

УДК: 616.379-008.64:616.85:616.153

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИСТАЛЬНОЙ СИММЕТРИЧНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Зорий И.А., Пашковская Н.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

*В статье представлены результаты изучения показателей про- и антиоксидантной системы крови и электронейромиографических (ЭНМГ) параметров у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным дистальной симметричной полинейропатией (ДСПН). В ходе нашего исследования обнаружены признаки оксидативного стресса различной степени выраженности. У 67,4% больных со средней степенью и абсолютно у всех с тяжелой степенью ДСПН регистрировали существенные ЭНМГ изменения с выраженным аксонально-демиелинизирующим поражением нервов. Установлена плотная корреляционная связь между уровнем малонового диальдегида плазмы крови и содержанием восстановленного глутатиона с ЭНМГ показателями.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, полинейропатия, оксидативный стресс, малоновый диальдегид, глутатион, электронейромиографические параметры.

### Введение

По данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) сокращает продолжительность жизни и увеличивает смертность в 2-3 раза. Актуальность проблемы обусловлена масштабностью распространения СД. На сегодня по оценкам Всемирной организации здравоохранения во всем мире зарегистрировано 347 млн пациентов с СД, 90-95% всех случаев диабета – это СД 2-го типа [6, 11].

В Украине за последние 11 лет распространенность диабета резко возросла – с 1,8 до 2,8%, при этом 89% новых случаев приходится на СД 2-го типа, 11% – СД 1-го типа [2].

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДСПН) – это наиболее частый вид диабетической нейропатии, который наблюдается более чем у 50% пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Распространенность ДСПН варьирует в зависимости от диагностических критериев, которые применялись. Так, частота нейропатии, диагностируемая на основании симптомов, составляет около 25%, а основанная на электронейромиографических исследованиях – у 100% пациентов с СД [5, 10].

Факторами развития нейропатии является ишемия, гипоксия периферических нервов в сочетании с метаболическими нарушениями. Важным моментом в патогенезе ДСПН является накопление в тканях свободных радикалов, значение которых заключается в их повышенной способности к химическим реакциям. Из-за взаимодействия с ненасыщенными соединениями они нарушают структуру ферментных белков, липидов клеточных мембран и ДНК [4, 7]. По экспериментально воссозданной диабетической нейропатии (Rashi G., 2004) ягодичных нервов было установлено повышение концентрации малонового диальдегида, который является маркером оксидативного стресса. Кроме того, оксидативный стресс рассматривается как причина дегенерации аксонов. Атрофия нервных волокон и дегенерация аксонов при диабетической нейропатии сопровождаются эндоневральными микрососудистыми изменениями, что представляет собой основу гипотезы гипоксии – ишемии [8, 9]. Поэтому актуальным является исследование взаимосвязи показателей про- и антиоксидантной систем крови и электронейромиографических параметров у пациентов с ДСПН.

**Цель исследования:** оценить показатели про- и антиоксидантной систем крови и электронейромиографических параметров у пациентов с диабетической дистальной симметричной полинейропатией (ДСПН) на фоне сахарного диабета 2-го типа.

ографических параметров у пациентов с диабетической дистальной симметричной полинейропатией (ДСПН) на фоне сахарного диабета 2-го типа.

### Материал и методы

Обследовано 70 пациентов СД 2-го типа (средний возраст - 54,6±2,7 года), которые проходили лечение в Черновицком областном эндокринологическом центре, и 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ), составивших контрольную группу.

Для установления степени тяжести ДСПН всем пациентам осуществлялось неврологическое обследование по шкалам невропатического симптоматического Подсчета (NSS), Модифицированного невропатического дисфункционального Подсчета (NDS), Общей шкалы симптомов (TSS) [10]. У 18 пациентов диагностирована легкая степень ДСПН (25,7%), у 31 – средняя (44,3%) и у 21 (30%) пациента – тяжелая степень заболевания. Также распределение пациентов осуществлялось в связи с продолжительностью СД: до 5 лет – 20 (28,5%) больных, от 5 до 10 лет – 23 (32,8%) пациента, более 10 лет – 27 (38,7%) пациентов.

Интенсивность окислительной модификации белков (ОМБ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах по Васильевой Н.В., Мещишину И.Ф.). Содержание в крови восстановленного глутатиона (Г-SH) определяли титрационным методом (по Травину А.В. в модификации Мещишена И.Ф., Петровой И.В.), основанным на окислении восстановленного глутатиона йодноватокислым калием. Состояние системы антиоксидантной защиты анализировали по определению активности каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП). Определение активности КАТ осуществляли по методу Корольюк М.А. и соавт., принцип которого заключается в том, что КАТ разрушает субстрат пероксида водорода, а остальные, неразрушимые его частицы, измеряют с помощью молибдата аммония, который с пероксидом водорода образует устойчивый окрашенный комплекс. Активность ГП оценивали по методу Мещишена И.Ф. Суть метода заключается в количественном определении Г-SH, который не используется в процессе ферментативной реакции [3].

Электронейромиографическое обследование проводилось на компьютеризированном программном комплексе M-Test. При исследовании моторных не-

рвов изучали амплитуду потенциалов максимального двигательного ответа (М-ответа) на стимуляцию нерва в дистальной и проксимальной точках, терминальную латентность (мс), резидуальную латентность (мс), скорость распространения возбуждения (СРВ) (м/с). Исследуя сенсорные нервы, изучали амплитуду потенциалов действия (мкВ) и СРВ (м/с) [1, 5].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Biostat, Statistika 6, с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Показатели малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах достоверно изменялись по сравнению с ПЗЛ (табл. 1): у пациентов с легкой степенью тяжести ДСПН наблюдали повышение МДА в плазме крови на 42,5% и в эритроцитах на 49,7%, у пациентов со средней степенью ДСПН – на 53,9% и 52,1%, и у больных с тяжелой степенью ДСПН – на 56,1% и 54,1%, соответственно. МДА – это один из конечных продуктов ПОЛ, поэтому его увеличение указывает на активацию свободнорадикального окисления липидов.

ГП относится к группе антиоксидантных ферментов. Наряду с КАТ и другими антиоксидантными

**Таблица 1** - Показатели про- и антиоксидантной систем крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в соответствии со степенью тяжести дистальной симметричной полинейропатии

Показатели	Практически здоровые лица, n = 20	Легкая степень ДСПН, n = 18	Средняя степень ДСПН, n = 31	Тяжелая степень ДСПН, n = 21
МДА плазмы, мкмоль/л	3,12±0,324	5,43±0,537*	6,78±0,431*/**	7,11±0,456*/**
МДА эритроц., мкмоль/л	6,53±0,231	13,07±0,320*	13,62±1,354*	14,23±0,654*
ГП, нмоль ГВ за 1хв/г Нв	164,6±6,56	225,3±8,91*	224,6±4,34*	224,8±8,79*
КАТ, моль кат/л	15,53±0,484	17,55±0,776*	15,08±0,837	17,01±1,710*
Г-SH, ммоль/л	0,93±0,051	0,74±0,029*	0,59±0,021*/**	0,52±0,039*/**

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверная разница по сравнению с показателями контрольной группы, \*\* -  $p < 0,05$  – достоверная разница по сравнению с легкой степенью тяжести ДСПН

**Таблица 2** – Показатели про- и антиоксидантной систем крови у больных сахарным диабетом 2-го типа осложненного дистальной симметричной полинейропатией в зависимости от продолжительности основного заболевания

Показатели	Практически здоровые лица, n = 20	1 группа До 5 лет, n = 20	2 группа От 5 до 10 лет, n = 23	3 группа больше 10 лет, n = 27
МДА плазмы, мкмоль/л	3,12±0,324	5,82±1,470*	5,64±1,486*	5,93±2,06*
МДА эритроц., мкмоль/л	6,53±0,231	12,45±2,510*	12,12±2,782*	13,90±2,072*
ГП, нмоль ГВ за 1хв/г Нв	164,6±6,56	227,6±6,53*	213,2±10,51*	211,0±5,43*
КАТ, моль кат/л	15,53±0,484	15,92±1,639	17,15±1,695*	15,78±1,610
Г-SH, ммоль/л	0,93±0,051	0,71±0,025*	0,70±0,042*	0,54±0,025*/**

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверная разница по сравнению с ПЗЛ, \*\* -  $p < 0,05$  – достоверная разница по сравнению с 1 и 2 группами пациентов

ми ферментами она защищает организм человека от высокотоксичных кислородных радикалов. На основании нашего исследования доказано, что у большинства больных с ДСПН (82,3%) ГП оказалась в 1,37 раза выше контрольного, у 15,2% больных активность ГП приближалась к контрольным значениям, и только у 2,5% – ниже показателей ПЗЛ. Показатели активности КАТ также имели различия: у 54,8% больных превышал контрольные показатели в 1,16 раза, у 22,6% были близки к показателям у ПЗЛ, в 19,3% случаев – ниже контрольных значений. Уровень Г-SH проградидентно уменьшался на 20,4% у больных с легкой степенью, на 36,5% со средней и на 44,1% с выраженной степенью ДСПН ( $p < 0,05$ ). Снижение активности антиоксидантной системы указывает на истощение защитных свойств организма.

Следующим этапом нашего исследования было изучение показателей ПОЛ и глутатионовой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ДСПН в зависимости от продолжительности основного заболевания (табл. 2). Установлено, что у пациентов с легкой степенью ДСПН в эритроцитах достоверно превышал контроль на 46,3% и 47,5% в первой группе, 44,6% и 46,1% во второй группе, на 47,3% и 53,0% в третьей группе, соответственно. Изменения значений показателей антиоксидантной системы (табл. 2) были следующими: активность ГП во всех группах больных достоверно возросла, а уровня Г-SH уменьшился на 23,6% в первой группе, на 24,7% во второй группе и на 41,9% в третьей группе ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные изменения показателей МДА и Г-SH наблюдались в группе пациентов с длительностью СД 2-го типа более 10 лет.

Проведено клинико-электронейромиографическое исследование пациентов, в частности ЭНМГ-тестирование функции сенсорных и моторных нервов в зависимости от степени тяжести ДСПН.

По результатам исследований (табл. 3) стало известно, что при легкой степени тяжести ДСПН регистрировались умеренно выраженные поражения сенсорных волокон ЭНМГ, которые проявлялись достоверным снижением амплитуды и скорости проведения возбуждения по сравнению с ПЗЛ ( $p < 0,001$ ). У 66,7% этой группы удлинялась продолжительность, площадь М-ответа, прослеживалось снижение показателей амплитуды при стимуляции малоберцовых (на 13,2%) и большеберцовых (на 18,9%) нервов, а также регистрировалось замедление проведения нервного импульса двигательными волокнами этих нервов на 23,7 и 19,1% ( $p \leq 0,05$ ).

У группы пациентов со средней степенью тяжести ДСПН наблюдалось прогрессирование явлений аксонопатии и миелинопатии: снижение амплитуды дистального М-ответа на 35,7% при стимуляции малоберцовых и на 38,9% - большеберцовых нервов; СРВм уменьшалась на 24,1 и 26,9%, соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

У пациентов с тяжелой степенью ДСПН отмечались существенные изменения ЭНМГ. Свидетельством поражения осевого цилиндра нервов на этой стадии стало уменьшение площади М-ответа при стимуляции в обеих точ-

**Таблица 3** – Электронейромиографические показатели в группах пациентов в зависимости от степени тяжести дистальной симметричной полинейропатии

Параметры и показатели стимуляционной ЭНМГ				
Распределение больных по степени тяжести ДСПН	Практически здоровые лица, n = 20	Легкая степень ДСПН, n = 18	Средняя степень ДСПН, n = 31	Тяжелая степень ДСПН, n = 21
Амплитуда моторного М-ответа, мВ				
n. Peroneus	9,8±0,11	8,5±0,50	6,3±0,30*	4,4±0,66**/**** 3,9±0,32**/****
n. Tibialis	9,5±0,76	7,7±0,87*	5,8±0,78*	
Скорость проведения импульса по моторному волокну, м/с				
n. Peroneus	53,5±1,16	40,8±1,30*/ ***	40,6±1,85*/ **	39,1±1,66*/ *** 37,8±1,15*/****
n. Tibialis	52,8±1,90	42,7±1,22*	38,6±1,60*/ ***	

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  – достоверная разница по сравнению с ПЗЛ; \*\*\* -  $p < 0,05$  – достоверная разница по сравнению с легкой степенью тяжести ДСПН

ках на 51,4%; деформация формы и значительное снижение амплитуды моторного ответа малоберцового и большеберцового нервов на 55,1 и 58,9% ( $p < 0,001$ ). Снижалось также СРВ по двигательным волокнам нервов на 26,9 и 26,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 3).

О зависимости развития аксонопатии и миелінопатии в периферических нервах и показателей про- и антиоксидантного статуса свидетельствовала установленная плотная корреляционная связь между ЭНМГ показателями (амплитуда М-ответа, СРВм) и уровнем МДА плазмы крови ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ , соответственно), а также между показателем Г-SH ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. У 67,4% пациентов со средней степенью и абсолютно у всех с тяжелой степенью диабетической дис-

тальной симметричной полинейропатии регистрируются существенные электронейромиографические изменения с выраженным аксонально-демиелинизирующим поражением нервов.

2. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обнаружены признаки оксидативного стресса различной степени выраженности: достоверное повышение уровня малонового диальдегида плазмы и эритроцитов крови, компенсаторное повышение активности ферментов антиоксидантной системы (глутатионпероксидазы и каталазы) и достоверное снижение восстановленного глутатиона, которые углубляются в зависимости от стадии тяжести дистальной симметричной полинейропатии.

3. Наиболее выраженные изменения показателей про- и антиоксидантной защиты происходят у пациентов с тяжелой степенью диабетической дистальной симметричной полинейропатии и с длительностью основного заболевания более 10 лет.

4. Электронейромиографические параметры у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным дистальной симметричной полинейропатией, взаимосвязаны с показателями про- и антиоксидантного статуса, в частности установлена плотная корреляционная связь между уровнем малонового диальдегида плазмы крови и содержанием восстановленного глутатиона с электронейромиографическими показателями.

### Литература

1. Касаткина, Л.Ф. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография / Л.Ф., Касаткина, О.В. Гильванова – М.: Медика, 2010. – 415с.
2. Леженко, Г.О. Эффективність застосування нейровітану в комплексному лікуванні діабетичної поліневропатії у дітей / Г.О. Леженко, О.Є.Пашкова // Международный эндокринологический журнал. – 2010. - № 5(29). – С. 51-54.
3. Мецишен І. Ф. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен, В.П. Пішак, В.П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 165–167.
4. Николаева Л.П. Изменение состояния антиоксидантной системы у больных с синдромом диабетической стопы / Д.В.Черданцев, А.В.Степаненко, В.Ю.Дятлов // Медицинские науки. - 2010. - №11. - С.95-97
5. Олексюк-Нехамес А.Г. Динаміка електронейромиографічних показників при деяких формах поліневропатій // Международный неврологический журнал – 2009. - № 4 (26). – С. 65-68.
6. Строков И.А. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии / К.И. Строков, Л.Л. Ахмеджанова, Ж.С. Албекова // Трудный пациент. Архив. - 2008. - № 12. - С. 19–23.
7. DiMauro S. Mitochondrial respiratory-chain diseases / S., DiMauro, E.A. Schon // New Engl J Med.- 2003.- №348 – P. 2656-2668.
8. Mark L.P. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging / L.P. Mark, R.W. Prost // Am. J. Neuroradiol. – 2001. - №22. – P. 1813-1824.
9. Moreira P.I., Siedlak S.L. Oxidative stress mechanisms

### Literature

1. Kasatkina L.F., Gil'vanova O.V. Yelektromiograficheskie metody issledovaniya v diagnostike nervno-myshechnyh zabolovaniy. Igol'chataja yelektromiografija / L.F.Kasatkina, O.V. Gil'vanova – M.: Medika, 2010. – 415s.
2. Lezhenko G.O. Efektivnist' zastosuvannja neirovitanu v kompleksnomu likuvannja diabetichnoi polinevropatii u ditei / G.O. Lezhenko, O.E.Pashkova // Mezhdunarodnyi yendokrinologicheskii zhurnal. – 2010. - № 5(29). – S. 51-54.
3. Meshishen I. F. Metod viznachennja zagal'noi antioksidantnoi aktivnosti plazmi (sirovatki) krovi / I. F. Meshishen, V. P. Pishak, V. P. Pol'ovii // Bukovins'kii medichnii visnik. – 2007. – T. 11, № 3. – S. 165–167.
4. Nikolaeva L.P. Izmnenie sostojanija antioksidantnoi sistemy u bol'nyh s sindromom diabeticheskoi stopy / D.V.Cherdancev, A.V.Stepanenko, V.YU.Djatlov // Medicinskie nauki. - 2010. - №11. - S.95-97
5. Oleksyuk-Nehames A.G. Dinamika elektroneiromiografichnih pokaznikov pri dejakih formah polinevropatii // Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal – 2009. - № 4 (26). – S. 65-68.
6. Stokov I.A. Tioktacid v lechenii diabeticheskoi polinevropatii / K.I.Stokov, L.L.Ahmedzhanova, Zh.S.Albekova // Trudnyi pacient. Arhiv. - 2008. - № 12. - S. 19–23.
7. DiMauro S. Mitochondrial respiratory-chain diseases / S., DiMauro, E.A. Schon // New Engl J Med.- 2003.- № 348 – P. 2656-2668.
8. Mark L.P. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging / L.P. Mark, R.W. Prost // Am. J. Neuroradiol. – 2001. - №22. – P. 1813-1824.
9. Moreira P.I., Siedlak S.L. Oxidative stress mechanisms and potential therapeutics in Alzheimer disease / P.I. Moreira,

and potential therapeutics in Alzheimer disease / P.I. Moreira, S.L. Siedlak // J Neural Transm – 2005. - №112. – P. 921-932.

10. Tesfaye, S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments / S. Tesfaye // Diabetes Care. – 2010. - № 33. – P. 2285–2293.

11. Williams-Herman D. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes / D. Williams-Herman [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2010. - 10, N 7. - 1-21.

S.L. Siedlak // J Neural Transm – 2005. - №112. – P. 921-932.

10. Tesfaye, S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments / S. Tesfaye // Diabetes Care. – 2010. - № 33. – P. 2285–2293.

11. Williams-Herman D. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes / D. Williams-Herman [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2010. - 10, N 7. - 1-21.

## PECULIARITIES OF THE INDICES OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS AND ELECTROMYOGRAPHY PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 COMPLICATED BY DISTAL SYMMETRIC POLYNEUROPATHY

Zoriy I.A., Pashkovska N.V.

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

---

*The article presents the results of studying the performance of pro- and antioxidant systems of blood and electromyography (EMG) parameters in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 complicated by distal symmetric polyneuropathy (DSPN). In the course of our study show signs of oxidative stress of varying severity. In 67,4% of patients with moderate and in all patients with severe DSPN significant EMG changes with expressed axonal demyelinating lesions of the nerves has been recorded. Tight correlation between the level of plasma malondialdehyde and reduced glutathione content with EMG indices has been established.*

**Key words:** diabetes mellitus, polyneuropathy, oxidative stress, malondialdehyde, glutathione, electroneuromyographic parameters.

---

Адрес для корреспонденции: e-mail: zorij@ukr.net

Поступила 27.11.2013