

Адрес для переписки:
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра факультетской хирургии.
Толкачев Константин Сергеевич – ассистент.

© КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., БАРДЫМОВА Т.П., ВЕРЛАН Н.В., СЕРГЕЕВА Е.С., СЕРГЕЕВАМ.П. – 2009

ГЛУТАТИОНОВАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л.С. Колесниченко¹, Т.П. Бардымова², Н.В. Верлан², Е.С. Сергеева², М.П. Сергеева²

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей биоорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко; ²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова, кафедра клинической фармакологии, зав. – доц. Н.В. Верлан)

Резюме. Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа наблюдаются изменения состояния системы глутатиона в крови, а именно: одновременное снижение содержания GSH и активности ГПО в плазме и эритроцитах крови на фоне существенного повышения активности ГР в эритроцитах, что свидетельствует о дисбалансе глутатионовой антипероксидной системы.

Ключевые слова: больные сахарным диабетом 1 типа, восстановленный глутатион, глутатионзависимые ферменты.

GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

L.S. Kolesnichenko, T.P. Bardymova, N.V. Verlan, E.S. Sergeeva, M.P. Sergeeva
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

Summary. It was established, that patients with diabetes mellitus of type 1 have changes of a glutathione state condition during symbatic reduction of the concentration of GSH and enzyme activity (glutathione peroxidase) in plasma and red blood cells on the background of essential enhancement of activity of glutathione reductase in the red blood cells, that shows the disbalance of glutathione antiperoxidant system has been revealed.

Key words: patients with diabetes mellitus of type 1, reduced glutathione, glutathione enzymes.

В настоящее время сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем мировой медицины и здравоохранения [6,9]. Наиболее тяжелой формой диабета является СД 1 типа, хотя доля заболевших им не превышает 10-15% от общего числа больных СД. Это связано с высокой заболеваемостью СД 1 типа в детском и юношеском возрасте, тяжестью течения, большим процентом инвалидизации и смертности [5,6,9].

Патогенез СД 1 типа – сложный многоэтапный процесс, на сегодняшний день его считают классическим аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежат генетические факторы и факторы внешней среды. К одним из важнейших патогенетических звеньев развития СД и его осложнений относят длительную хроническую гипергликемию, которая является пусковым моментом в инициации окислительного стресса (ОС) [3]. При данном состоянии нарушается баланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы организма, токсическое действие активных форм кислорода (АФК) способствует деструкции и гибели б-клеток поджелудочной железы [2].

Защиту тканей от действия АФК осуществляют внутриклеточные ферментные системы и в первую очередь система глутатиона в виде восстановленного глутатиона и ферментов его метаболизма – главных антиоксидантов в эритроцитах и плазме [7,8,11].

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение состояния системы глутатиона в плазме и эритроцитах крови у больных СД 1 типа.

Материалы и методы

В состав исследуемой группы вошло 14 больных, страдающих СД 1 типа: 5 (35,7%) мужчин и 9 (64,3%) женщин, средний возраст – 37,9±3,1 года, длительность заболева-

ния – 12,5±2,3 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек, не имеющих родственников, больных СД 1 типа, сопоставимых по полу, средний возраст 36,1±2,2 лет.

Диагноз сахарного диабета у всех больных подтвержден клинико-лабораторными исследованиями, использованы диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена [1].

В ходе эксперимента проводили определение в плазме и эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности трех главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО). В работе использованы стандартные спектрофотометрические методы [4]. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов – в нмоль/мин на 1 мг белка.

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Для установления значимого различия использовался критерий Крамера-Уэлча, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволил установить, что у больных СД 1 типа наблюдаются изменения в системе глутатиона. Так, у больных СД 1 типа зарегистрировано синхронное снижение концентрации GSH как в плазме (14,2±1,9 мкмоль/л, контроль 19,1±1,2 мкмоль/л, $p < 0,05$), так и в эритроцитах (1,3±0,1 мкмоль/л, контроль 1,8±0,4 мкмоль/л, $p < 0,01$) относительно контрольной группы, причем уровень снижения находился в одних пределах. Понижение уровня GSH в плазме произошло на 25,5%, а в эритроцитах – на 28% (рис. 1). Эти результаты соответствуют данным литературы: в ранее проведенных исследованиях было также отмечено снижение уровня GSH в эритроцитах крови у больных СД 1 типа [11,12,13,14].

Поскольку основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает именно в восстановленной форме (за

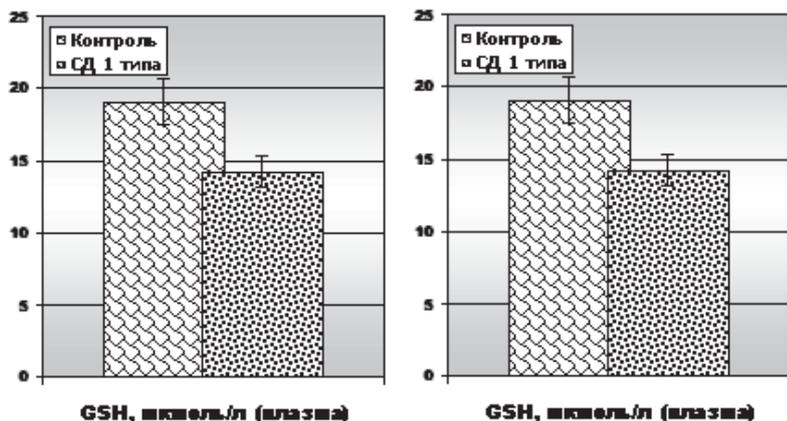


Рис. 1. Сравнительная характеристика концентрации глутатиона в плазме и эритроцитах у больных СД 1 типа и контрольной группы.

счет реактивной группы SH), то одномоментное снижение его содержания и в плазме, и эритроцитах, скорее всего, указывает на активный оксидативный стресс. Уменьшение концентрации GSH в эритроцитах может быть обусловлено высокой скоростью потребления восстановленного глутатиона за счет пентозофосфатного пути, который стимулируется инсулином. Помимо этого при СД 1 типа имеются некоторые генетические мутации, также нарушающие синтез глутатиона [13].

Таблица 1

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в плазме у больных СД 1 типа и контрольной группы

Фермент	Группы обследуемых			
	контрольная		СД 1 типа	
	n	показатели активности	n	показатели активности
ГТ	20	2,47±0,40	13	1,91±0,39
ГР	20	0,39±0,02	13	0,47±0,08
ГПО	20	3,60±0,23	13	2,76±0,31*

Примечание к табл. 1 и 2: активность ферментов выражена в нмоль/мин на 1 мг белка; значимость различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В активности глутатионзависимых ферментов у больных с СД 1 типа зарегистрированы изменения сравнительно с контрольной группой: одномоментное снижение активности ГПО в плазме на 23,3% (больные – $2,8 \pm 0,3$ нмоль/мин на 1 мг белка, контроль – $3,6 \pm 0,2$ нмоль/мин на 1 мг белка, $p < 0,05$) и в эритроцитах на 30,3% (больные – $21,3 \pm 2,5$ нмоль/мин на 1 мг белка, контроль – $30,5 \pm 2,4$ нмоль/мин на 1 мг белка, $p < 0,01$) (табл. 1, 2). Снижение активности ГПО, возможно,

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой – 2-е изд. – М., 2006. – С. 8-9.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. и др. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: рук. – М.: Медицина, 2002. – 355 с.
3. Балаболкин М.И., Кремнинская В.М. Диабетическая невропатия // Журн. неврол. и психиатр. – 2000. – № 10. – С. 57-64.
4. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 5. – С. 656-663.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998.

обусловлено дефицитом селена – микроэлемента, который входит в состав активного центра фермента – селеноцистеина. Как известно, при недостатке селена снижается устойчивость организма к оксидативному стрессу, что приводит к формированию свободнорадикальной патологии [10]. Снижение активности ГПО способствует накоплению свободных радикалов, повреждению кардиомиоцитов и эндотелия сосудов – основных механизмов формирования поздних осложнений диабета.

В свою очередь, активность ГР в эритроцитах больных была существенно повышена на 59,4% относительно контрольной группы ($p < 0,05$), хотя активность ГР в плазме оставалась на уровне аналогичного показателя контроля ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

Таблица 2

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах у больных СД 1 типа и контрольной группы

Фермент	Группы обследуемых			
	контрольная		СД 1 типа	
	n	показатели активности	n	показатели активности
ГТ	19	3,25±0,36	14	5,33±1,17
ГР	20	4,01±0,62	14	6,39±0,89*
ГПО	20	30,49±2,44	14	21,26±2,46**

Функционирование ГР способствует восстановлению глутатиона, как известно, и все свои основные функции глутатион выполняет в восстановленной форме [7]. Показатели активности ГТ в плазме и эритроцитах у больных существенно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных СД 1 типа наблюдается напряжение антиоксидантной защиты. Окислительный стресс у больных СД 1 типа может приводить к снижению инсулинсвязывающей активности клеток за счет полимеризации мембранных структур (в том числе протеинкиназы). При СД 1 типа установлено снижение содержания восстановленного глутатиона и глутатионпероксидазной активности как в плазме, так и в эритроцитах на фоне активации глутатионредуктазы в эритроцитах, что может способствовать процессу дизадаптации и снижать протективные механизмы, в том числе против отрицательного воздействия гипергликемии.

- № 1. – С. 7-18.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: рук. для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 160 с.
7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110, № 1(4). – С. 20-33.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 77 с.
9. Bloomgarden Z.T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic // Diabetes Care. – 2004. – Т. 27. – P.998-1010.
10. Boosalis M.G. The role of selenium in chronic disease // Nutr. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P.152-160.
11. Dave G., Kalia K. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without neph-

ropathy // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2007. – Vol. 30, № 53 (5). – P.68-78.

12. De Mattia G., Bravi M.C., Laurenti O., et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 and type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 79, № 2. – P.337-342.

13. Likidilid A., Patchanans N., Poldee S., Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients // J. Med. Assoc. Thai. – 2007. – Vol. 90, № 9. – P.1759-1767.

14. Matteucci E., Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, № 8. – P.1182-1186.

Адрес для переписки:

Сергеева Елена Сергеевна: e-mail: ElenaSS11@ya.ru, тел. 89500767611.

© КИСЕЛЕВА А.Г., ОРЛОВА Г.М., БЕРДНИКОВА И.А., ФЕРЕФЕРОВА Н.М. – 2009

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

А.Г. Киселева¹, Г.М. Орлова¹, И.А. Бердникова², Н.М. Фереферова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²ГУЗ «Иркутская государственная областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. В последние годы доказано раннее развитие атеросклероза у больных системной красной волчанкой. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных системной красной волчанкой сопоставима с распространенностью этих факторов среди больных ИБС. Хроническая болезнь почек у больных СКВ является независимым фактором риска атеросклероза.

Ключевые слова: системная красная волчанка, атеросклероз, хроническая болезнь почек, толщина комплекса «интима-медиа».

CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A RISK FACTOR OF AN ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS

A.G. Kiseleva, G.M. Orlova, I.A. Berdnikova, N.M. Fereferova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Last years development of an atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients is proved. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases among sick with systemic lupus erythematosus is compared to the prevalence of these factors among ischemic heart disease patients. Chronic kidney disease is an independent risk factor of an atherosclerosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, chronic kidney disease.

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с нарушениями иммунорегуляции, которые являются причиной гиперпродукции широкого спектра аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунновоспалительное повреждение тканей и нарушение функции внутренних органов [3].

Поражаются кожа, суставы, серозные оболочки, легкие, сердце; наибольшую опасность для жизни больных представляет поражение ЦНС и почек. Люпус-нефрит выявляется у 50-70% больных [6]. Поражение почек почти в 25% является первым признаком болезни, иногда даже предшествуя другим проявлениям заболевания (нефритические маски) [6].

В последние годы установлено раннее развитие атеросклероза у больных СКВ. Одним из возможных факторов риска атеросклероза у больных СКВ является почечное поражение. Исследования, посвященные этому вопросу, малочисленны. Цель нашего исследования – изучить частоту факторов риска атеросклероза и вклад хронической болезни почек в его развитие при СКВ.

Материалы и методы

Исследуемая группа включала 43 больных СКВ. Преобладали женщины – 39 (90,7%) больных, $p < 0,001$. Средний возраст больных $39,9 \pm 11,6$ лет. Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (пересмотр 1997 г.). Степень активности системной красной волчанки определялась в соответствии с рабочей классификацией клинических ва-

риантов течения системной красной волчанки (Насонова В.А., 1972-1986) [4].

Диагноз волчаночного нефрита устанавливался при обнаружении мочевого синдрома. В исследование не включались больные с острым течением люпус-нефрита, с нефротическим синдромом, т.е. исследуемая группа соответствовала диагнозу хронической болезни почек.

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) устанавливался в соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2002 [8] при наличии мочевого синдрома и/или показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев. Почечная функция оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта–Голта (1976). В соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2002, почечная дисфункция определялась при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек 3 стадии).

Для диагностики раннего атеросклероза использовали метод ультразвуковой доплерографии общей сонной артерии для определения толщины комплекса «интима-медиа». Диагноз ИБС и инсульта устанавливался на основании общепринятых клинических и инструментальных критериев.

Оценено влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, дислипидемии, курения, избыточной массы тела и ожирения, нарушения углеводного обмена (сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе) и хронической болезни почек на развитие сердечно-сосудистой патологии у больных СКВ.

Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась при величинах систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. при двух и более последовательных измерениях или при приеме антигипертензивных препаратов (рекомендации ВОЗ, 1999).

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) считалась отягощенной (ОН) при наличии ИБС у близких родственников: у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет (Kannel W.B. и соавт. 1987).