

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. АКАДЕМИКА А.А.БОГОМОЛЫЦА

На правах рукописи

ГУЦАЛЕНКО Ольга Алексеевна

УДК 616.379-008.64:577.118+
+612.392.69:546.16

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭКСКРЕЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ, ГИДРОКСИПРОЛИНА И
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В ДНЕВНОЙ И НОЧНОЙ ПЕРИОДЫ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ФТОРА
В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

03.00.04 - Биохимия

14.00.03 - Эндокринология

А в т о р е ф е р а т .
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Киев - 1986

Работа выполнена в Полтавском медицинском стоматологическом институте

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ - доктор медицинских наук,
профессор П.П.Бачинский

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПОНЕНТЫ: доктор медицинских наук,
профессор П.Н.Боднар

доктор медицинских наук
В.Я.Кононенко

Ведущее учреждение - Киевский научно-исследовательский институт урологии и нефрологии

Защита диссертации состоится " 16 " октября 1986 г.
в 13³⁰ на заседании специализированного совета Д 088.13.07
по защитах докторских диссертаций по специальностям биохимия,
патологическая физиология и нормальная физиология при Киевском
ордена Трудового Красного Знамени медицинском институте
им. акад. А.А.Богомольца /252057, Киев-57, Проспект Победы, 34/

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института
/Киев, ул. Зоологическая, 3/.

Автореферат разослан 15 сентября 1986 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук



В.А.Михнев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В связи с большой распространенностью сахарного диабета (СД), борьба с ним отнесена не только к медицинским, но и к социальным проблемам. В нашей стране принята Государственная программа, составной частью которой является Украинская республиканская программа научных исследований, направленная на дальнейшее изучение эпидемиологии, патогенеза, клиники СД и его осложнений с целью разработки прогноза и научно обоснованной системы профилактики и лечения данного заболевания (А.С. Ефимов и соавт., 1982, 1983; В.П. Комиссаренко, 1982).

Кроме углеводного обмена при СД нарушаются белковый, липидный и минеральный обмен; отмечены также изменения в обмене соединительной ткани (А.С. Ефимов и соавт., 1983). Недостаточно изученными при СД остаются изменения в минеральном обмене на ранних стадиях развития заболевания, так как основное внимание было сосредоточено на поздних стадиях с осложнениями (Р.М. Солтаханов, 1964; А.Х. Аоструг, 1964; М.И. Балаболкина, Л.И. Гаврилюк, 1983; Archley, 1933; Butler, 1950; Syllaba, 1975; McNair 1979, 1982, 1983).

Обмен фтора у больных СД наименее изучен (Зыуманьска, 1974, 1978). В то же время имеющиеся экспериментальные исследования позволяют сделать заключение о диабетогенном действии избыточных количеств фтора (Р.Д. Габович, Г.А. Степаненко, 1975; А.П. Авцын, А.А. Лаворонков, 1981).

Изучению гидроксипролина при СД посвящено ряд работ (В.Л. Дозорец и соавт., 1975, 1976; В.Г. Спасивцева и соавт., 1976, 1978; Laitinen, 1974), но при этом не исследовался обмен основных минеральных компонентов. В то же время известно, что гидроксипролин является специфической меткой коллагена, обмен которого тесно взаимосвязан с метаболизмом основных минеральных веществ в организме (И.И. Слущкий, 1969; Szerwinski, 1983).

В работах последних лет придается важное значение исследованию мочевой кислоты как возможного диабетогенного фактора (В.Г. Баранов, 1970, 1983). Это послужило основанием для исследования ее обмена одновременно с таким диабетогенным фактором как фтор.

Работ, где бы одновременно была изучена у больных СД интенсивность выведения калия, натрия, кальция, магния, фосфора, хлора, фтора, гидроксипролина и мочевой кислоты мы не выявили в доступной литературе. Среди нерешенных вопросов особое значение

приобретает ранняя диагностика нарушения обмена электролитов при СД.

В ряде исследований показано, что циркадианный биоритм обмена веществ в организме служит одним из чувствительных тестов состояния здоровья, а нарушение этого биоритма может служить ранним диагностическим признаком заболевания (Н.А.Агаджанян, 1975; Ф.И.Комаров, 1982, 1983, Б.С.Алякринский, 1983). Поэтому в нашей работе была изучена интенсивность экскреции электролитов, гидроксипролина и мочевой кислоты в дневной и ночной периоды как показатели циркадианного биоритма.

Цель работы. Изучить интенсивность экскреции электролитов, гидроксипролина и мочевой кислоты в дневной и ночной периоды у больных СД при избыточном поступлении фтора в организм с целью расширения представлений о роли фтора при данной патологии.

Задачи исследования. Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить интенсивность экскреции фтора, калия, натрия, хлора, кальция, магния, фосфора, воды, гидроксипролина и мочевой кислоты в дневной и ночной периоды у больных СД.
2. Определить интенсивность экскреции фтора, основных макроэлементов, воды, гидроксипролина и мочевой кислоты в ночной период у рабочих, участвующих в процессе производства с использованием фтора.
3. Исследовать возможность коррекции интенсивности экскреции отдельных электролитов у больных СД.
4. Сравнить диагностическую информативность величин интенсивности экскреции и концентрации исследуемых веществ в моче больных СД.

Научная новизна работы заключается в том, что в процессе ее выполнения впервые установлено:

1. Большая диагностическая информативность величин интенсивности экскреции, чем показателей концентрации тех же веществ в моче, при обследовании здоровых и больных СД в условиях избыточного поступления фтора в организм.
2. Возможность коррекции фитным величин интенсивности выведения фтора, магния и кальция при СД в дополнение к общепринятому лечению.
3. Выявлены половые различия по фтору, магнию, фосфору, хлору и гидроксипролину у здоровых лиц с нормальным поступлением в

организм фтора, а при избыточном его поступлении - по всем исследуемым показателям, кроме магния.

4. Интенсивность экскреции магния, фосфора, хлора, кальция, натрия, калия, воды, гидроксипролина и мочевой кислоты в дневное и ночное время при СД взрослых существенно зависит от уровня поступления фтора в организм, пола, клинического типа заболевания, наличия поражения сосудов и степени компенсации углеводного обмена.

Теоретическая и практическая ценность работы. 1. Установлены половые различия у здоровых людей по фтору, магнию, фосфору, хлору и гидроксипролину, которые не удавалось выявить распространенным способом определения концентрации указанных веществ в моче. Указанные различия важны в диагностическом плане обледования больных СД с учетом пола.

2. Определение интенсивности экскреции веществ почками за ночной период позволило обнаружить у работающих на производстве с использованием фтора существенные отклонения минерального обмена на ранней стадии, т.е. в период, когда они еще не сопровождалась клиническими проявлениями. Примененный способ обледования не требует отвлечения работающих от производственного процесса, что составляет существенный экономический эффект.

3. Исследование величины интенсивности выведения веществ в дневной и ночной периоды позволило четко выявить действие не менее 5-ти факторов при СД: уровня поступления фтора в организм, пола, клинического типа заболевания, наличия поражения сосудов и степени компенсации углеводного обмена, что важно учитывать для повышения качества диагностической информативности при обледовании больных СД.

4. Прием препарата фетина в дополнение к общепринятому лечению СД способствует существенному уменьшению экскреции фосфора, магния и кальция.

Внедрение в практику. Примененный в работе способ обледования здоровых лиц с различным уровнем поступления фтора в организм и больных СД защищен положительным решением на авторское свидетельство "Способ определения количества кальция, выводимого с мочой у больных сахарным диабетом" и внедрен в практику эндокринологических отделений Полтавской областной клинической больницы и городской больницы № 2. Результаты проведенных мо-

исследований используются в учебном процессе на кафедрах биохимии и патологической физиологии Полтавского медицинского стоматологического института и на кафедре биохимии Днепрпетровского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IX итоговой конференции молодых ученых Полтавского медицинского стоматологического института в 1985 году, XXXVII и XXXIX итоговых научных конференциях профессорско-преподавательского состава этого же института в 1984-1985 годах, VII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена (Чернигов, 1985), V Всесоюзном биохимическом съезде (Киев, 1986), областной научно-практической конференции "Охрана окружающей среды и здоровье" (Полтава, 1986).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 229 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 166 работ на русском и 185 на иностранных языках и приложений. Иллюстративный материал представлен 35 таблицами и 5 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследуемых групп и методов обследования. Для решения поставленных в работе задач было обследовано 316 человек в возрасте от 17 до 60 лет: женщины - 149, мужчины - 167, из них практически здоровых женщины - 65, мужчины - 118, больных СД женщины - 84, мужчины - 49.

Все больные наблюдались в условиях стационара, где проводилось общеклиническое и биохимическое обследование, консультации смежных специалистов. Состояние осужденной системы у больных оценивали на основании данных реовазографии, капилляроскопии и биомикроскопии конъюнктивы.

В зависимости от степени компенсации углеводного обмена, определяемой многократно по уровню глюкозы в течение суток, больные разделены на 4 группы. В I группе (состояние компенсации) средние цифры глюкозы крови натощак были $6,59 \pm 0,2$ ммоль/л, в моче - от агликозурии до 1%. Во II группе (состояние субкомпенсации) глюкоза крови была $9,40 \pm 0,10$ ммоль/л, а в моче - $28,7 \pm$

2,3 г/л. В III (состояние декомпенсации) и IV (кетацидоз) группах глюкоза крови составляла $13,4 \pm 0,3$ и $15,2 \pm 1,3$ ммоль/л, а в моче соответственно $66,9 \pm 6,8$ и $91,4 \pm 8,1$ г/л.

У лиц с наличием диабетической микроангиопатии, страдающих ИЗД (инсулин-зависимым диабетом), средняя концентрация глюкозы в крови составляла $11,7 \pm 0,5$ ммоль/л, в моче - $50,1 \pm 5,7$ г/л, у больных ИИЗД (инсулиннезависимым диабетом) показатели были соответственно $12,4 \pm 0,8$ ммоль/л и $59,6 \pm 7,6$ г/л. При отсутствии поражений сосудов у больных ИЗД гликемия составляла $11,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а глюкозурия - $40,4 \pm 5,8$ г/л, а у больных ИИЗД - соответственно $8,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $24,3 \pm 4,4$ г/л ($p < 0,001$).

Сравнение информативности показателей содержания фтора в различных средах (эритроцитах, сыворотке крови и моче) у обследованных ранее здоровых людей, потребляющих питьевую воду с различным содержанием фтора, позволило прийти к заключению, что количество фтора, поступившего в организм, наиболее адекватно отражает уровень его в суточной моче (П.П.Бачиновский, О.А.Луцаленко и соавт., 1985), что согласуется с данными литературы (Р.Д.Габович и соавт., 1957, 1965).

В нашей работе при изучении циркадианного биоритма суточный цикл был разделен на два периода: первый - с 6 часов утра до 22 часов вечера, условно именуемый "дневным", второй - с 22 часов вечера до 6 часов утра - "ночной" период.

Для выяснения степени диагностической информативности количественных показателей нами проведено сравнение двух способов количественной оценки циркадианного биоритма, связанного с выведением веществ в составе мочи. Распространенным способом является определение величины концентрации вещества в 1 л мочи. Указанный способ нами назван "концентрационным". При этом определяющей основой является объем выведенной воды в составе мочи, от изменения которого существенно отклоняются величины концентрации исследуемых веществ. Вторым способом служит вычисление абсолютного количества вещества, выведенного за единицу времени. Такой способ условно назван "временным", поскольку он отражает активный процесс выведения веществ за 1 минуту. Изменение объема выведенной воды в составе мочи при этом способе не оказывает решающего влияния на величины количественных показателей.

Представлялось практически важным определить, какой из двух

способов будет более информативным при такой патологии, как СД, при котором существенно изменяется объем воды, выводимой с мочой. Нами сравнивались изменения индексов выделения и индексов концентрации (отношение соответствующих величин в дневной порции к таковым в ночные часы), выраженные в процентах (В.В.Ковлов, В.Л.Змангуль, 1980; О.Шиж, 1981). Величины концентрационного индекса у 6-ти веществ и 9-ти, таких как фтор, мочевая кислота, гидроксипролин, магний, кальций и фосфор у больных СД сохранили характер направленности процесса и очень незначительно отличались по величине от показателей у здоровых, т.е. они не несли никакой новой диагностической информации, хотя патологический процесс существовал. Для 3-х веществ - калий, натрий и хлор - величины концентрационных индексов были больше, чем у здоровых, соответственно на 26, 27 и 31%, что обобщается с данными литературы (А.С.Ефимов и соавт., 1973). В то же время различия по величинам индекса выделения были существенными по всем исследуемым показателям, а по калию, натрию и хлору превосходили соответственно на 61, 60 и 77%, т.е. на значительно большие величины, чем определяемые по первому способу. Следовательно, в проведенной работе установлена лучшая диагностическая информативность временного способа в сравнении с концентрационным, что может быть объяснено следующим образом. Известно, что концентрационные показатели для каждого вещества в моче являются результатом соотношения двух величин - количества твердого вещества и количества воды, которые выведены почками за одно и то же время. При одновременном увеличении или уменьшении обеих переменных величин, концентрационные показатели не меняются.

Увеличение осмолальности крови при СД (Я.Мусил, 1985) сопровождается таким же повышенным выведением воды в составе мочи, поэтому концентрационные показатели изменяются незначительно или совсем не меняются, особенно на ранних стадиях СД. Интенсивность выведения почками твердых веществ за единицу времени жестко не связана с количеством выведенной воды в составе мочи. Поэтому величины интенсивности отражают самые ранние количественные изменения выведения веществ в составе мочи при СД.

Аналогичные результаты были получены при сравнении концентрационного и временного способов количественной оценки показателей обмена веществ по данным анализа мочи у двух групп здоро-

ных людей. В первую группу вошли студенты и сотрудники медицинского института. Во вторую группу - рабочие, участвующие в производстве с использованием фтора, у которых интенсивность экскреции фтора была в 2,6 раза выше по сравнению с первой группой.

При обследовании рабочих был использован метод сбора мочи за ночной период с расчетом выводимых веществ за 1 минуту (П.П. Бачинский, 1958, 1968). Результаты проведенного сравнения у двух групп с различной интенсивностью выведения фтора показали, что по тем показателям, где концентрационным способом не было выявлено никаких различий, по временному способу выявлены значительные нарушения: по кальцию различие составило больше на 125%, по магнию и хлору - на 104%, по калию - на 91%. По остальным показателям 2-й способ давал также значительно более высокий процент различий в сравнении с 1-м способом: натрий - на 134%, фтор - на 132%, мочевая кислота и гидроксипролин - на 91%, фосфор - на 82% больше.

Полученные результаты подтверждали положение, отмеченное при обследовании больных СД: при определении в моче концентрационных показателей могут маскироваться уже имеющиеся отклонения от нормы или регистрироваться меньшей степени отклонения, чем при помощи временного способа. Поэтому, если не преследуется специальная цель исследования концентрационной способности почек, лучше использовать временной способ, показатели которого дают более точную и раннюю диагностическую информацию.

Методы определения исследуемых веществ. В дневной и ночной порциях мочи определяли калий и натрий (методом пламенной фотометрии на фотометре фирмы "Карл-Цейс-Йена"); кальций (по методу В.П. Вичева и А.В. Каракашова, 1968); магний (набором химических реактивов фирмы ЛАХЕМА); хлор (титриметрически по принципу Мора); фосфор (по методу Фиске, Сабберсу); фтор (фтор-селективным электродом марки ЭФ У-1); мочевую кислоту (по методу Marimont, London в модификации И.И. Никитиной, 1972); гидроксипролин (по методу Bergman, Loxley в модификации А.А. Коомх, 1976).

Полученный цифровой материал был подвергнут вариационно-статистической обработке на микро-ЭВМ "БЗ-34". Многофакторный корреляционный анализ результатов исследования выполнен на ЭВМ "ЕС-1022".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования в зависимости от пола здоровых людей с умеренным и избыточным поступлением фтора в организм, а также больных СД. В первой группе здоровых людей по данным выделения фтора с мочой поступление его в организм было умеренным согласно принятым критериям в литературе: минутная интенсивность выведения составляла $75,6 \pm 4,11$ нмоль, за сутки - $109 \pm 5,9$ нммоль. Установлено существенное различие в интенсивности выведения фтора у здоровых людей в зависимости от пола, составившее 43%. Кроме этого выявлены существенные половые различия (больше у мужчин) в суточной интенсивности выделения веществ в составе мочи у здоровых людей по магнию (70%), фосфору (28%), гидроксипролану (21%), хлору (19%). По остальным 5-ти показателям половые различия не были существенными. Установленные в наших исследованиях существенные половые различия интенсивности выведения веществ у здоровых лиц с умеренным поступлением фтора в организм могут быть следствием большей активности андрогенов, активизирующих процесс обмена коллагеновых балков костной ткани, которая является главным депо минеральных компонентов в организме. Интенсивность обмена в костной ткани существенным образом определяет интенсивность экскреции минеральных и органических компонентов (К.С. Десятиченко и соавт., 1979; А.Уайт и соавт., 1961).

Интенсивность выделения фтора у больных СД была в среднем в 3,0 раза больше, чем у здоровых с умеренной интенсивностью экскреции: минутная интенсивность выведения составила $23 \pm 10,6$ нмоль, за сутки - $334 \pm 15,3$ нммоль. Такая экскреция фтора была явно избыточной, согласно критериев, принятых в литературе и экспертами ВОЗ (Р.Д.Габович и соавт., 1957, 1965, 1977, 1979).

На фоне нарушения обменных процессов при СД, возникших в результате недостаточности действия инсулина, при делении обследованных на группы по полу более рельефно обозначилась существенная роль действия избыточных количеств фтора как диабетогенного фактора, усугубляющего степень нарушения обмена веществ. Раздельная дополнительная математическая обработка показателей при сравнении данных здоровых и больных СД с учетом пола показала, что полезно рассчитывать не только величину вероятности (P), но и указывать процентную величину различия. Так, у женщин, больных СД, в сравнении со здоровыми женщинами суточная интенсивность экс-

креции фтора превышала норму на 249%, тогда как у мужчин - только на 161%, хотя абсолютная величина экскреции фтора была на 15нмоль больше у больных мужчин, чем у женщин. Дополнительные 88% фтора в женском организме при недостаточности действия инсулина способствовали большей степени нарушения определенных видов обмена веществ, чем у мужчин, что нашло отражение на величинах экскреции магния (на 64%), гидроксипролина (на 35%), фосфора (на 26%), калия (на 14%), натрия (на 12%) и кальция (на 10%).

Исследуя половые различия обменных процессов при воздействии избытка фтора и инсулиновой недостаточности, мы сравнили конечные результаты с исходными величинами, т.е. показатели экскреции веществ у здоровых с умеренным поступлением фтора (1-я группа), здоровых с избыточным поступлением фтора (2-я группа), как диабетического фактора риска, и больных СД (3-я группа) с учетом пола.

Действие избыточного количества фтора, как существенного фактора в изменении исследуемых показателей обмена веществ в организме здоровых людей, проявилось особенно четко. Изменение каждого показателя экскреции как у мужчин, так и у женщин 2-ой группы в сравнении с 1-ой группой было существенным и значительным (превышало в 1,4-2,7 раза). Выявленные в нашей работе ранние биохимические изменения, вызываемые избыточным поступлением фтора в организм работающих на производстве, где используется фтор, дополняют данные литературы по фтористой профпатологии (Н.А.Богданов, Е.В.Гембицкий, 1975; М.С.Садикова и соавт., 1976; Р.Д.Габович, 1967, 1965).

В связи с действием избыточного количества фтора в организме здоровых людей более рельефно выступило влияние и полового фактора: в группе с умеренным поступлением фтора только величины 4-х показателей из 9-ти существенно отличались у людей равного пола, тогда как в группе с избыточным поступлением фтора существенно отличались величины 9-ти показателей из 10.

По данным ряда авторов (Р.Д.Габович, 1957, 1965; Smith, 1970) выведение фтора в составе мочи четко отражает как запасы фтора в организме, так и поступление его с питьевой водой, пищей и вдыхаемым воздухом. Этим можно объяснить более интенсивное выведение фтора у мужчин в сравнении с женщинами, работающих в одних и тех же условиях на производстве с использованием фтора. Полагаем, что более высокий уровень запасов фтора у мужчин привел к существен-

ному увеличению интенсивности экскреции не только фтора, хлора и гидроксипролина, что характерно при умеренном поступлении фтора, но и кальция, натрия, калия, мочевой кислоты и воды у здоровых лиц на производстве с использованием фтора.

У больных СД не менее трех факторов оказывали свое заметное влияние на величины показателей обмена веществ: избыточное поступление фтора, недостаточность действия инсулина и половые особенности. Влияние избыточного поступления фтора не вызвало сомнения, так как величины 6-ти из 10-и показателей (фтора, фосфора, хлора, кальция, гидроксипролина и воды) или остались в пределах изменений, характерных для 2-ой группы, где избыток фтора был важным фактором, или возросли в результате влияния главного фактора - недостаточности действия инсулина. На остальные четыре показателя также оказала свое влияние недостаточность инсулина, но в сочетании действия с избыточным поступлением фтора величины интенсивности экскреции магния, натрия, калия и мочевой кислоты уменьшились в сравнении с величинами 2-й группы. Широкий диапазон действия фтора в организме может быть объяснен его влиянием в клетках, приводящем к увеличению количества ц-АМФ - одного из универсальных регуляторов ферментативной активности. Активированная ц-АМФ фосфорилаза препятствует синтезу гликогена, что и определяет диабетогенное действие избыточных количеств фтора. Взаимодействие фтора с фосфатом магния на поверхности фермента энзима ингибирует активность ключевой реакции гликолиза (Э.Рекер, 1967), ухудшая тем самым использование глюкозы клетками. Известно также же химическое сходство фтора к фосфату кальция, что при малых количествах фтора обеспечивает в клетках костной ткани биосинтез коллагена и замедляет резорбцию балковой матрицы при формировании костной ткани (Р.Д.Габович и соавт., 1956; В.Н. Окунев, В.В.Ляров, 1985).

Выяснение взаимодействия фтора с кальцием в клетках приобретает особую важность в связи с тем, что Ca^{2+} по универсальности воздействия на ферменты клеток приравнивают к ц-АМФ. Установлено, что Ca^{2+} определяет активность специализированного белка кальмодулина, а система Ca^{2+} - кальмодулин - кальмодулин-зависимая протеинкиназа регулирует секрецию многих гормонов, в том числе инсулина (Oolca et al., 1983). Известно также, что системой внутриклеточной регуляции, осуществляемые кальцием и ц-АМФ,

взаимодействуют между собой (Вашингтон, 1975, 1981).

Изменение под влиянием ионов фтора количества Ca-ATP и Ca^{2+} -этих двух универсальных посредников регуляции - может объяснить существенность изменения большого количества показателей экскреции веществ, выявленных нами в организме здоровых людей и больных СД при избыточном поступлении фтора в организм.

Интенсивность экскреции некоторых веществ в дневной и ночной периоды у здоровых и больных СД. Результаты исследованного нами биоритма экскреции веществ у здоровых лиц при умеренном поступлении фтора показали, что самые высокие показатели индекса выделения были у калия (191%), хлора (174%) и натрия (147%). Больше 100 (т.е. превалирование дневной интенсивности экскреции) и примерно равные между собой величины были у мочевой кислоты (129%), кальция (128%), воды (128%), фтора (127%), гидроксипролина (122%). Только по двум веществам величины были меньше 100: у магния (91%) и фосфора (94%). У больных СД нарушение биоритма выявлено по всем 10-и показателям. Только для калия сохранилась цифра больше 100, составив 130%, что было все же меньше нормы на 61%. Для 5-ти показателей величины были в пределах 100, но все они были значительно меньше нормальных величин (хлор - на 77%, фтор - на 30%, гидроксипролин и мочевая кислота - на 25%, вода - на 22%). Для 4-х показателей величины были в пределах 80 и также меньше нормальных: натрий - на 60%, кальций - на 48%, фосфор - на 14%, магний - на 12%. Полученные данные позволяли сделать заключение, что биоритм экскреции исследуемых веществ существенно изменен у больных СД. Следовательно, изменение степени нарушения биоритма должно быть важным в таблице критериев диагностической информативности.

Степень нарушения циркадианного биоритма интенсивности выведения веществ в составе мочи у больных различными клиническими типами СД с учетом пола и поражения сосудов. Учет только пола и типа СД позволил установить, что степень нарушения биоритма у женщин по всем показателям была больше, чем у мужчин. Последующая дифференцировка с учетом и поражения сосудов привела к уточнению по некоторым показателям, где в отдельных группах степень нарушения биоритма была большей у мужчин. По 8-и показателям на 10-и (фтору, кальцию, хлору, магнию, натрию, ка-

лию, воде, фосфору) нарушения биоритма были противоположными по своей направленности в зависимости от пола, наличия поражения сосудов и типа СД. Типичными для этой группы показателей были изменения биоритма фтора — он как бы задавал тон, определял принцип, по которому изменялся биоритм остальных 7-и веществ. Для указанных 8-и веществ принцип нарушения биоритма был единым: при ИЗД среди мужчин нарушения биоритма были большими при отсутствии поражения сосудов, тогда как среди женщин биоритм был нарушен существенно при наличии поражения сосудов. При ИГЗД среди мужчин нарушения биоритма были большими при наличии поражения сосудов, тогда как среди женщин биоритм был нарушен больше при отсутствии поражения сосудов.

Взаимосвязь компенсации углеводного обмена со степенью нарушения биоритма экскреции отдельных веществ у больных СД. Известно, что нормализация показателей углеводного обмена далеко не всегда сопровождается при СД улучшением других жизненно важных обменных процессов (А.С.Филимов и соавт., 1983; М.И.Балаболкина, Л.И.Гаврилик, 1983). Поэтому настоятельной практической необходимостью является выработка критериев компенсации и других видов нарушения обмена: липидного, белкового, минерального.

Был выполнен еще один вид дифференцировки результатов исследования с учетом степени компенсации углеводного обмена. Проведенная дифференцировка с целью выяснения взаимосвязи компенсации углеводного обмена со степенью нарушения биоритма экскреции отдельных веществ. Сравнение степени нарушения биоритма в зависимости от пола позволило установить, что по всем 10-и показателям у всех 4-х группах с различной степенью компенсации углеводного обмена исследованный нами биоритм был нарушен значительно больше у женщин, чем у мужчин. Проведенные исследования позволили установить прямую зависимость между уровнем гликемии и абсолютными величинами суточной интенсивности экскреции гидроксипролина (для всех исследованных групп) и калия (для первых трех групп).

Таким образом, в ходе выполнения работы были выявлены особенности нарушения биоритма экскреции веществ при СД взрослых, существенно зависящие по меньшей мере от 5-ти факторов: уровня поступления фтора в организм, пола больных, клинического типа заболевания, наличия поражения сосудов и степени компенсации углеводного обмена.

Изменение степени нарушения биоритма экскреции исследованных веществ под влиянием общепринятого лечения. Практически важно было изучить как меняются показатели биоритма экскреции электролитов под влиянием общепринятого лечения больных СД, поскольку нарушения минерального обмена при СД всегда представляет большую опасность из-за трудности коррекции возникающих повреждений в организме.

Была исследована интенсивность экскреции 10-ти веществ у 57 больных СД повторно перед выпиской из стационара после проведенного общепринятого лечения. Результаты исследования показали, что некоторое улучшение биоритма было отмечено только по фосфору у больных обоего пола и по натрию у женщин. По абсолютным величинам интенсивности экскреции только некоторая тенденция к уменьшению потерь была отмечена у мужчин для магния и фосфора, у женщин - для кальция и натрия.

Изменение усвояемости и степени нарушения биоритма экскреции кальция, магния и фосфора под влиянием фитина у больных СД. Установлено, что принятие к настоящему времени схемы лекарственного лечения СД не обеспечивает удовлетворительной нормализации обмена ряда важных электролитов. К настоящему времени достигнуты определенные успехи в коррекции обмена калия и магния у больных СД при помощи панангина (Г.В.Святельник, 1971; Т.Х.Закарян, 1975; А.М.Кайлаков, 1982). Выявленные нами существенные нарушения биоритма экскреции таких электролитов как кальций, магний и фосфор послужили основанием для применения в дополнение к принятым схемам лекарственного лечения СД препарата фитина, который содержит указанные вещества в составе органической молекулы.

Фитин усиливает рост и развитие костной ткани, улучшает функцию нервной ткани. Инсулин, входящий в состав фитина, обладает антитоксическим действием, является мембранотропным веществом, улучшает биосинтез нуклеиновых кислот (М.Д.Мешковский, 1984).

Расчет суточного количества фитина, который получали больные, проводили индивидуально, исходя из количества избыточной потери в течение суток кальция, магния, фосфора и их содержания в одной таблетке (0,25 г) фитина. Лечение проводили в течение 18 дней, исследование интенсивности выведения с мочой кальция, фосфора и магния осуществляли при поступлении больных, а затем через 6, 12 и 18 суток лечения. Показатели изменения экскреции кальция, магния и фосфора под влиянием общепринятого лечения,

дополненного фитином, у больных СД представлены на рисунке 1. Получено существенное улучшение биоритма экскреции фосфора и магния, а также стойкая тенденция к улучшению показателей экскреции кальция. Выявленное улучшение уловимости фосфора, магния и кальция мы объясняем органической природой препарата фитина, содержащего мембранотропным компонент - инозит, обеспечивающий перенос фосфора, магния и кальция через клеточные мембраны в условиях недостаточности инсулина (Н.Б.Кучеренко и соавт., 1986).

В Ы В О Д Н

1. Интенсивность экскреции магния, фосфора, хлора, кальция, натрия, калия, воды, гидроксипролина и мочевой кислоты в дневное и ночное время при сахарном диабете взрослых существенно зависит по меньшей мере от пяти факторов: уровня поступления фтора в организм, пола, клинического типа заболевания, наличия или отсутствия поражения сосудов, степени компенсации углеводного обмена.

2. Различия в количественном поступлении фтора в здоровый организм являются одним из важных факторов изменения интенсивности экскреции фосфора, хлора, гидроксипролина, кальция, натрия, калия, мочевой кислоты и воды.

3. Показано, что при дополнении общепринятого лечения сахарного диабета приемом препарата фитина существенно уменьшается интенсивность выведения фосфора и магния, отмечается обратная тенденция к уменьшению экскреции кальция.

4. Установлено, что величины интенсивности экскреции исследуемых веществ являются более информативными, чем показатели концентрации тех же веществ в моче при обследовании здоровых и больных сахарным диабетом в условиях избыточного поступления фтора в организм.

5. При исследовании показателей интенсивности почечной экскреции исследованных минеральных веществ, мочевой кислоты, гидроксипролина и воды у здоровых взрослых людей с нормальным поступлением фтора в организм обнаружены половые различия по фтору, магнию, фосфору, хлору и гидроксипролину, а при избыточном поступлении фтора - по всем показателям, кроме магния.

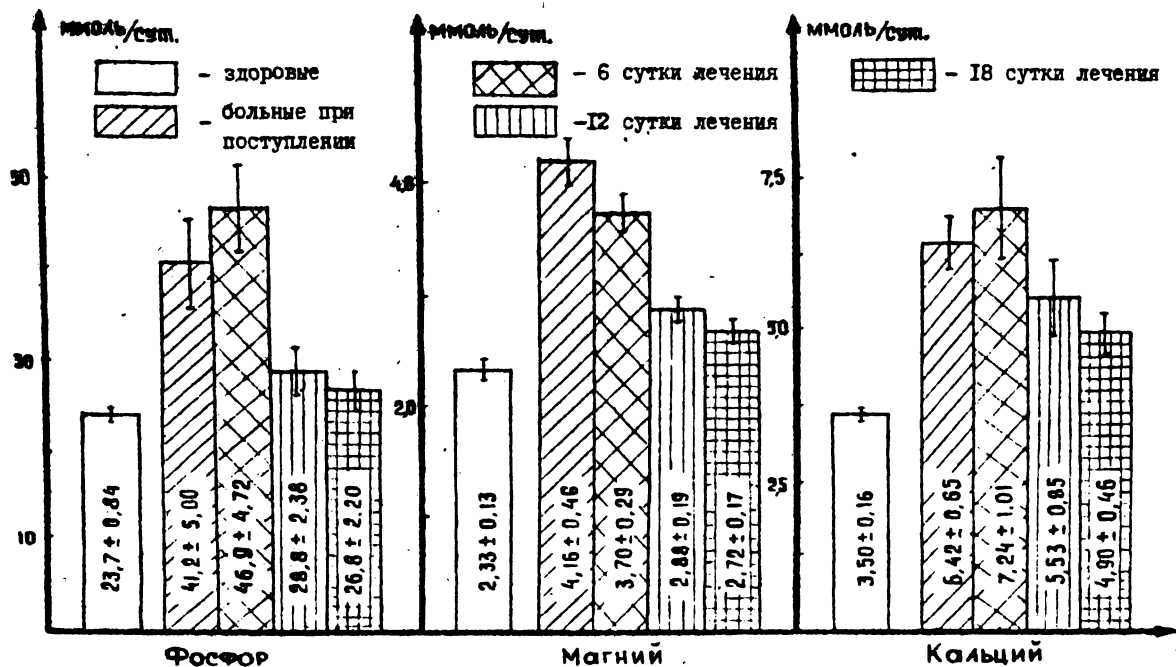


Рисунок 5. Коррекция интенсивности экскреции фосфора, магния и кальция при помощи фенина у больных сахарным диабетом

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По результатам диссертационной работы получено положительное решение на авторское свидетельство "Способ определения количества кальция, выводимого с мочой у больных сахарным диабетом", заявка № 3721702/28-14 /044865/, положительное решение от 26.02.1985 года.

2. Определение величин интенсивности выведения веществ в составе мочи позволяет получить более раннюю и точную диагностическую информацию, чем определение показателей концентрации тех же веществ в моче при обследовании здоровых и больных СД в условиях избыточного поступления фтора в организм.

3. Результаты, полученные при изучении циркадианного биоритма экскреции некоторых веществ в организме здоровых и больных СД при различном уровне поступления фтора в организм, дают основание утверждать о важности влияния в организме больных СД по меньшей мере 5-ти факторов: уровня поступления фтора в организм, пола, клинического типа заболевания, наличия поражения сосудов, степени компенсации углеводного обмена, учет которых повысит полноценность диагностической информативности биохимических показателей, получаемых при исследовании мочи.

4. Данные, полученные в наших исследованиях при применении флтина, позволяют рекомендовать его включение в комплексную терапию больных СД с целью нормализации биоритма экскреции кальция, магния, фосфора и улучшения их усвояемости организмом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности суточного ритма гидроксипролинарии у больных сахарным диабетом. - Врач. дело, 1965, № 9, с. 91-94 /в соавторстве с Н.И.Рий, И.С.Кайдышевой, П.П.Бачинским/.
2. Сравнение способов количественной оценки циркадного биоритма выведения веществ в составе мочи. - Тез. докладов VII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена, Чернигов, 1965, с. 25 /в соавторстве с П.П.Бачинским, Е.А.Карасинок, Г.Ф.Просандеевой/.
3. Особенности суточного ритма электролитуреза при сахарном диабете. - Тез. докладов VII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена, Чернигов, 1965, с. 67 /в со-

- авторстве с П.П.Бачинским/.
4. Суточная периодичность экскреции мочевой кислоты у здоровых лиц. - Рукопись деп. во ВНИИММ МЗ СССР, № 8925-84.
 5. Особенности почечной экскреции мочевой кислоты у больных сахарным диабетом. - Рукопись деп. во ВНИИММ МЗ СССР, № 8926-84 /в соавторстве с Н.И.Ртй, И.С.Кайдышевой, В.П.Фалько/.
 6. Экскреция мочевой кислоты в дневное и ночное время суток у больных сахарным диабетом. - Рукопись деп. во ВНИИММ МЗ СССР, № 8927-84.
 7. Действие фтора, содержащегося в организме здоровых и больных тиреопатиями людей, на функциональное состояние системы гипофиз-щитовидная железа. - Пробл. эндокринолог., 1985, т.31, № 6, с. 25-29 /в соавторстве с П.П.Бачинским, Н.Д.Нарыжнич, В.Д.Сидорой, А.И.Шляхтой/.
 8. Нарушение метаболизма при избыточном поступлении фтора в организм. - Тез. докладов У Всесоюзного биохимического съезда, 1986, т. 3, с. 335 /в соавторстве с В.К.Григоренко, В.Ф.Гребенниковой, Н.Д.Нарыжнич, В.Д.Сидорой, О.И.Цебринским, А.И.Шляхтой, Р.А.Клиновец, П.П.Бачинским/.
 9. Влияние фторидов на показатели экскреции веществ с мочой. - Тез. докладов областной научно-практической конференции "Охрана окружающей среды и здоровье", Полтава, 1986, с.137-139 /в соавторстве с О.И.Цебринским/.
 10. Изучение экологической проблемы фтористой интоксикации. - Тез. докладов областной научно-практической конференции "Охрана окружающей среды и здоровье", Полтава, 1986, с. 134-136 /в соавторстве с В.К.Григоренко, О.И.Цебринским, Р.А.Клиновец/.
 11. К вопросу о клинических показаниях к регламентированию содержания фтора в питьевой воде. - Тез. докладов областной научно-практической конференции "Охрана окружающей среды и здоровье", Полтава, 1986, с. 153-155 /в соавторстве с В.Д.Сидорой, А.И.Шляхтой, Н.Д.Нарыжнич/.

Подл. к печ. 23 06 86. БФ 42000. Формат 60x84/16. Бумага 153

Печ. офс. Усл. печ. л. 0,3 Уч.-изд. л. 0,6 Тираж 100.

Зак. 4012. Бесплатно