

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Т.П. Бардымова¹, Л.С. Колесниченко², Е.С. Сергеева¹, Н.В. Тарабан¹, И.М. Михалевич¹, М.П. Сергеева²¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Т.П. Бардымова; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей биорганической и бионеорганической химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается разная степень дисбаланс в системе глутатиона в зависимости от длительности течения заболевания. Так, при длительности сахарного диабета до 5 лет изменения касаются только эритроцитов, при длительности диабета более 5 лет — присоединяются изменения в плазме.

Ключевые слова: больные сахарным диабетом 2 типа, восстановленный глутатион, глутатионзависимые ферменты.

GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE DIABETES MELLITUS

Т.П. Bardymova¹, Л.С. Kolesnichenko², Е.С. Sergeeva¹, N.V. Taraban¹, I.M. Mikhalevich¹, М.Р. Sergeeva²

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk State Medical University)

Summary. It was established, that patients with diabetes mellitus of type 2 have the disbalance of glutathione antioxidant system that depends on duration of the disease. So, the patients with duration of diabetes mellitus till 5 years only red blood cells change when duration of diabetes is more 5 years — changes in plasma join.

Key words: patients with diabetes mellitus of type 2, reduced glutathione, glutathione enzymes.

Проблема сахарного диабета (СД) 2 типа по-прежнему остается одной из наиболее актуальных в системе здравоохранения [4, 6]. Количество больных СД прогрессивно увеличивается, и в настоящее время составляет более 4% населения Земли, а начальное нарушение углеводного обмена — нарушение толерантности к глюкозе, — имеют более 10% населения. Это позволило ВОЗ назвать распространенность диабета «неинфекционной эпидемией» [2].

Согласно общепринятым представлениям, ключевыми моментами в патогенезе СД 2 типа являются инсулинорезистентность периферических тканей-мишеней и неадекватная секреция инсулина, необходимая для преодоления барьера инсулинорезистентности [3]. Окислительный стресс, возникающий в результате аутоокисления глюкозы, приводит к повреждению плазматических мембран тканей-мишеней и β -клеток, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреторных возможностей инсулярного аппарата за счёт апоптоза β -клеток [7].

Регуляторные системы организма, ограничивающие накопление активных форм кислорода — естественные антиоксиданты, такие как витамин С, витамин Е, глутатион и антиоксидантные ферменты. Одной из ведущих антиоксидантных ферментных систем в организме является глутатионовая антипероксидантная система [5, 8].

Целью исследования явилось изучение состояния системы глутатиона крови у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы

Проведено обследование 30 пациентов в возрасте от 47 до 68 лет (медиана 55 лет) с сахарным диабетом 2 типа: 11 мужчин (37%) и 19 женщин (63%), длительность заболевания — $7,00 \pm 0,93$ лет. В группе больных СД 2 типа сравнительный анализ состояния системы глутатиона проведен в зависимости от длительности диабета. Первую подгруппу больных СД 2 типа с длительностью заболевания до 5 лет ($2,77 \pm 0,29$ лет) составили 13 пациентов (мужчин — 5, женщин — 8), средний возраст — $54,4 \pm 0,80$ лет. Вторая подгруппа со стажем заболевания более 5 лет ($10,2 \pm 1,09$ лет) сформирована из 17 больных СД 2 типа (мужчин — 6, женщин — 11), средний возраст — $56,8 \pm 1,42$ лет. В контрольную группу вошли 29 человек сопоставимого возраста и пола.

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

Исследование проводили путем определения содержания восстановленного глутатиона (GSH) и активности глутатионзависимых ферментов: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в плазме и эритроцитах крови. Концентрацию GSH определяли с реактивом Элмана, активность ГТ, ГР и ГПО стандартными спектрофотометрическими методами. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов — в нмоль/мин на 1 мг белка.

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

Результаты и их обсуждение

Проведенный сравнительный анализ установил разную степень дисбаланса в системе глутатиона при СД 2 типа в зависимости от длительности течения диабета. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика показателей системы глутатиона у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания.

Как показано в таблице 1, у больных СД 2 типа с меньшей длительностью диабета обнаружены сдвиги системы глутатиона изолированно в эритроцитах.

Так, у больных СД 2 типа с длительностью заболевания до 5 лет была снижена концентрация GSH до $1,09 \pm 0,09$ ммоль/л (контроль — $1,78 \pm 0,15$ ммоль/л), уменьшение составило 39% ($p < 0,01$). Нами показано, что снижение концентрации GSH в эритроцитах происходило на фоне взаимного усиления активности ГТ и ГР в эритроцитах на 50% и 96% соответственно относительно контрольной группы.

У больных СД 2 типа с длительностью заболевания более 5 лет изменения в системе глутатиона носили более широкий характер и затрагивали процессы как в эритроцитах, так и в плазме. У больных в этой подгруппе было зарегистрировано параллельное снижение содержания GSH в плазме (до $10,2 \pm 1,99$ ммоль/л, $p < 0,05$) и

Сравнительная характеристика концентрации восстановленного глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов у больных СД 2 типа с разной длительностью заболевания

Показатель	Субстрат	Единицы измерения	Контрольная группа	Больные СД 2 типа (стаж до 5 лет)	Больные СД 2 типа, (стаж более 5 лет)
GSH	плазма	мкмоль/л	15,7±1,47	15,8±3,37	10,2±1,99 ✕*
	эр-ты	ммоль/л	1,78±0,15	1,09±0,09 ✕**	1,10±0,12 ✕**
ГТ	плазма	нмоль/мин на 1 мг белка	2,10±0,30	1,46±0,29	0,95±0,18 ✕**
	эр-ты		3,36±0,37	5,03±0,73 ✕*	3,53±0,62
ГР	плазма	нмоль/мин на 1 мг белка	0,41±0,02	0,36±0,05	0,49±0,08
	эр-ты		3,34±0,34	6,53±0,86 ✕**	6,39±1,34 ✕**
ГПО	плазма	нмоль/мин на 1 мг белка	2,48±0,20	3,12±0,24	3,27±0,30 ✕*
	эр-ты		25,4±2,22	30,9±1,78	23,7±2,17

Примечание: значимость различий по отношению к контролю: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; ё — снижение показателя, ё — увеличение показателя.

в эритроцитах (до $1,10 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,01$). Регрессия восстановленного глутатиона составила 35% и 38% соответственно по отношению к группе контроля.

У больных СД 2 типа с длительностью заболевания более 5 лет реагируемым ферментом в эритроцитах была только ГР. Так, глутатионредуктазная активность в эритроцитах увеличивалась на 91% по отношению к контрольной группе. Вполне вероятно, что длительность СД приводит к формированию адаптивных реакций в клетках и способствует их устойчивости («привыканию»). СД с меньшей длительностью заболевания (до 5 лет) больше характеризуется механизмами дизадаптации и полиферментным дисбалансом в эритроцитах, которые могут отражать метаболические процессы в других клетках. Это подтверждается клиническими проявлениями болезни с формированием и прогрессированием макро- и микрососудистых осложнений, характер и частота которых зависят от длительности патологического процесса. Если пользоваться спортивной терминологией, то можно провести сравнение с бегом стайеров и спринтеров, у которых резервные возможности включаются на разных этапах: у спринтеров (или

Таблица 1

больных с длительностью СД до 5 лет) — быстро, а у стайеров (или больных с длительностью диабета более 5 лет) — отсрочено, но могут быть и истощены. Разная выраженность активации основных глутатионзависимых ферментов при СД 2 типа может раскрывать особенности некоторых метаболических закономерностей течения заболевания с формированием его осложнений, а также отдельные механизмы ангиопротекции.

У больных СД 2 типа с длительностью заболевания более 5 лет отмечались разнонаправленные сдвиги активности ГТ и ГПО в плазме. Было установлено снижение активности ГТ в плазме на 55% и увеличение активности ГПО в плазме на 32% относительно данных группы контроля (рис. 5). Ферменты характеризуются внутриклеточной деятельностью, в плазме ферменты могут косвенно отражать тканевые процессы и структурные повреждения. Ферментативная активность в плазме может указывать на наличие дополнительных факторов альтерации. Наблюдаемое снижение активности ГТ в плазме у больных СД 2 типа возможно является отражением самого СД, когда снижается проницаемость клеточных мембран в результате инсулинорезистентности. В этой связи ГПО выполняет «заместительную» роль, увеличивая свою активность. Следует отметить, что ГТ является многофункциональным ферментом, а ГПО, в основном, защищает от активных форм кислорода, и снижение глутатионтрансферазной активности в плазме на фоне стабильности в эритроцитах скорее всего может способствовать прогрессированию диабета.

Таким образом, у больных СД 2 типа с длительностью заболевания до 5 лет реагировали только эритроцитарные компоненты системы глутатиона (снижение GSH, активация ГР и ГТ), а при длительности заболевания более 5 лет — к снижению GSH и повышению активности ГР в эритроцитах дополнительно присоединялись изменения в плазме (снижались GSH и глутатионтрансферазная активность на фоне активации ГПО).

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. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2007. — №4. — С. 44-50.
3. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // Трудный пациент. — 2008. — №10. — С. 17-22.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: рук. для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 160 с.
5. 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.
6. Bloomgarden Z.T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic // Diabetes Care. — 2004. — 27. — P. 998-1010.
7. Evans J., Goldfine I., Maddux B., Grodsky G. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction? // Diabetes. — 2003. — V. 52 (1). — P. 1-8.
8. Kulinsky V.I., Kolesnichenko L.S. The glutathione system. 1. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidase. — Biochemistry (Moscow). Supp. Series B: Biomedical Chemistry. — 2009. — V.3, N2. — P. 129-144.
9. Meigs J., Larson M., Fox C., Keaney J., et al. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes The Framingham Offspring Study // Diabetes Care. — 2007. — V. 30. — P. 2529-2535.

Адрес для переписки: 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГИУВ.
Бардымова Татьяна Прокопьевна — д.м.н., проф., зав. кафедры