением концентрации инсулина в крови и нарушением инсулинрецепторных взаимодействий в клетках, что приводит к подавлению "входа" глюкозы в клетки крови и печени; во-вторых, нарушением процессов гликолиза в результате снижения активности гексокиназной реакции, что отражается на интенсивности всех последующих ферментативных реакций превращения глюкозы.

Впервые установлено, что при СДР реакция инсулиновых рецепторов мононуклеаров, эритроцитов и гепатоцитов характеризуется фазностью соответственно фазности развивающихся метаболических сдвигов и степени их выраженности. Важнейшую роль в нарушении инсулинсвязывающей активности клеток крови в ранний период после нанесения травмы играют: гипoinsулинемия, накопление в тканях метаболитов ПОЛ, лактата и снижение гексокиназной активности; на поздних этапах существенное значение имеют гиперинсулинемия, уменьшение уровня АТФ и ингибирование антиоксидантной защиты клеток (снижение пероксидазной активности в нейтрофилах и снижение активности ЛДГ, Г-6-ФДГ и глутатионредуктазы в эритроцитах). Возникает "стрессовая инсулинрезистентность" вследствие ухудшения чувствительности клеток к инсулину на рецепторном уровне и снижения действия инсулина на пост-

рецепторном уровне.

Предложена патофизиологическая и патохимическая концепция развития гипергликемического синдрома при ожоговой травме и СДР.

Впервые установлено, что у беременных женщин с ИЭД сниженная инсулинсвязывающая активность в эритроцитах и мононуклеарах нормализуется в зависимости от концентрации инсулина

*in vitro*, улучшается чувствительность клеток к инсулину. Однако, большие концентрации инсулина (80 пг/мл и более) вызывают изменение структурнофункциональных свойств клеток, выражающиеся значительным увеличением микровязкости и гидрофильности мембран эритроцитов, а также выраженной активацией пероксидации липидов. В родах и через сутки после родов инсулинсвязывающая и антиокислительная активности эритроцитов и мононуклеаров у женщин с ИЭД снижается еще больше, концентрация малонового диальдегида достигает максимального уровня. Через 5-7 суток после родов значения этих параметров восстанавливаются до исходного значения.

Обнаружено, что при различных стадиях компенсации ИЭД клетки крови по чувствительности к инсулину резко различаются. Чувствительность к инсулину неодинакова и в разных популяциях лимфоцитов: при ИЭД в стадии декомпенсации и гестационном сахарном диабете отмечается дефицит Т-супрессоров в периферической крови женщины в III триместре беременности при нормальном содержании Т-хелперов. Дисбаланс отмечается не только при количественной, но и функциональной оценке Т-клеток, т.е. по аффинности рецепторов к инсулину. Более стабильные изменения получены на эритроцитах, поэтому применение эритроцитов для получения инсулинрецепторных характеристик при сахарном диабете у беременных является предпочтительным.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования и следующие из них теоретические положения позволяют сформулировать представление о гормональных, метаболических, структурнофункциональных механизмах дезорганизации углеводного обмена при ряде экстремальных состояний: ожоговой травме, синдроме длительного раздавливания мягких тканей, а также при стрессовых ситуациях в родах у женщин с ИЭД; в основе развития патологических и адаптационных изменений при указанных стрессовых состояниях лежат общие закономерности

морфофункциональных и патохимических реакций.

В результате проведенной работы обоснованы научные положения, совокупность которых можно трактовать как создание нового перспективного научного направления в области регуляции инсулиновыми рецепторами метаболизма при экстремальных состояниях, имеющее существенное значение для теоретической и практической медицины, — мембранно-рецепторные механизмы включения инсулиновых рецепторов в процесс приспособления и повреждения организма при стрессе.

Выявленные при гемосорбции морфофункциональные и метаболические сдвиги в периферической крови должны учитываться при лечении больных с ожоговой травмой и СДР, для дифференцировки сдвигов, вызываемых основным заболеванием, от изменений, обусловленных применением экстракорпоральной детоксикации крови методом гемосорбции.

Результаты исследования <sup>содать</sup> инсулинрецепторных взаимодействий и структурнофункциональных мембран клеток крови внедрены в клиническую практику Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) и Девской клинической больницы № 1 г. Москвы в качестве дополнительных лабораторных методов контроля за состоянием беременных, детей и подростков, больных ИЗД и адекватность применяемой дозы инсулина.

Апробация работы. Основные положения диссертации отражены в докладах на 2-ой Всесоюзной конференции педиатров-эндокринологов (г. Москва, 1988); на 3-м Всесоюзном съезде эндокринологов (г. Ташкент, 1989); на IV Всесоюзном съезде патофизиологов (г. Кишинев, 1989); на республиканской научной конференции "Иммунодефициты и система крови" (г. Ташкент, 1989); на Всесоюзном симпозиуме "Биохимия рецепторных систем" (г. Таллинн, 1990); на международном конгрессе патофизиологов (г. Москва, 1991); на конференции эндокринологов Эстонии (г. Таллинн, 1990); на Всероссийском съезде эндокринологов (г. Челябинск, 1991); на заседаниях Ученого Совета МЛК 2 ММИ (1987, 1990, 1991).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 33 статьи и тезисы, получено 1 авторское свидетельство.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзо-



ра литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, 3 глав, в которых представлены собственные результаты, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 235 отечественных и 221 иностранных источников. Диссертация содержит 40 таблиц, 40 рисунков.

### ОБЪЕМ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 140 взрослых беспородных собаках обоего пола, массой 12-20 кг и 400 крысах-самцах линии "Вистар", массой 180-200 г.

Клиническая часть работы выполнена у 155 женщин, больных ИЭД в III триместре беременности и в родах.

#### Экспериментальная часть

Методика воспроизведения ожоговой травмы.<sup>\*\*</sup> На собаках и крысах ожог III-IIIb степени, составлявший 25-30% общей поверхности тела, вызывали наложением горящего спиртово-ватного тампона на предварительно эпилированную спину и боковые части туловища. В результате воздействия термического фактора в течение 50 с возникала ожоговая поверхность, покрывавшаяся позднее струпом, который у большей части животных отторгался без нагноения и расплавления подлежащих тканей. Во избежание шокогенного эффекта ожоговая травма наносилась под эфирным рауш-наркозом. Контролем служили животные (20) с аналогичным эпилированным участком кожи в состоянии рауш-наркоза.

Методика воспроизведения длительного раздавливания мягких тканей (СДР).<sup>\*\*</sup> Длительное раздавливание мягких тканей задней правой конечности у собак производили с помощью полуавтоматического пресса специальной конструкции с дозированной нагрузкой по методу М.И.Кузина (1959). Раздавливанию подвергалось 3/4 бедра, большая часть голени с силой 500-600 кг ( $4-10 \text{ кг/см}^2$ ) в течение 6 часов.

Длительное раздавливание мягких тканей задней правой лапы крысы производили специальными тисками с площадью пластин, равной  $5 \text{ см}^2$  и со специальными вырезами на внутренней поверхности для предупреждения переломов костей (В.К.Кудачин, 1961).

<sup>\*\*</sup> Эксперименты проведены совместно с сотрудниками кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. акад. РАМН, профессор Ю.М.Лопухин) Российского государственного медицинского университета.

Исследование параметров крови и печени проводили как во время компрессии, так и в стадии токсемии, когда после декомпрессии из области травмы в общий кровоток поступают различные токсические вещества (генерализация поступления токсических веществ). В соответствии с задачами работы, под эфирным рауш-наркозом тиски или пресс накладывали на I и 6 часов, артериальное давление у крыс определяли в сонной артерии предварительно калиброванным двухколеним ртутным манометром диаметром 0,3 см; частоту дыхания и сердечных сокращений измеряли в I мин; температуру тела определяли в прямой кишке ртутным термометром.

У собак центральное венозное давление определяли аппаратом Вальдмана, частоту пульса и дыхания — хронометром. Равновесие кислот и оснований венозной крови исследовали по методу Sig-gard - Anderson с помощью электродов Кларка и газового монитора РНА-928 аппарата "Микро-Аструп" (Дания).

Контрольная группа включала животных, которые в течение 6 часов были фиксированы к станку под рауш-наркозом.

Мы отдавали себе отчет в том, что нанесение ожоговой травмы и длительное раздавливание мягких тканей под кратковременным рауш-наркозом в определенной мере снимало болевые ощущения. Однако, этот методический прием, используемый многими авторами, изучающими особенности метаболизма при ожоговой травме и краш-синдроме (А. Spector, W. Pauli, 1963; F. Truss, 1968; R. Doleček, B. Magoffey, 1970 и др.), представлялся нам адекватным и целесообразным, так как не делал эксперимент столь жестоким и полностью отвечал дополнению к "Правилам проведения работ с использованием лабораторных животных", внесенному Приказом Министра Здравоохранения СССР (1977).

Учитывая, что характер, направленность и интенсивность нарушений метаболизма и морфофункциональных свойств клеток крови после ожоговой травмы и СДР существенно зависят от стадии посттравматического синдрома, исследования мы проводили до нанесения травмы, на I, 3, 7, 14 и 21 сутки после начала эксперимента. Это давало возможность оценить наблюдаемые сдвиги в различные периоды ожоговой травмы; в период ожогового шока (I сутки), стадию токсемии (3, 7 и 14 сутки) и стадию выздоровления (21 сутки).

При длительном раздавливании мягких тканей исследования проводили до нанесения травмы, I и 6 часов компрессии, через

2 часа после декомпрессии, затем через I,3,7,I4,2I и более суток после раздавливания.

Методы исследования. Основное внимание в работе уделено изучению особенностей метаболизма и инсулинсвязывающей активности клеток периферической крови; в большинстве случаев исследуемые показатели в эксперименте определялись также в печени.

Получение гомогената печени проводилось следующим образом: здоровые и опытные животные забивались путем быстрой декапитации. Печень извлекалась и промывалась в зависимости от условия эксперимента охлажденным 0,9%-ным раствором NaCl или 0,25M раствором сахарозы. Навески тканей, освобожденные от соединительнотканых элементов, быстро разрезались на мелкие кусочки и после пропускания через капроновую ткань гомогенизировались в стеклянном гомогенизаторе типа Поттера-Эльвегейма с тефлоновым пестиком (зазор 0,2 мм) при 1000-1200 об/мин. Суспензирующей средой был 0,25M раствор сахарозы (pH - 7,4) с 0,001 M ЭДТА. Конечное разведение гомогената соответствовало 1:9 (масса:объем).

Оценка гликолитического распада глюкозы осуществлялась путем изучения степени прироста уровня глюкозы глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов фирмы "Boehringer" (ФРГ), а также на автоанализаторе "Centrifchem -400"; концентрацию лактата крови определяли колориметрическим методом на спектрофотометре с помощью применения фермента "LDH", используя наборы фирмы "Boehringer", а также на автоанализаторе фирмы "Technicon"; активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ, шифр I.I.I.27), используя наборы фирмы "Boehringer", а также на автоанализаторе "Centrifchem -400"; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ, 3.I.3.9) - используя наборы фирмы "Boehringer"; активность гексокиназы (ГК, шифр 2.7.I.I), определяемой по нарастанию величины оптической плотности при 340 нм в результате восстановления НАДФ, - в реакции сопряженного окисления глюкозы глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (D.G.Wacker, 1963); активность фруктозо-1-фосфат-альдозазы (шифр 4.I.2.I3) определяли с 2,4-динитрофенилгидразином по методике В.И.Товарницкого и Е.Н.Валуцкой в модификации В.А.Свешникова (1965). Абсолютное и относительное содержание АТФ, АДФ и АМФ определяли с помощью наборов фирмы "Boehringer".

Особенности белкового обмена в разные периоды после нанесения травмы оценивали по количеству общего белка сыворотки

крови, определяемого по биуретовой реакции, в гепатоцитах — по методу Лоури (O.N. Lowry, 1951). Концентрацию белка в препаратах плазматических мембран определяли методом M.K. Markwell, S.M. Haas и др., являющимся модификацией метода O.N. Lowry (1951); белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на бумаге в описании В.Г. Колб и В.С. Камышникова (1976); активность аланиновой (АЛТ, шифр 2.6.1.2) и аспарагиновой (АСТ, шифр 2.6.1.2) трансаминаз исследовали с помощью наборов "Химреактивкомплект", а также на автоанализаторе "Centrifichem -400"; содержание амидного азота определяли по методу Г.А. Узбекова в модификации Э.С. Чулковой (в описании В.Г. Колб и В.С. Камышникова, 1976). Активность катепсина "Д" определяли по методу А.А. Покровского и соавт. (в описании Ф.И. Комарова и соавт., 1976); активность лейцинамидотранспептидазы (ЛАП) изучали с помощью наборов "Lachema" (ЧССР). Концентрацию миоглобина, мышечного белка в сыворотке крови определяли по методу М.С. Кушаковского (1968).

Концентрацию общих липидов и триглицеридов определяли с помощью наборов фирмы "Lachema" (ЧССР), а также на автоанализаторе "Centrifichem-400"; суммарную концентрацию  $\beta$ - и пре  $\beta$ -липопротеидов определяли по методу Бурштейна и Самаил (1956). Об интенсивности ПОМ в сыворотке крови и мембранах эритроцитов судили по содержанию гидроперекисей и малонового диальдегида (МДА), используя колориметрический метод с тиобарбитуровой кислотой (T. Osakawa, S. Matsushita, 1980); АОА крови определяли в модификации Г.И. Клебанова и соавт. (1988). Состояние окислительно-восстановительных процессов в клетках крови оценивали по миелопероксидазной активности в нейтрофилах и сукцинатдегидрогеназной (СДГ) активности в лимфоцитах (метод Nahlas, 1957, модифицированный Р.П. Нарциссовым, 1965).

Исследование гемограммы проводили по общепринятым методам в описании Е.А. Кост (1975), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по лейкограмме методом Кальф-Калифа (1949). Концентрацию свободного гемоглобина плазмы крови определяли по методу Г.В. Дервиза и Н.К. Бялко (1966), характеризующий степень токсичности плазмы крови, а также резистентность мембран эритроцитов.

Получение чистых взвесей мононуклеаров (МН) из крови осуществляли в одноступенчатом градиенте фиколла-верографина по

методу Böhm (1974). Эритроциты выделяли из периферической крови, взятой с 2,8% раствором ЭДТА, трехкратным центрифугированием в изотоническом растворе хлорида натрия. Выделение плазматических мембран (ПМ) из печени проводили по методу Koizumi и др. (1975). Выделение лимфоцитов и количественную оценку субпопуляции Т-лимфоцитов проводили методом розеткообразования по L.Morretta, M. Ferrarini и соавт.: (1975).

Содержание инсулина (ИРИ) и кортизола определяли с помощью радиоиммунных методов стандартными наборами.

Связывание  $^{125}\text{I}$ -инсулина с мононуклеарами, лимфоцитами и эритроцитами исследовали по методу I. Roth (1983). Для изучения инсулинрецепторного взаимодействия в плазматических мембранах печени использовали метод вытеснения  $^{125}\text{I}$ -инсулина из комплекса с рецепторами возрастающими количествами немеченного гормона в условиях равновесия (C.R.Kahn, P.Freychet et al., 1974). Общее количество инсулинсвязывающих мест и сродство рецепторов к гормону определяли по зависимости Скэтчарда (1949), Мейтса и Рота (1975). Чувствительность клеток к инсулину оценивали по степени утилизации глюкозы клетками. Структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов оценивали по изменению в мембранах эритроцитов концентрации МДА, гидроперекисей, АОА, а также путем измерения микровязкости и гидрофобности эритроцитарных мембран методом ЭПР-спектроскопии с помощью спиновых зондов (на радиоспектрометре E-4 (Varian, США)) совместно с А.Т.Максимоной.

Клиническая часть. Инсулинсвязывающую активность клеток крови, структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов и некоторые метаболические параметры изучали у поступивших в МОНИИАГ 155 женщин детородного возраста, которые были распределены на 9 групп: 1-я группа (контрольная) включала 30 женщин в III триместре беременности без эндокринной патологии; 2-я группа - 35 женщин, больных ИЗСД, в III триместре беременности. Суточная доза инсулина у них колебалась от 62 до 90 ЕД; длительность ИЗСД была от 5 до 14 лет. Больные получали различные сочетания инсулина короткого и пролонгированного действия. У 14 больных этой группы обследование проводили в стадии компенсации, а 13 - в стадии субкомпенсации и у 8 - декомпенсации. 3-я группа - беременные в родах; 20 женщин. 4-я группа включала 7 женщин после кесарева сечения; 5-я группа - через 1 сутки после родов - 15

женщин с ИЭД; 6-я группа – небеременные, больные ИЭД – 8 женщин; 7-я группа – II период родов, больные ИЭД (пуховинная кровь) – 8 женщин; 8-я группа – небеременные женщины детородного возраста (20); 9-я группа – 15 женщин с гестационным сахарным диабетом в III триместре беременности.

Статистический анализ данных проводили на ЭВМ ЕС-1055 в отделе математических методов исследования ГГМУ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования позволяют считать, что патогенез экстремальных состояний, таких как ожоговая травма, синдром длительного раздавливания мягких тканей не ограничивается только местным повреждением мягких тканей или дисфункцией некоторых органов вследствие токсемии. Эти нарушения являются лишь компонентом в сложной цепи изменений метаболизма, регуляции метаболических процессов и морфофункциональных свойств клеток крови и печени.

Нарушения метаболизма и структурнофункциональных свойств клеток при ожоговой травме и СДР, степень их выраженности зависят, прежде всего, от периода заболевания, специфики пораженной ткани и исследуемого объекта. Все установленные нами изменения характеризуются тесной взаимосвязью и взаимообусловленностью, приводят к существенной перестройке обменных процессов в организме, нарушают систему регуляции метаболизма и служат тем пусковым моментом, который вызывает целый каскад метаболических сдвигов, включающихся последовательно, усугубляя первоначальные изменения, обуславливая функциональные нарушения органов и систем и формируя ведущие синдромы экстремальных состояний.

Ожоговая травма и СДР, наряду с типичными клиническими проявлениями экстремальных состояний, характеризовались гемо-концентрацией, эритроцитозом и плейохромией, обусловленными сгущением крови; лейкоцитоз имел нейтрофильный характер с палочкоядерным сдвигом; характерными изменениями в лейкопрофиле были также эозино- и лимфоцитопения.

В ранние сроки ожоговой травмы и СДР обнаруживаются диспротеинемия и фазовое снижение белкового коэффициента ( $P \angle 0,05$ ). Посттравматический период сопровождается сдвигами в белковой формуле крови, повышением уровня  $\lambda$ -глобулиновой фрак-

ции (в ранние сроки после воздействия) и увеличения содержания  $\gamma$ -глобулинов ( $P < 0,05$ ) в более поздние сроки. Усиление распада белков при ожоговой травме достигает максимума в поздние сроки, в так называемый второй токсемический период (7-10 суток), период интенсивного катаболизма.

Один из наиболее характерных некробиотических эффектов, возникающих при ожоговой травме, длительном раздавливании мягких тканей конечности является повреждение лизосомальных мембран и либерация лизосомальных ферментов, в частности, катепсина "Д". Содержание аминокислот достигает высоких значений через сутки ( $P < 0,05$ ). Протеаземия сопровождается разрушением эритроцитов (I. Lasser, 1970), что может являться одной из причин эритроцитопении и повышения степени гемолиза, что еще в большей степени усиливает токсические свойства крови, о чем свидетельствует резкое возрастание ЛМИ. Гиперферментемия АСТ и АЛТ, а также  $\Phi$ -I- $\Phi$ -альдолаза и катепсина "Д" свидетельствуют о повреждении мембран эритроцитов, особенно гепатоцитов и их мембранно-рецепторного аппарата.

Одним из важных механизмов реакции органов и тканей на стрессовое воздействие при ожоговой травме и СДР является развитие гипергликемии (Н.И. Нигуляну и соавт., 1984; И.Н. Бутвин, 1986; А.Х. Гильманов, 1987; D. Balogh, M. Baner et al., 1980). Гипергликемия обуславливается изменением инсулинсвязывающей активности клеток и пострецепторной регуляции действия инсулина.

В сериях экспериментов с ожоговой травмой мы установили, что в первые сутки после экстремального воздействия у крыс возрастает содержание кортизола в крови в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) и снижается концентрация инсулина ( $P < 0,01$ ). Начиная с 3-х суток содержание инсулина в сыворотке крови возрастает в 2,3 раза ( $P < 0,05$ ), оставаясь на высоких значениях в течение 3-х недель наблюдения (табл. J). Отмечаются 2 пика гипергликемии: I-е и II-е сутки. I пик гипергликемической реакции ( $P < 0,05$ ) обусловлен как снижением концентрации инсулина в крови в результате угнетения биосинтеза инсулина (С.А. Моренкова, 1985), так и понижением % специфического связывания инсулина с собственными рецепторами в клетках. На фоне гиперинсулинемии II пик гипергликемии является отражением резистентности к инсулину, обусловленной нарушением инсулинсвязывающей активности клеток.

Таблица I

Изменение инсулинрецепторных взаимодействий в разные периоды ожоговой травмы...

(M ± m)

Сроки исследования, сутки	Исследуемые показатели					
	ИРИ в сыровотке кро-ви ммоль/л	% специфического связывания $\uparrow$ 25 I-инсулина клетками	Кортизолия, нмоль/л	Гликемия, ммоль/л	Утилизация глюкозы МН, мкмоль (6,0-8x10 <sup>6</sup> /клеток/ч без инсулина	с инсулином
Контрольная группа	60,2 ± 7,5	28,6 ± 4,3	430 ± 41,0	9,7 ± 1,2	0,36 ± 0,02	0,49 ± 0,03 <sup>xx</sup>
I	32,5 ± 2,9 <sup>x</sup>	15,7 ± 0,6 <sup>x</sup>	810 ± 98,1 <sup>x</sup>	18,5 ± 2,1 <sup>x</sup>	0,19 ± 0,03 <sup>x</sup>	0,08 ± 0,01 <sup>x</sup>
3	143,0 ± 12,3 <sup>x</sup>	13,2 ± 0,8 <sup>x</sup>	780 ± 91,0 <sup>x</sup>	145 ± 3,1 <sup>x</sup>	0,31 ± 0,04	0,45 ± 0,05
7	134,0 ± 18,3 <sup>x</sup>	15,1 ± 6,3 <sup>x</sup>	630 ± 47,0 <sup>x</sup>	9,4 ± 0,8	0,30 ± 0,06	0,43 ± 0,03
14	120,0 ± 9,7 <sup>x</sup>	19,3 ± 7,2 <sup>x</sup>	510 ± 41,0	17,2 ± 2,7 <sup>x</sup>	0,31 ± 0,04	0,27 ± 0,03 <sup>x</sup>
21	105,0 ± 2,6	24,2 ± 5,1	503 ± 59,0	10,2 ± 3,2	0,39 ± 0,05	0,46 ± 0,05

Примечание: достоверные значения <sup>x</sup>) - по отношению к контрольной группе;<sup>xx</sup>) - по отношению к пробе без инсулина (*in vitro*); достоверность изменений по суткам исследования указана в тексте.



Нами установлено, что уже в первые сутки после ожога на фоне гипергликемии снижается % специфического связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с собственными рецепторами, достигая низких значений на 3-и сутки ( $13,2 \pm 0,8\%$ , при контроле  $28,6 \pm 4,3\%$ ,  $P < 0,01$ ). В последующие сроки наблюдения отмечается тенденция к восстановлению инсулинсвязывающей активности моноклеаров.

Следовательно, обнаруженное снижение специфического связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с рецепторами моноклеаров при гипергликемии после ожоговой травмы является отражением резистентности к инсулину, возникающей на рецепторном уровне, вследствие снижения аффинитета рецепторов к инсулину. Через 1 сутки после травмы в моноклеарах снижается как базальное ( $P < 0,05$ ), так и стимулированное ( $P < 0,05$ ) инсулином потребление глюкозы, т.е. снижается чувствительность клеток к инсулину ( $P < 0,01$ ). Однако, уже на 3 сутки отмечается тенденция к нормализации, затем к 14 суткам происходит полное восстановление до нормы базального потребления глюкозы, стимулированное инсулином потребление глюкозы стабилизируется лишь к 21 суткам после травмы.

Что касается патофизиологического значения обнаруженных сдвигов можно отметить, что измененный ответ клеток на действие инсулина в ранние сроки обусловлен стрессовой реакцией, вызванной ожоговой травмой, приводящей к гиперпродукции контринсулиновых гормонов (в частности кортизола) в результате активации гипоталамо-гипофизарной системы (R. Dolecek, M. Adamkova, Leiker et al., 1979; B. Diem, R. Schmid, H. Schneider et al., 1979). Установленная нами гиперкортизолемиа и гиперпродукция ряда других гормонов наряду с угнетением биосинтеза инсулина (С.А. Моренкова, 1985) может обусловить резистентность тканей к инсулину (I. M. Olefsky, I. Johnson, F. Lin et al., 1975) и развитие гипергликемии. В период резко выраженной токсемии (3,7 сутки), по данным ШПИ, ускорения парамедианного времени, повышены плазматизация лимфоцитов и моноцитов, инсулинсвязывающая активность моноклеаров на фоне гиперинсулинемии имеет тенденцию к повышению в результате адаптации клеток к изменившимся условиям микроокружения. В восстановительный период (14-21 сутки) после ожоговой травмы отмечается нормализация уровня изучаемых показателей.

Развитие гипергликемического синдрома обусловлено также пострецепторными нарушениями регуляции метаболизма глюкозы ин-

инсулиновыми рецепторами в ранние сроки после травмы, о чем свидетельствует повышение уровня лактата ( $P < 0,01$ ) и снижение концентрации АТФ в периферической крови ( $P < 0,05$ ) и печени ( $P < 0,05$ ). Увеличение концентрации лактата в печени поддерживается низкой концентрацией гексокиназы, обеспечивающей использование митохондриального АТФ для нормальной функции инсулиновых рецепторов плазматических мембран. Вторым лимитирующим фактором гликолиза является Г-6-ФДГ, которая находится под контролем механизмов клеточной и гормональной регуляции, нарушение взаимоотношений между которыми при экстремальных состояниях отражается на активности фермента, и следовательно, всего процесса в целом. Повышенная активность Г-6-ФДГ к 3 суткам ( $P < 0,05$ ) травмы сменяется постстрессорным снижением ( $P < 0,05$ ) ее активности по сравнению с контролем, т.е. изменение активности Г-6-ФДГ имеет волнообразный характер (табл. 2). ЛДГ-азная активность характеризуется стабильным снижением в периферической крови ( $P < 0,05$ ) и повышением ( $P < 0,05$ ) активности в печени, что имеет адаптивную направленность, стимулирующую гликолиз в печени. Стабильная Ф-1-Ф-альдолазаemia свидетельствует о цитолитических изменениях в печеночной ткани в результате дестабилизации мембран и нарушений функции мембранно-рецепторного комплекса клеток, в том числе вследствие нарушений инсулин-рецепторного взаимодействия в плазматических мембранах гепатоцитов. Действительно, после ожоговой травмы, резко снижается инсулинсвязывающая активность гепатоцитов в ранний стрессовый период; на 3 сутки после ожоговой травмы инсулинсвязывающая активность гепатоцитов снижалась почти в 3 раза ( $P < 0,01$ ). При обработке полученных данных по Скэтчарду выявлено, что понижение инсулинсвязывающей активности гепатоцитов обусловлено уменьшением числа инсулинсвязывающих мест, а параллельный ход кривых свидетельствует о том, что средство рецепторов к инсулину при этом не меняется (рис. 1).

Таким образом, на модели ожоговой травмы нами установлено, что ведущими патофизиологическими механизмами развития гипергликемического синдрома вследствие нарушений углеводного обмена и его регуляции при экстремальных состояниях является изменение всех звеньев рецепции инсулина с собственными рецепторами в плазматических мембранах, что приводит к подавлению "входа" глюкозы в клетки, снижению активности гексокиназы пе-

Таблица 2

Активность некоторых гликолитических ферментов в крови и печени при ожоговой травме  
( $M \pm m$ )

Сроки исследо- вания, сутки	В периферической крови :			В печ. ни	
	ЛДГ, Е/л	Г-6-ФДГ, Е/л	Ф-1-Ф-аль- долаза, Е/л	ГК, мкмоль/НАДФ.Н/ /мг белка в час	ЛДН, мкмоль/НАДФ.Н/ /мг белка в час
Контрольная группа	$2604,6 \pm 429,6$	$381,23 \pm 20,3$	$0,5 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,02$	$0,149 \pm 0,06$
1	$2061,5 \pm 272,0^x$	$303,1 \pm 12,7^x$	$2,72 \pm 0,03^x$	$0,22 \pm 0,02^x$	$0,153 \pm 0,006$
3	$2090,0 \pm 804,0$	$835,7 \pm 59,9^x$	$1,7 \pm 0,025^x$	$0,28 \pm 0,04$	$0,173 \pm 0,021^x$
7	$699,5 \pm 209,0^x$	$374,3 \pm 71,0$	$3,5 \pm 0,049^x$	$0,27 \pm 0,03^x$	$0,178 \pm 0,02^x$
14	$409,0 \pm 36,2^x$	$225,0 \pm 20,1^x$	$3,3 \pm 0,051^x$	$0,51 \pm 0,04^x$	$0,171 \pm 0,013$
21	$1170,0 \pm 325,0^x$	$393,4 \pm 11,8$	$2,7 \pm 0,042^x$	$0,47 \pm 0,01$	$0,165 \pm 0,16$

x) - Различия достоверны по отношению к контролю.

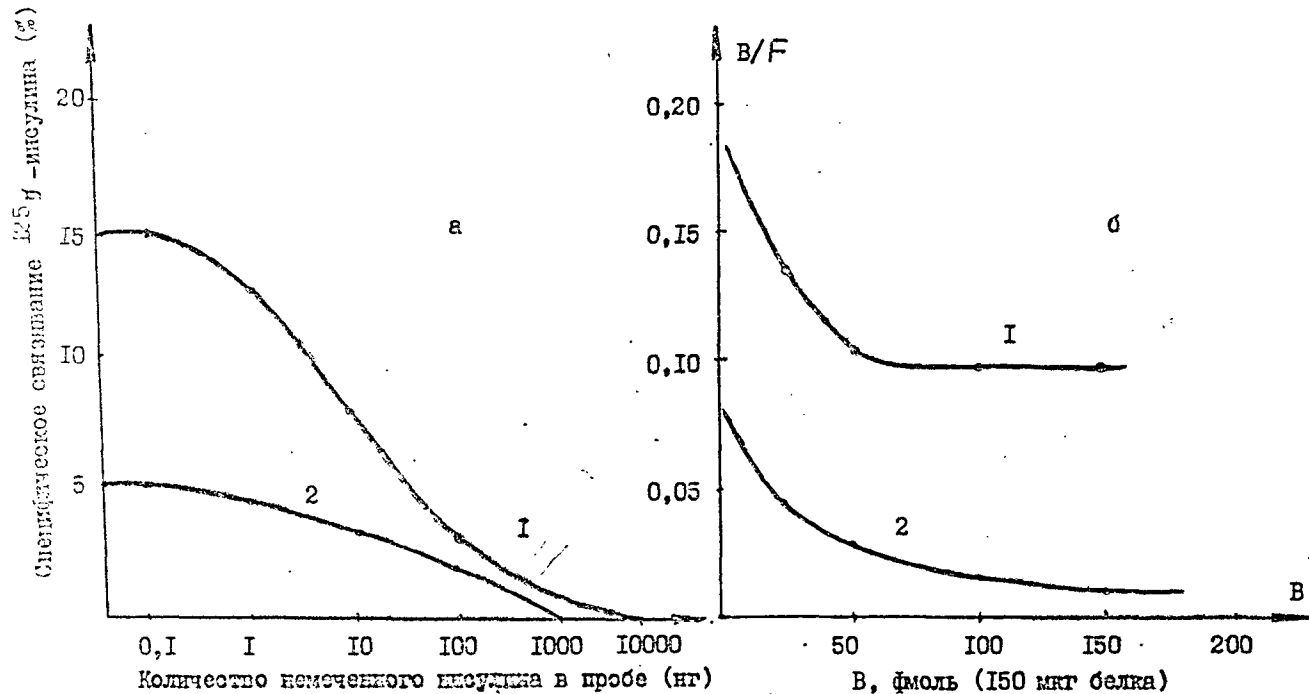


Рис. 1. Специфическое связывание  $^{125}\text{I}$ -инсулина плазматическими мембранами клеток печени крысы после ожоговой травмы.  
 а - сатурационные кривые; б - зависимости Скатчарда;  
 I - контрольная группа; 2 - опытная группа.

чени, изменениям интенсивности последующих ферментативных реакций, принимающих участие в превращениях глюкозы (Г-6-ФДГ, Ф-1-Ф-альдозаза и ЛДГ). Возникает "стрессовая инсулинрезистентность", вследствие ухудшения чувствительности клеток к инсулину и снижения действия инсулина на пострецепторном уровне.

Указанные выше изменения взаимосвязаны с нарушениями обмена пуриновых нуклеотидов, что отражается на соотношении отдельных компонентов адениловой системы в печени и крови: существенное падение содержания АТФ ( $P < 0,05$ ) к 7-м суткам после нанесения травмы. Существует тесная прямая корреляция между уровнем АТФ и % специфического связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с гепатоцитами ( $r = -0,979$ ) и мононуклеарами ( $r = -0,95$ ). Причиной уменьшения концентрации АТФ является ее интенсивная утилизация в интактных органах, адаптивно обеспечивающая течение биосинтетических процессов и в начальные периоды после травмы (Р.И.Лифшиц и соавт., 1972). Снижение содержания АТФ в печени и крови сопровождается гипергликемией ( $r = -0,927$ ;  $r = -0,87$ ) и свидетельствует о значительных изменениях энергетического обмена в печени животных при экстремальных состояниях, что сопряжено с нарушением фосфорилирования АТФ в условиях гипоксии и преслабанием скорости гидролиза АТФ над ее ресинтезом. Эти нарушения ведут к значительному падению энергетического потенциала клеток печени, выполняющей не только дезглюкокортикоидную функцию, но и поддерживающую нормогликемию даже при недостаточной продукции инсулина при стрессовых ситуациях.

Важно отметить, что наличие гипоксии как при ожоговой травме, так и при длительном раздавливании мягких тканей, приводит к усилению "окислительного пути" утилизации кислорода в клетке и повышению активности ПОД. Что касается увеличения концентрации МДА как в сыворотке крови, так в эритроцитах и гепатоцитах, и снижение АОА сыворотки крови при изучаемых нами экстремальных состояниях можно высказать вполне мнение об интенсификации ПОД в интактных тканях и снижении АОА в сыворотке крови, мембранах эритроцитов и печени в ранние периоды травмы (1, 3 сутки) и тенденции к нормализации этих показателей в поздние сроки (14,21 сутки).

В ранние сроки при СДР активность глутатионредуктазы в эритроцитах и миелопероксидазы в нейтрофилах, являющихся ферментами с функцией эндогенных антиоксидантов в клетках, т.е.

участвующих в регуляции соотношения окисленных и восстановленных эквивалентов антиокислительной системы, падает. Нарастание инсулинрезистентности сопровождается ингибированием интенсивности метаболизма в клетке, о чем свидетельствует снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах, активно участвующей в катаболизме глюкозы.

В результате нарушения равновесия ПОЛ-АОА в сторону накопления перекисей липидов повреждается не только фосфолипидный бислой, но и белки клеточных мембран (G. Bartosz et al., 1985; K. Kojima, 1986). При этом происходит полимеризация белков, в том числе инсулинового рецептора, нарушение ферментативной активности, значительное повышение проницаемости липидного бислоя. Окисление белков осуществляется, в основном промежуточными продуктами ПОЛ (свободными радикалами, перекисями), а в реакции полимеризации мембранных белков ведущую роль играют вторичные продукты окисления (МДА).

Таким образом, процессам ПОЛ принадлежит важная роль в повреждении мембран при ожоговой травме и СДР. Во-первых, активация его способствует повышенной проницаемости биомембран и их гидрофильности; во-вторых, увеличение микровязкости мембран, особенно эритроцитарных, с развитием гипоксии тканей (M. Sharabani, 1984) способствует нарушению микроциркуляции. В этих условиях подобно другим интегральным белкам, инсулиновый рецептор испытывает на себе влияние физико-химических сдвигов в липидном бислое, что приводит к нарушению гормональных взаимоотношений в плазматической мембране. Этим объясняется взаимосвязь повышения степени липидной перекисидации и снижения инсулинсвязывающей активности клеток при ожоговой травме ( $\chi = -0,92$ ,  $P \leq 0,05$ ) и СДР ( $\chi = -0,86$ ,  $P \leq 0,05$ ). Повышение степени липидной перекисидации при СДР приводит также к снижению механической резистентности эритроцитов и резкому возрастанию концентрации свободного гемоглобина плазмы крови; выявляется тесная корреляционная взаимосвязь между содержанием МДА в эритроцитах и степенью их цитолиза ( $\chi = 0,95$ ). Мы полагаем, что этим объясняется продолжительность посттравматической анемии при ожоге и СДР; эритроцитарный дефицит при этом может играть большую роль в патогенезе вторичной гипоксии, развивающейся при экстремальных состояниях.

Таким образом, в ранние периоды экстремальных состояний общий баланс факторов регуляции гликолиза, повышающих или тормозящих активность отдельных гликолитических ферментов, как правило, индуцирует отрицательные эффекты. В условиях сниженной активности гексокиназной реакции вовлечение Г-6-Ф в глюкозо-6-фосфатдегидрогеназную реакцию отвлекает его с пути гликолиза, что имеет компенсаторный характер.

Компенсаторные механизмы развиваются и в кроветворных органах, так, например, анемия гипохромного типа в ранние сроки ожоговой травмы и СДР сопровождается резким увеличением количества микроцитов, что частично определяет и сниженную инсулинсвязывающую активность эритроцитов. Этот процесс свидетельствует о том, что костный мозг для устранения развивающейся вторичной обменно-гемической формы гипоксии, компенсаторно, выбрасывает молодые формы эритроцитов. Адаптивный характер имеет также посттравматический лейкоцитоз, происхождение которого можно объяснить функциональной (гормонсвязывающей и ферментативной) неполноценностью лейкоцитов и компенсаторным их выбросом из костного мозга.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить новую сторону патогенеза СДР, а именно выраженную реакцию инсулиновых рецепторов на травму и нарушение путей метаболизма, сопряженных с эффектами инсулина. Если учесть, что на ранних этапах травмирования явления токсемии минимальны, то метаболическая дисадаптация и нарушение инсулинрецепторных взаимоотношений в клетках крови и печени в большей степени обусловлены нейроэндокринными влияниями. Реакция инсулиновых рецепторов, судя по изменениям инсулинсвязывающей активности лимфоцитов, эритроцитов и гепатоцитов, характеризуется фазностью изменений (соответственно фазности метаболических и морфологических сдвигов в клетках крови), а также ткане- и питоспецифичностью. Важную роль в нарушении инсулинсвязывающей активности плазматических мембран на ранних стадиях травмирования играет накопление в тканях продуктов ПОЛ, лактата и развитие ацидоза; на поздних этапах существенное значение может иметь уменьшение уровня АТФ и ингибирование антиоксидантной защиты. Все это приводит к заключению о том, что поиск средств коррекции метаболизма при ожоговой травме и СДР, должен основываться на четком представлении об основных метаболических синдромах, характеризующих

различные периоды экстремальных состояний, и разграничение патологических и адаптационных изменений метаболизма, первые из которых требуют коррекции, а вторые – создания оптимальных условий для их наиболее ранней интенсификации.

Таким образом, ожоговая травма и длительное раздавливание мягких тканей конечности сопровождаются каскадным развитием приспособительных и патологических реакций, в основе которых лежат глубокие расстройства метаболических процессов и морфофункциональных свойств мембран. Нами установлено также, что одним из узловых механизмов реакции органов на стрессовое воздействие является развитие гипергликемического синдрома, зависящего от инсулинсвязывающей активности клеток. Инсулинсвязывающая активность клеток при ожоговой травме и СДР ассоциируется не только колебаниями уровня инсулина в периферической крови, но и с нарушениями метаболизма в клетках, в результате чего развивается "стрессовая инсулинрезистентность", обусловленная ухудшением чувствительности клеток к инсулину на рецепторном уровне и снижением пострецепторного действия инсулина.

Установив при ожоговой травме и СДР наличие стрессорной инсулинрезистентности, определяемой многими параметрами, и учитывая определенную аналогию с инсулиновым дефицитом, мы и провели подобные исследования при сахарном диабете. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД) является, как известно, "естественной моделью" хронического метаболического стрессорного воздействия эндогенного (дефицит инсулина, гипергликемия, гиперлипидемия, кетоацидоз и т.д.) и экзогенного (инъекции инсулина) характера. Острое метаболическое стрессорное состояние при ИЗД связано с гипергликемией, декомпенсацией процесса, а также с родами у женщин с ИЗД.

Абсолютная инсулиновая недостаточность при ИЗД вторично вызывает инсулинрезистентность из-за нарушений инсулинрецепторных взаимодействий в клетках крови и структурнофункциональных свойств мембран.

При изучении параметров структурной организации мембран и факторов, на них влияющих (НЭМ, АСА сыворотки и мембран эритроцитов); мы установили, что у беременных женщин с ИЗД по сравнению с контрольной группой, значительно увеличивается вязкость эритроцитарных мембран. Повышенная "жесткость" липидного бислоя мембраны может служить одной из причин нарушения



инсулинрецепторных взаимодействий в мембранах клеток больных ИЭД. При инкубации эритроцитов беременных с ИЭД с разными концентрациями инсулина (рис. 2) мы выявили, что в прямой зависимости от дозы инсулина происходит возрастание коэффициента урорядоченности и снижение гидрофобности мембран эритроцитов, по сравнению с интактными клетками ( $P < 0,05$ ). Следовательно, применение инсулина приводит к повышению "жесткости" и гидрофильности мембран, особенно в больших дозах (80  $\mu\text{г}/\text{мл}$  и более). Повышение микровязкости мембран эритроцитов связано с глубокими метаболическими нарушениями, в частности, усилением процессов ПОЛ. У всех больных ИЭД беременных женщины, по сравнению с контролем, происходило усиление процессов ПОЛ и снижение АОА, как в сыворотке крови, так и мембранах эритроцитов. 2-х-часовая инкубация эритроцитов беременных женщин с ИЭД с высокими концентрациями инсулина приводила к повышению концентрации МДА в 2,2 раза ( $P < 0,05$ ) и ГП - в 2,6 раза ( $P < 0,05$ ) в клетках, и не вызвало изменения в содержании АОА, т.е. инсулин, в высоких концентрациях, оказывал у беременных с ИЭД прооксидантное действие. В то же время инсулин, в больших концентрациях (80  $\mu\text{г}/\text{мл}$  и 1000  $\mu\text{г}/\text{мл}$ ) усиливает процессы утилизации глюкозы эритроцитами ( $P < 0,05$ ); причем существует тесная корреляционная связь при указанных дозах гормона между АОА и степенью утилизации глюкозы ( $r = 0,65$  и  $r = 0,75$ ,  $P < 0,05$ , соответственно дозе инсулина).

Аналогичные эксперименты мы провели с отмытыми МНК, установив, что внесение инсулина в систему *in vitro* в больших концентрациях (1000  $\mu\text{г}/\text{мл}$ ) приводит к повышению утилизации глюкозы МНК, возрастанию % специфического связывания ( $P < 0,05$ ), а также к повышению сукцинатдегидрогеназной активности в лимфоцитах ( $P < 0,05$ ). Повышение степени утилизации глюкозы МНК находится в прямой зависимости от показателей инсулинорецепции ( $r = 0,78$ ;  $P < 0,05$ ) и уровня инсулина в сыворотке крови ( $r = 0,82$ ,  $P < 0,01$ ).

Таким образом, эксперименты с клетками крови беременных женщин с ИЭД свидетельствуют о том, что ИЭД характеризуется относительной инсулинрезистентностью, вследствие нарушения чувствительности клеток к пороговым физиологическим и субмаксимальным дозам инсулина, тогда как максимальные дозы гормона приводят к нормализации потребления глюкозы клетками крови и

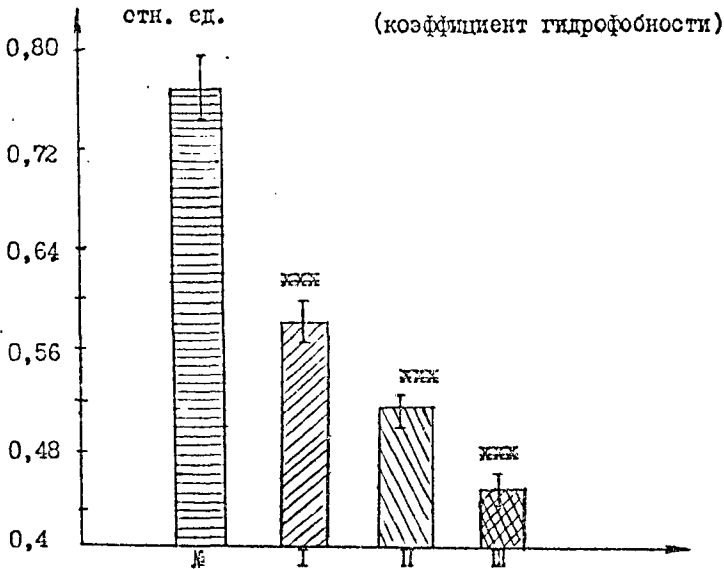
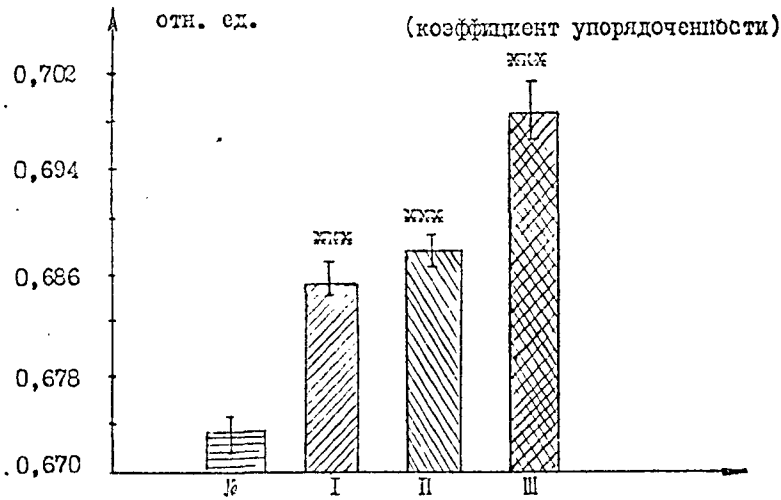


Рис. 2. Структурная организация эритроцитарных мембран беременных при инкубации клеток инсулином.  
 № - интактные эритроциты; I, II, III - эритроциты, подвергнутые действию инсулина в дозе 20 нг/мл, 80 нг/мл и 1000 нг/мл соответственно; xxx -  $P < 0,001$  достоверность по отношению к группе здоровых беременных.

и нормализации клеточного метаболизма; однако, при этом усиливается перекисидация липидов, повышается микровязкость и гидрофильность мембран.

Исследование инсулинрецепторных характеристик и метаболических сдвигов в клетках крови в различные периоды родов у женщин с ИЗСД позволило выявить значительные различия. Это обусловлено тем, что весь комплекс нейрогормональных и эндокринных изменений в организме беременных, а также в матке перед родами, составляющих, так называемую родовую доминанту, вызывает стрессовую реакцию компонентом которой и является сам.

Несмотря на удовлетворительное течение диабета — субкомпенсация и компенсация (нормогликемия натощак и в течение дня, отсутствие кетоацидоза), связывание инсулина рецепторами эритроцитов было значительно снижено по сравнению со здоровыми женщинами при беременности таких же сроков. Это снижение обуславливалось в большей степени уменьшением концентрации рецепторов на клетках и в меньшей степени — снижением сродства рецепторов к инсулину. Во время родов в венозной крови % связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с эритроцитами снижался еще больше. Через 1 час, и особенно через 1 сутки после родоразрешения, у больных ИЗСД отмечалось возрастание % специфического связывания инсулина до исходных значений за счет повышения как количества, так и сродства свободных и максимально занятых инсулиновых рецепторов. Через 5–7 суток после родов % связывания инсулина вновь падает по сравнению со значениями у женщин с ИЗСД перед родами ( $P < 0,05$ ) и по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

На фоне гиперлипидемии перед родами отмечается напряжение процессов ПОЛ. Коэффициент корреляции между уровнем МДА и показателями АОН колеблется в пределах от  $-0,63$  до  $-0,67$  ( $P < 0,05$ ). Необходимо отметить, что для беременности наиболее значимым является тот факт, что появление продуктов перекисления л. иднов является одним из этапов образования простагландинов и стероидных гормонов, об изменении синтеза которых при гестации общеизвестно (Е.Т.Михаеленко, М.Я.Чернега, 1986; S. Kovatz, 1985). Немаловажным является участие продуктов ПОЛ в регуляции проницаемости клеточных мембран (D. Glance et al., 1985), что необходимо для трансплацентарного обмена. Неслучайно, что активация процессов ПОЛ наиболее выражена в период, характеризующийся стадией зрелости плаценты (36 нед.), когда особенно возрастает

таст эффективный обмен в плаценте и увеличивается скорость ее перфузии. Активация ИСМ во время родов и после них протекает при высокой АОА клеток крови, связана со стрессовыми изменениями и носит адаптивный характер в общем метаболизме клетки.

Исследование инсулинсвязывающей активности (ИСА) в МНК, выяснение взаимосвязи инсулинрезистентности и состояния инсулиновых рецепторов, а также влияние процесса родов на ИСА в мононуклеарах показало, что беременные женщины с ИЗД по характеру связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с МН различаются на 2 группы — с повышенным (1-я) и пониженным (2-я) связыванием инсулина (табл. 3). Параметры инсулин-рецепторного взаимодействия, определенные с помощью построения графических зависимостей L.O.Scatchard (1949) и Meyts, I.Roth (1975) для каждого больного, а также средние значения величины для обеих групп больных, свидетельствуют о том, что снижение связывания инсулина определяется количеством инсулиновых рецепторов, а повышение связывания — сродством свободных и занятых рецепторов. У больных с повышенной ИСА нарушение активности инсулиновых рецепторов играет в патогенезе ИЗД большую роль, чем у больных с повышенным сродством инсулиновых рецепторов, которое может быть следствием нарушения метаболизма из-за инсулиновой недостаточности. Полученные данные свидетельствуют о гетерогенности инсулинзависимой формы диабета у беременных женщин.

Снижение ИСА и утилизация глюкозы МН перед родами у больных с низким значением метаболитов ПОЛ, липидов, инсулина и глюкозы во время родов нормализуется и даже повышается, тогда как в мононуклеарах пуповинной крови ИСА снижается еще значительно. Во все сроки исследования после родов усвояемость глюкозы мононуклеарами снижена. Повышение % связывания инсулина МН при низком уровне потребления глюкозы, на наш взгляд, носит компенсаторный характер (в эритроцитах при тех же ситуациях, напротив, ИСА во время родов резко снижается).

Качественное своеобразие обнаруженных изменений отмечается и в метаболических параметрах мембран эритроцитов. Следовательно, оценка результатов исследований структурнофункциональных свойств клеток крови в разные периоды родов у женщин с ИЗД по сравнению с дородовым периодом должна быть качественно иной.

Клетки крови на разные стрессорные воздействия реагируют

Таблица 3

Параметры инсулинрецепторного взаимодействия в МН  
беременных женщин, больных сахарным диабетом ( $M \pm m$ )

Группа обследуемых	Связывание $^{125}\text{I}$ -ин- сулина		$R_0$ <sup>a</sup> нмоль/мг	$K_e$ , $10^7 \text{M}^{-1}$	$K_f$ , $10^7 \text{M}^{-1}$
	Максималь- ное специ- фическое	Неспеци- фическое			
	% к общему количес- тву $^{125}\text{I}$ -инсулина				
1-я (повы- шенная ИСА)	$30,4 \pm 3,4$	$7,4 \pm 0,9$	$0,53 \pm 0,1$	$31,0 \pm 4,9$	$8,7 \pm 1,2$
$P_1$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
$P_2$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
2-я (пони- женная ИСА)	$13,9 \pm 1,8$	$3,3 \pm 1,09$	$0,16 \pm 0,03$	$16,3 \pm 1,1$	$5,9 \pm 0,4$
$P_1$	$< 0,01$	$> 0,1$	$< 0,01$	$> 0,1$	$> 0,1$
$P_2$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
Контроль	$29,3 \pm 2,9$	$3,2 \pm 0,9$	$0,55 \pm 0,07$	$18,0 \pm 2,3$	$5,1 \pm 0,9$

Примечание.  $P_1$  - достоверность различий по сравнению с группой контроля;

$P_2$  - достоверность различий между 1-й и 2-й группами;

$R_0$  - количество инсулинсвязывающих мест;

$K_e$  - свободные места связывания;

$K_f$  - максимально занятые места связывания.

неодинаково. Об этом свидетельствуют наши данные по изучению инсулинрецепторных характеристик при разных формах и стадиях компенсации диабета в лимфоцитах и их фракциях: по чувствительности к инсулину субпопуляции Т-лимфоцитов существенно различались ( $P < 0,05$ ).

Исследования, проведенные в настоящей работе, позволяют считать, что патогенез ожоговой травмы и СДР нельзя ограничить местным повреждением мягких тканей или расстройством деятель-

ности органов вследствие токсемии. Указанные нарушения являются лишь компонентом в сложной цепи изменений регуляции метаболизма и деятельности разных физиологических систем. Установлено, что одним из узловых механизмов реакции органов на травму, а также нарушения функции их клеток является дезорганизация углеводного обмена и развитие гипергликемического синдрома, зависящего от инсулинсвязывающей активности клеток крови и печени и состояние ферментов, участвующих в гликолизе (см. схему). При ожоговой травме и СДР возникает синдром "стрессовой инсулинрезистентности" вследствие снижения чувствительности клеток к инсулину на рецепторном уровне и нарушений пострецепторной метаболической регуляции.

## ВЫВОДЫ

1. Ожоговая травма и длительное раздавливание мягких тканей конечности характеризуются поэтапным развитием приспособительных и патологических реакций в зависимости от периода посттравматического синдрома, в основе которых лежат нарушения метаболических процессов и морфофункциональных свойств клеток.

2. Общие механизмы развития морфофункциональных и метаболических нарушений при ожоговой травме и синдроме длительного раздавливания (СДР) мягких тканей носят универсальный характер. Вне зависимости от модели экстремального воздействия в периферической крови развиваются односторонние сдвиги: гемоконцентрация, эритроцитоз и плейохромия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозино- и лимфоцитопения; в ранние сроки после травмы имеют место гипергликемия на фоне гипоинсулинемии и снижение инсулинсвязывающей активности мононуклеаров, эритроцитов и гепатоцитов; в поздние сроки — умеренная гипергликемия на фоне гиперинсулинемии и снижения инсулинсвязывающей активности клеток.

3. Ведущими патофизиологическими механизмами развития нарушений углеводного обмена и его регуляции при ожоговой травме и СДР являются изменения всех звеньев рецепции инсулина в плазматических мембранах, что приводит к подавлению "входа" глюкозы в клетки, снижению активности гексокиназы печени, что отражается на интенсивности последующих ферментативных реакций, принимающих участие в превращениях глюкозы (Г-6-ФДГ, Ф-1-Ф-альдолаза и ЛДГ).



4. После ожоговой травмы через 1 сутки и при СДР мягких тканей через 1 час компрессии возникающие гипoinsулинемия, гиперлактацидемия, снижение уровня АТФ и нарушения в системе "перекисное окисление липидов — антиокислительная система" в сторону накопления перекисей в мембранах клеток крови и печени приводят к снижению аффинности инсулиновых рецепторов мононуклеаров, эритроцитов, гепатоцитов и гипергликемии.

Синдром "стрессовой инсулинрезистентности" обусловлен снижением чувствительности клеток к инсулину на рецепторном уровне и нарушениями пострецепторной регуляции; связывание инсулина рецепторами при синдроме длительного раздавливания тканей тесно коррелирует с интенсивностью метаболизма глюкозы в эритроцитах.

5. На 7 и 14 сутки после ожоговой травмы и через 6 часов после компрессии при СДР на фоне гиперинсулинемии и умеренной гликемии снижаются концентрация АТФ и показатели активности антиокислительной системы крови. На фоне гиперинсулинемии и энергетического дефицита компенсаторно происходит ослабление влияния инсулина на собственные рецепторы с целью экономии затраты энергии в форме АТФ.

6. Вне зависимости от модели экстремального воздействия имеют место гипопроteinемия за счет снижения концентрации альбуминов, гипер- $\Delta$ -глобулинемия и гиперферментемия; эти изменения особенно выражены в первые сутки после травмы и в период резко выраженного катаболизма белков (14 сутки), что совпадает с пиками гипергликемии. Изменение инсулинсвязывающей активности мононуклеаров, эритроцитов и гепатоцитов характеризуется фазностью соответственно метаболическим сдвигам.

При СДР мягких тканей не обнаруживается однонаправленности изменений состояния инсулиновых рецепторов клеток крови и печени, что обусловлено ткане- и цитоспецифичностью.

7. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), как хроническое метаболическое стрессовое состояние, характеризуется эндотоксикозом и следующими основными патофизиологическими синдромами: гипергликемией, гипoinsулинемией, резким увеличением уровня метаболитов перекисного окисления липидов и снижением антиокислительной активности сыворотки крови и мембран эритроцитов; повышением микровязкости и снижением гидрофобности мембран эритроцитов, снижением инсулинсвязывающей активности и утилизации глюкозы эритроцитами и мононуклеарами.



8. У беременных женщин с ИЭСД снижена липолипсвязывающая активность эритроцитов и мононуклеаров *in vitro* нормализуется в прямой зависимости от концентрации инсулина (20, 80, 1000 пг/мл), улучшается чувствительность клеток к инсулину. Большие концентрации инсулина (1000 пг/мл) вызывают изменения структурно-функциональных свойств мембран клеток, выражающиеся в значительном увеличении микровязкости и гидрофобности мембран эритроцитов, выраженной активации перекисидации липидов.

Во время стресса в родах и через сутки после родов инсулинсвязывающая активность и антиокислительная активность эритроцитов и мононуклеаров у женщин с ИЭСД снижается еще в большей степени, концентрация малонового диальдегида и гидропероксида достигает максимального уровня. Через 5-7 суток после родов значения этих параметров восстанавливаются до исходного уровня.

9. Клетки крови по чувствительности к инсулину при разных формах сахарного диабета не равнозначны: чувствительность лимфоцитов к инсулину не одинакова и в разных популяциях лимфоцитов; при ИЭСД в стадии декомпенсации и гестационном сахарном диабете отмечается дефицит Т-супрессоров в периферической крови у женщин в III триместре беременности при нормальном содержании Т-хелперов. Дисбаланс отмечается не только при количественной, но и функциональной оценке Т-клеток, т.е. по аффинности рецепторов к инсулину.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На модели СДР мягких тканей конечности проведено метаболическое и морфофункциональное обоснование профилактики постстрессорных расстройств метаболизма, сопряженных с эндотоксемией, методом гемосорбции.

После однократного сеанса гемосорбции снижается не только уровень токсичных метаболитов в крови (миоглобин, свободный гемоглобин и др.), но и компенсаторно активизируется энергетический обмен в лимфоцитах.

2. Поиск средств коррекции метаболизма при ожоговой травме и СДР мягких тканей должен основываться на конкретном представлении об основных метаболических синдромах, характеризующих различные периоды стрессовых состояний, и разграничение патологических и адаптационных изменений метаболизма, первые

из которых требует коррекции, а вторые – оптимальных условий для их наиболее ранней интенсификации.

Авторское свидетельство № 1329154 "Способ получения гемосорбента для связывания холестерина" зарегистрировано 8 апреля 1987 г.

3. При ИЭД у беременных необходима полная компенсация метаболических нарушений и ранняя интенсифицированная инсулинотерапия для нормализации всех звеньев инсулинорецепции.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о влиянии гемосорбции на форменные элементы крови// Гемосорбция. Тезисы докладов. – М., 1977. – С.170–175 (соавт. М.И.Ульянов).

2. О гематологических сдвигах при гемосорбции с применением сорбента МХТИ-2А// Гемосорбция. Тезисы докладов. – М., 1977. – С. 175–178 (соавт. М.И.Ульянов).

3. Некоторые гематологические сдвиги при гемосорбции с применением угольных сорбентов// Анестезиол. и реаниматология. – 1978. – № I. – С. 77–80 (соавт.: А.О.Машков, М.И.Ульянов, Т.А.Осьминина).

4. Применение гемосорбции для лечения СДР конечности в эксперименте// Хирургия. – 1984. – № I. – С. 118–120 (соавт.: Ю.М.Лопухин, Э.М.Халилов).

5. Изменение некоторых биохимических и гематологических показателей при гемосорбции в остром периоде СДР мягких тканей // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1984. – № 5. – С. 551–554 (соавт.: М.И.Ульянов, О.Ф.Муранов).

6. Изменение гематологической и белковой картины крови при применении гемосорбции на фоне ожоговой интоксикации в эксперименте// Хирургия. – 1984. – № II. – С. 3–5 (соавт.: Ю.М.Лопухин, Э.М.Халилов, З.И.Ильина, Г.А.Почепцова).

7. Способ получения гемосорбента для связывания холестерина; Авт. свидет. № 1329154 от 8 апреля 1987 г. (соавт.: И.П. Андрианова, В.В.Зуевский, А.А.Рабовский, О.А.Машков, Д.В.Кулаев, М.Н.Молоденков).

8. Влияние гемосорбции на некоторые биохимические и гематологические показатели крови при травматическом токсикозе// Патол. физ. и эксп. терапия. – 1987. – № 3. – С. 45–47.

9. Влияние гемосорбции на некоторые биохимические и морфологические показатели крови при СДР мягких тканей// Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. - Ташкент, 1984. - С. 92-93 (соавт.: О.Ф.Муранов, М.И.Ульянов, О.В.Комаров, А.Г.Марчук).

10. Морфометрические показатели эритроцитов при гемосорбции после термического ожога в эксперименте// Патол. физ. и экск. терапия. - 1988. - № 4. - С. 35-38 (соавт.: З.И.Ильина, Т.В.Ростапшова).

11. Оценка функционального состояния печени по ферментному спектру крови после гемосорбции в связи с ожоговой интоксикацией// Вопр. мед. химии. - 1988. - № 2. - С. 75-78 (соавт. З.И.Ильина).

12. Сорбционная коррекция биохимических нарушений при синдроме длительного раздавливания мягких тканей// Гемосорбция. Респ. сб. научн. трудов. - М., 1988. - С. 79-82 (соавт.: О.Ф.Муранов, З.И.Ильина, Э.М.Халилов, Е.С.Фортинская, В.Г.Островерхов, А.Б.Комаров, М.В.Марчук).

13. Роль инсулиновых рецепторов при ожоговой болезни// Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей. - Респ. сб. научн. тр. - М., 1988. - С. 145-146.

14. Изучение взаимодействия инсулина с его рецепторами в плазматических мембранах лимфоцитов при ожоговой травме у крыс // Вопр. мед. химии. - 1988. - № 5. - С. 96-98.

15. Инсулиновые рецепторы и инсулиносекретия при сахарном диабете у детей// Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей. - Респ. сб. научных трудов. - М., 1988. - С. 150-151 (соавт.: Л.Л.Вахрушева, Н.А.Сергеева).

16. Значение нарушения периферического окисления липидов у больных сахарным диабетом с ангиопатиями нижних конечностей// Изв. АН Азерб. ССР. - 1988; - № 8. - С. 133-138 (соавт.: Т.А.Алиев, Р.М.Мамедгасанов, Л.Л.Вахрушева, Т.Г.Джафарова, З.И.Ильина, А.К.Гей).

17. Функция инсулиновых рецепторов при сахарном диабете у детей// 2-я Всесоюз. конф. педиатр. и эндокринологов. Тезисы докладов. - М., 1988. - С. 71 (соавт.: Ю.А.Князев, Л.Л.Вахрушева).

18. Метаболиты арахидоновой кислоты и функция инсулиновых рецепторов при сахарном диабете у детей и подростков// Педиатр.

рия. - 1988. - № II. - С. 11-12 (соавт.: Л.Л.Вахрушева, Н.Р. Старкова)

19. Изучение инсулинрецепторного взаимодействия с плазматическими мембранами лимфоцитов после экспериментальной ожоговой травмы// Патофиз. и эксп. терапия. - 1989. - № I. - С. 42-45 (соавт. Ю.А.Князев).

20. Состояние перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом I и II типов с ангиопатиями нижних конечностей // Азерб. мед. журнал. - 1989. - № 8. - С. 31-36 (соавт.: Т.А. Алиев, Р.М.Мамедгасанов, Ю.М.Рязанов).

21. Инсулинсвязывающая активность и экспрессии  $F_{\alpha 2}$ -рецепторов у беременных женщин, больных сахарным диабетом// Материалы 3-го Всесоюзного съезда эндокринологов. - Ташкент, 1989. - С. 274-275 (соавт.: Ю.А.Князев, А.Н.Чередеев, Г.Д.Жумагалиева).

22. О нарушении инсулинрецепторного взаимодействия плазматических мембран клеток крови при краш-синдроме// Нарушение механизмов регуляции и их коррекция. - Тез. докл. IV Всесоюз. съезда патофизиологов. - М., 1989. - С. 191 (соавт. Ю.А.Князев).

23. Состояние инсулиновых рецепторов и углеводного обмена у детей, больных сахарным диабетом// Педиатрия. - 1989. - № II. - С. 16-18 (соавт.: Л.Л.Вахрушева, Ю.А.Князев).

24. Показатели клеточного иммунитета и инсулинсвязывающая активность лимфоцитов беременных, больных ИЗД// Тез. докл. респ. научн. конф. Иммунодефициты и ИЛА - система. М., 1989. - С. 48-49 (соавт.: Г.Д.Жумагалиева, Э.Г.Скрябина, А.Н.Чередеев).

25. Влияние краш-синдрома на инсулинрецепторное взаимодействие в клетках// Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1990. - Т. 109. - № I. - С. 23-25.

26. Инсулиновые рецепторы клеток крови и экспрессия  $F_{\alpha 2}$ -рецепторов беременных, больных инсулинзависимым сахарным диабетом// Всесоюз. симпозиум Биохимия рецепторных систем. - Тез. докл. - Таллин, 1990. - С. 44-45 (соавт.: Ю.А.Князев, Г.Д.Жумагалиева).

27. Состояние инсулиновых рецепторов в мононуклеарах у леченных инсулином беременных женщин, больных ИЗД// Пробл. эндокринолог. - 1990. - Т. 36. - № 2. - С. 28-31 (соавт.: Ю.А.Князев, Н.П.Кирбасова, В.А.Петрухин).

28. Оценка состояния мембран эритроцитов методом ЭПР-спектроскопии при сахарном диабете// Лабор. дело. - 1991. - № 9. -

С. 41-44 (соавт.: А.Г.Максика, Ю.А.Илизель).

29. Инсулинсвязывающая активность Т-лимфоцитов крови беременных, больных инсулинзависимым сахарным диабетом// Материалы II Всеросс. съезда эндокринологов. - Челябинск, 1991. -

С. 95-96 (соавт.: Г.Д.Жумагалиева, Э.Г.Скрялина, В.А.Петрухин).

30. Значение структурно-функциональных изменений клеточных мембран и инсулинорецепция при сахарном диабете// Материалы II Всеросс. съезда эндокринологов. - Челябинск, 1991. -

С. 131-132 (соавт.: Л.Л.Вахрушева, А.К.Гей, А.Т.Максина, Т.Ю.Ширяева).

31. Влияние инсулинемии, плацентарных гормонов и кортизола на активность инсулиновых рецепторов у беременных, больных сахарным диабетом// Материалы II Всеросс. съезда эндокринологов. - Челябинск, 1991. - С. 62 (соавт.: В.А.Беспалова, Н.П.Кирбасова).

32. The state of insulin receptors in insulin dependent Diabetes Mellitus (IDDM) // Acta Endocrinologica XIII. Abstracts Estonian Endocrinology Conference, 22-November. - Tallin, 1990. - P.78.

33. Receptors to insulin and Fc  $\gamma$  -receptor expression on peripheral blood cells in pregnant women with Diabetes Mellitus. Proc. international society for Pathophysiology. // Abstracts. - M., 1991. - P.204-205.

## Список сокращений

- АДФ - аспиноцид, осн. орная кислота  
 АЛТ - аланиновая трансминаза  
 АМФ - аденозинмонофосфорная кислота  
 АОА - антиокислительная активность  
 АСТ - аспарагиновая трансминаза  
 АТФ - аденозинтрифосфорная кислота  
 Г<sup>+</sup>С-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа  
 ГК - гексокиназа  
 ГР - глутатионредуктаза  
 ГП - гидроперекиси  
 ЖЛП - желточные липопротеиды  
 ИСД - Инсулинзависимый сахарный диабет  
 ИР - инсулиновый рецептор  
 ИРИ - иммунореактивный инсулин  
 ИСА - инсулинсвязывающая активность  
 ЛАП - лейцинаминотранспептидаза  
 ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
 ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации  
 МДА - малоновый диальдегид  
 МН - мононуклеары  
 ММ - плазматическая мембрана  
 ПОЛ - перекисное окисление липидов  
 СД - сахарный диабет  
 СДГ - сукцинатдегидрогеназа  
 СДР - синдром длительного раздавливания  
 ТБК - тиобарбитуровая кислота  
 ТГ - триглицериды  
 ТХУ - трихлоруксусная кислота  
 Ф-1-Ф - альдолаза - Фруктозо-монофосфат -альдолаза  
 ХС - холестерин  
 ЭДТА - этилендиаминтетраэтанолламин  
 ЭПР - электронный парамагнитный резонанс

Подписано к печати 14.02.92 г.

Тираж 100, зак. 201

Типография МО РФ