

© С. И. Назарова, А. В. Арутюнян,
Т. И. Опарина, В. М. Прокопенко,
Е. К. Комаров, Н. Г. Кошелева

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН

НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ЖЕНЩИН ВНЕ И В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 616.379-008.64-055.2:618.2-06]-07

■ Показано, что у здоровых беременных уровень ряда показателей неферментативного звена антиоксидантной системы организма (антирадикальная активность, мочевая кислота) повышается. При СД 1 эти показатели снижены как у небеременных женщин, так и в динамике беременности и зависят от компенсации и выраженности микроангиопатий.

■ **Ключевые слова:** антирадикальная активность сыворотки крови; мочевая кислота; нитриты; здоровые женщины; сахарный диабет 1 типа; беременность

Введение

Известно, что в патогенезе возникновения и развития сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа (СД 1) значительное место занимают процессы, обусловленные активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 4, 6, 10, 11].

Это ведет к повышению активности антиоксидантной системы организма (АОС), которая представлена ферментативным и неферментативным звеньями. Наиболее изученным является ферментативное звено АОС как у здоровых женщин, так и у больных СД 1 вне и в динамике беременности [4, 9, 10, 11, 12]. В ряде работ представлены данные о неферментативном звене АОС у небеременных женщин с СД 1 [6, 10]. Данных литературы о состоянии неферментативного звена АОС у беременных, больных СД 1 недостаточно [9, 12]. Вместе с тем, получение этих данных необходимо для выработки рациональной тактики ведения беременности и выбора соответствующих средств антиоксидантной защиты организма.

Цель исследования

Исследование антирадикальной активности (АРА), содержания мочевой кислоты (МК) и нитритов сыворотки крови у здоровых и больных СД 1 женщин вне и в динамике беременности с учетом компенсации углеводного обмена и выраженности микроангиопатий (МАП).

Материал и методы

Обследовано 180 женщин. Из них 100 женщин, больных СД 1 типа: 80 беременных и 20 небеременных. Здоровых женщин — 80: 50 беременных и 30 небеременных.

Все женщины, больные СД 1 были подразделены на 3 подгруппы в зависимости от наличия и выраженности сосудистых осложнений диабета. 1 подгруппа — без сосудистых осложнений диабета (29 женщин); 2 подгруппа — с непролиферативной и препролиферативной ретинопатией (26 женщин); 3 подгруппа — с пролиферативной ретинопатией и диабетической нефропатией (25 женщин). Средний возраст женщин во всех группах составил $26,0 \pm 5,2$ лет. Длительность заболевания СД 1 у беременных и небеременных женщин была от 2 месяцев до 30 лет. Сахарный диабет считался компенсированным при нормогликемии натощак и в течение дня, гликозилированный гемоглобин- $HbA1c < 6,5\%$; декомпенсированным при гипергликемии и $HbA1c > 6,5\%$.

Гестозы были у $91,2 \pm 4,7\%$ беременных. В подгруппе без сосудистых осложнений диабета и с непролиферативной ретинопатией преобладали отеки и нефропатия — 1 ($59,2 \pm 9,5\%$ и $47,6 \pm 10,9\%$). В подгруппе с диабетической нефропатией — тяжелые формы гестоза у $80,0 \pm 8,0\%$. Хроническая плацентарная недостаточность в первых двух подгруппах составила $34,5 \pm 8,85\%$ и $34,6 \pm 9,3\%$, а в подгруппе с диабетической нефропатией имело место у $48,0 \pm 10,0\%$ беременных. Многоводие от-

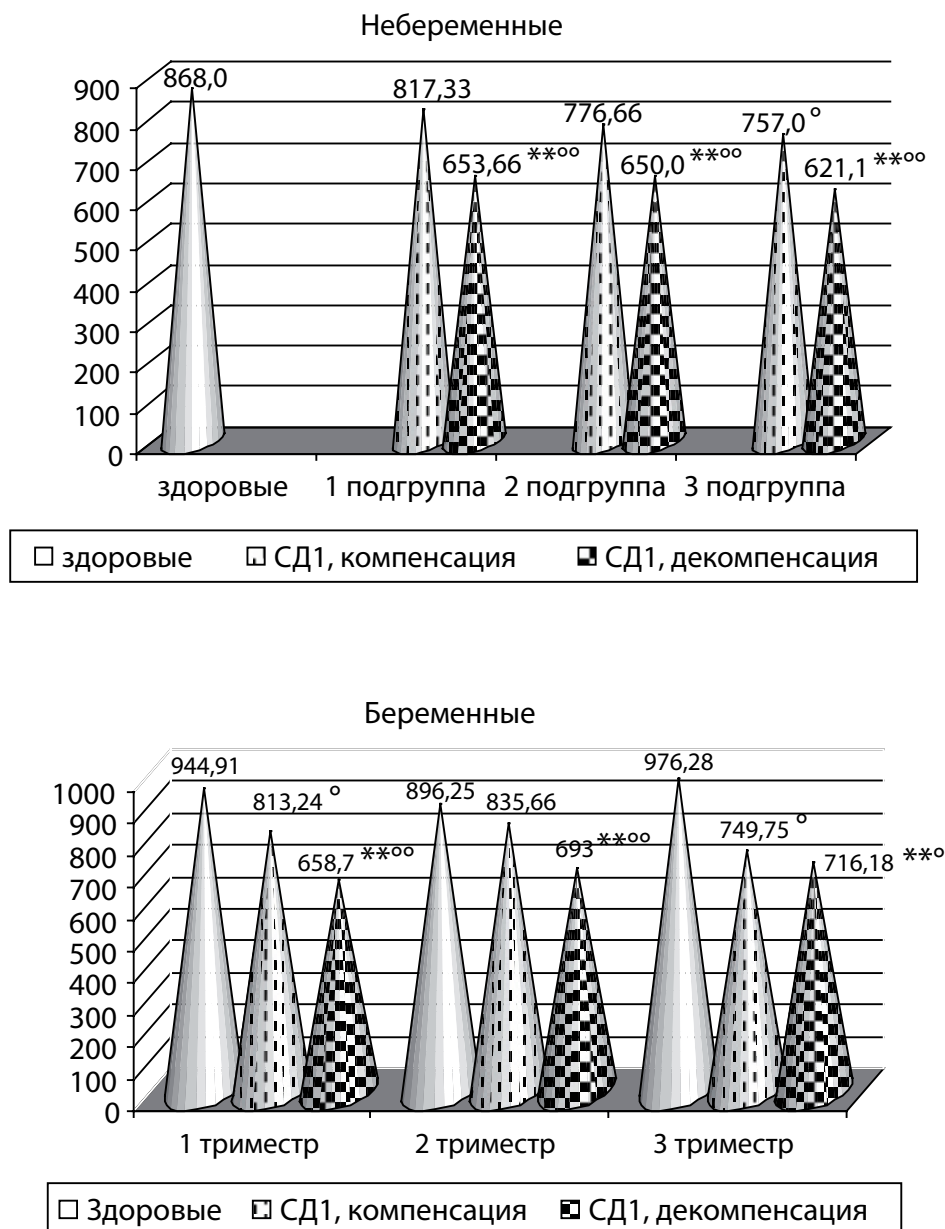


Рис. 1. Показатели антирадикальной активности сыворотки крови (мкМ)

[°] — различия с группой здоровых женщин ($p < 0,05$)

^{°°} — различия с группой здоровых женщин ($p < 0,01$)

^{**} — различия в зависимости от компенсации СД 1 ($p < 0,01$)

мечалось в $20,7 \pm 7,5\%$ в 1 подгруппе и у $24,0 \pm 8,5\%$ в подгруппе с диабетической нефропатией.

Антирадикальную активность сыворотки крови определяли с использованием стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила [1].

Мочевую кислоту определяли в сыворотке крови спектрофотометрически при длине волны 295 нм [5].

О продукции оксида азота судили на основании определения содержания нитритов по F. Madueno, M. G. Guerro (1991).

Для обработки результатов исследования использовали метод вариационного анализа с опреде-

лением t-критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлены показатели антирадикальной активности сыворотки крови здоровых и больных СД 1 женщин в зависимости от выраженности МАП и компенсации углеводного обмена вне и в динамике беременности.

У небеременных женщин без сосудистых осложнений и с непролиферативной ретинопатией при компенсации углеводного обмена статистически значимых различий АРА по сравнению

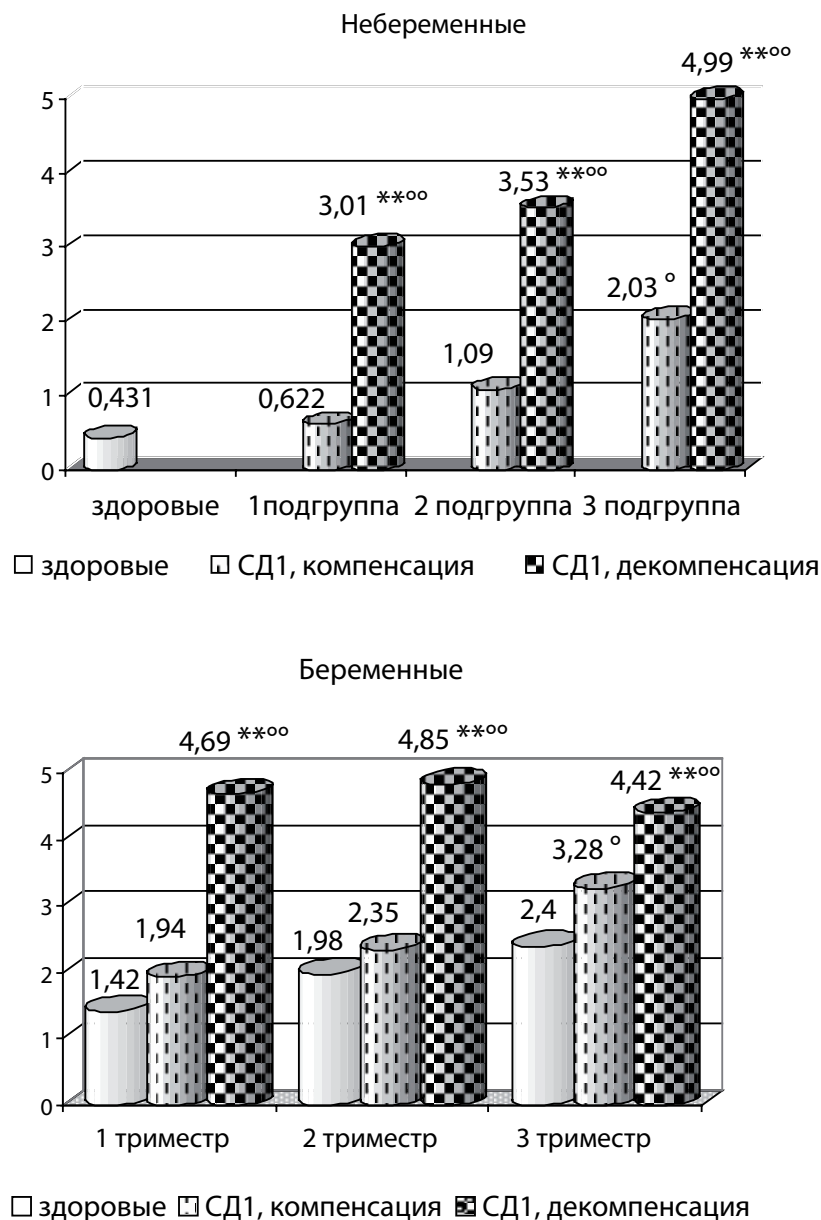


Рис. 2. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (мкМ)
^o — различия с группой здоровых женщин ($p < 0,05$)
^{oo} — различия с группой здоровых женщин ($p < 0,01$)
^{**} — различия в зависимости от компенсации СД 1 ($p < 0,01$)

со здоровыми женщинами не выявлено. В подгруппе с диабетической нефропатией АРА была достоверно ниже по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$). При декомпенсации АРА во всех подгруппах достоверно снижалась как по сравнению со здоровыми женщинами, так и с больными при компенсированном СД 1.

У здоровых женщин АРА достоверно повышалась с первых недель по сравнению с небеременными и оставалась высокой на протяжении всей беременности $944,91 \pm 30,83$ мкМ и $868,00 \pm 18,23$ мкМ ($p < 0,05$). У беременных, больных СД 1 динамика изменений АРА зави-

села прежде всего от компенсации углеводного обмена. При компенсированном СД 1 показатели АРА были в I триместре достоверно ниже, чем у здоровых беременных.

При декомпенсации СД 1 во всех группах, независимо от срока беременности, показатели АРА были меньше, чем при компенсации СД 1 и по сравнению с группой здоровых.

Изучение уровня МК (рис. 2) показало, что у небеременных женщин с компенсированным СД 1 уровень МК в сыворотке крови отличался от здоровых небеременных женщин лишь в группе с диабетической нефропатией.

При декомпенсации диабета уровень МК возрастал, особенно в подгруппе с диабетической нефропатией. У здоровых беременных уровень МК возрастал по сравнению с небеременными и далее достоверно не изменялся на протяжении всей беременности.

У беременных с компенсированным СД 1 уровень МК в I и II-м триместрах существенно не изменялся, а III-м триместре возрастал.

Обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием МК и показателями АРА у беременных при компенсированном СД 1 ($r=0,8$).

При декомпенсации диабета независимо от срока беременности наблюдалось значительное повышение уровня МК в сыворотке крови. Дополнительный анализ не выявил зависимости содержания МК у беременных СД 1 от выраженности МАП.

У здоровых женщин в I и II-м триместрах беременности содержание нитритов в сыворотке крови не отличалось от небеременных. В III-м триместре концентрация нитритов в сыворотке крови была достоверно выше по сравнению с небеременными — $8,65 \pm 0,97$ мкМ и $6,03 \pm 0,73$ мкМ, соответственно ($p < 0,05$). При СД 1 у небеременных не было выявлено достоверных различий по сравнению со здоровыми, кроме подгруппы с пролиферативной ретинопатией и диабетической нефропатией в состоянии декомпенсации $3,48 \pm 1,05$ мкМ и $6,03 \pm 0,73$ мкМ ($p < 0,05$). У беременных с СД 1 независимо от компенсации в I и II-м триместрах разницы в показателях не было. В III-м триместре при декомпенсации уровень нитритов был почти в 2 раза меньше, чем у здоровых беременных $4,32 \pm 1,14$ мкМ и $8,65 \pm 0,97$ мкМ ($p < 0,05$).

Таким образом, как показали результаты исследования у здоровых женщин, с наступлением беременности АРА и уровень МК в сыворотке крови повышаются, что связано с гормональной перестройкой организма и значительной мобилизацией системы низкомолекулярных антиоксидантов. При изучении АРА у больных СД 1 показатели зависели от компенсации углеводного обмена и выраженности МАП.

Так оказалось, что у беременных с компенсированным СД 1 повышение АРА в I и II-м триместрах по сравнению с небеременными было незначительным, а в III-м триместре АРА снижалась, что, вероятно, связано с присоединением гестоза, в патогенезе которого значительное место занимает активация свободнорадикальных процессов. При декомпенсации СД 1 во всех подгруппах происходил срыв защитных механизмов в ответ на окислительный стресс, что сопровождалось снижением АРА сыворотки крови, которая является интегральным показателем активности компонентов неферментативного звена АОС.

У здоровых беременных содержание МК повышалось по сравнению с небеременными, что,

по-видимому, связано со стимулирующим влиянием стероидных гормонов [3]. Установлена связь между уровнем МК в сыворотке крови и компенсацией углеводного обмена у женщин с СД 1. При декомпенсации СД 1 уровень МК повышался, что согласуется с данными литературы [1, 4]. Особенно высокое содержание МК наблюдалось у больных с диабетической нефропатией, что связано с нарушением ее выведения из организма. Известно, что образуясь в больших количествах, МК меняет свои антиоксидантные свойства на прооксидантные [5]. Этим, видимо, объясняются и более низкие показатели АРА у этих женщин, что свидетельствует о значительном вкладе МК в неферментативное звено антиперекисной защиты организма. Важно отметить, что гиперпродукция МК является прогностически неблагоприятным признаком в развитии осложнений беременности (гестоза, хронической плацентарной недостаточности...) у больных с сосудистыми осложнениями СД.

Обнаруженное нами повышение у здоровых беременных концентрации нитритов в III-м триместре объясняется функционированием эндотелиальной системы фето-плацентарного комплекса, которая достигает максимального уровня в III-м триместре беременности [8]. Уменьшение содержания нитритов в подгруппе с диабетической нефропатией, по-видимому, объясняется глубокими нарушениями эндотелия, связанными с теми морфологическими изменениями, которые происходят в сосудах вследствие присоединившегося гестоза [7].

Полученные результаты свидетельствуют о наличии закономерной взаимосвязи между антирадикальной активностью, уровнем МК и оксида азота в клинических проявлениях у беременных, больных СД 1 типа. Активация свободнорадикальных процессов в динамике беременности усугубляется гиперпродукцией свободных радикалов вследствие аутоокисления глюкозы, обусловленного гипергликемией при декомпенсации СД 1.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. — СПб., 2000. — 104 с.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Пробл. эндокрин. — 2000. — № 6. — С. 29–34.
3. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: учебник. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
4. Бондарь Т. П., Козинец Г. И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. — М.: МИА, 2003. — 88 с.
5. Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — СПб.: Специальная литература, 1996. — 270 с.

6. Лебедева Е. А. Антиокислительные системы крови в патогенезе диабетических микроангиопатий // Проблемы эндокринологии. — 1996. — №5. — С. 10–12.
7. Мозговая Е. В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2004. — 40 с.
8. Свободнорадикальное окисление и старение / Хавинсон В. Х. [и др.]. — СПб.: Наука, 2003. — 327 с.
9. Федорова М. Ф., Краснопольский В. И., Петрухин В. А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М.: Медицина, 2001. — 288 с.
10. Early Increase of Oxidative Stress and Reduced Antioxidant Defenses in Patients with Uncomplicated type 1 diabetes / Marra G. [et al.] // Diabetes Care. — 2002. — Vol.25. — P.370–375.
11. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus / Vessby J. [et al.] // J. Internal. Medicine. — 2002. — Vol. 251. — P. 69–76.
12. Oxidative stress in diabetic pregnancy: SOD, CAT and GSH-Px activity and lipid peroxidation products / Djordjevic A. [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2004. — Vol. 16, N6. — P.367–372.

Статья представлена А. В. Тиселько,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

NONFERMENTATIVE TEAM OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF HEALTHY AND SICK WOMEN WITH I-TYPE DIABETES OUT AND IN PREGNANCY DYNAMIC

Nazarova S. I., Arutjunyan A. V., Oparina T. I.,
Prokopenko V. M., Komarov E. K., Kosheleva N. G.

■ **Summary:** A study shows that in healthy pregnant women the level of number content indicators of nonfermentative team of antioxidant system of organism (antiradical activity, urinary asid) became higher. During the I-type diabetes these indicators reduced as in non pregnancy women as well as in a pregnancy dynamic and it depend on compensation and microangiopathy expression.

■ **Key words:** antiradical activity of blood serum; uric acid; nitrite; healthy women; type 1 diabetes; pregnancy.

■ Адреса авторов для переписки

Назарова Сурайё Изатуллоевна — д. м. н., заместитель директора по лечебной работе Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии.

734002, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсун-заде, 31.

E-mail: suraye_555@yahoo.com

Александр Вартанович Арутюнян — руководитель лаборатории перинатальной биохимии, д. б. н., профессор.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Опарина Татьяна Ивановна — старший научный сотрудник.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: oparinat@mail.ru

Прокопенко Валентина Михайловна — старший научный сотрудник.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: vmp47@mail.ru

Комаров Евгений Константинович — д. м. н., в. н. с. акушерского отдела.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Коселева Нонна Георгиевна — заслуженный деятель наук РФ, д. м. н., в. н. с. акушерского отдела, профессор.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Nazarova Surayo Izatulloevna — candidate of the medical sciences-Deputy Director on treatment, Tajik Science Research Institute of Obstetrics Gynecology and Perinatology.

734002, Tajikistan, Dushanbe, M.Tursun-zade street. 31.

E-mail: suraye_555@yahoo.com

Alexandr Vartanovich Arutjunyan — PhD, Head of Perinatal Biochemistry Unit.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Oparina Tatyana Ivanovna — PhD, senior reasearcher of Perinatal Biochemistry Unit.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: oparinat@mail.ru

Prokopenko Valentina Michailovna — PhD, senior researcher of Perinatal Biochemistry Unit.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: vmp47@mail.ru

Komarov Evgeniy Konstantinovich — doctor of the medical sciences, leading researcher.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Kosheleva Nonna Georgievna — PhD, Honoured figure, leading researcher of Obstetric department.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru