

В.П. Ильин, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ДИНАМИКЕ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Институт педиатрии и репродукции человека ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМ (Иркутск)

Исследования проведены у 76 детей, подростков и лиц молодого возраста, больных сахарным диабетом 1 типа в динамике становления репродуктивной функции. Установлены различия, как по отдельным показателям, так и по изменениям функциональных взаимосвязей между метаболической и гормональной системами. Описанные изменения могут характеризовать процесс формирования устойчивой патологической системы у больных СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет, возрастные изменения

THE REGULARITY OF METABOLIC AND HORMONE ALTERATIONS IN DYNAMICS OF REPRODUCTIVE FUNCTION MAKING IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

V.P. Ilyn, M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova

Institute of pediatrics and human reproduction SC ME ESSC SB RAMS (Irkutsk)

76 children, adolescents and young individuals with type 1 diabetes mellitus in dynamics of reproductive function making. Statistical discriminations of individual meaning and functional correlations in metabolic and hormone systems are established. Presented alterations describe a process of stable pathological system forming in patients with type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, age alterations

Существуют различные точки зрения относительно пусковых моментов развития сахарного диабета 1 типа (СД1) [5,6]. Среди них важное место отводится мембранной патологии [1]. Манифестация и развитие СД1 зачастую происходят во время становления репродуктивной функции, что несомненно оказывает отрицательное влияние на организм ребенка.

В условиях патологического процесса, наряду с деструктивными явлениями, происходит формирование новых отношений между различными структурами, как поврежденными, так и неповрежденными. Эти новые отношения и механизмы образуют патологическую систему. Патологическая система (по Г.Н. Крыжановскому) - новая функциональная организация, состоящая из элементов разрушенных физиологических систем, которая работает в новом необычном режиме и дает новый необычный результат. При этом в целом организме складываются противодействующие взаимодействия двух тенденций: с одной стороны, патологическая, создающая нарушения

нормальных физиологических функций, с другой - компенсаторная деятельность физиологических функциональных систем, направленная на ликвидацию патологического процесса [2,3,4].

Патологические системные нарушения имеют свои закономерности развития. При этом оценка степени выраженности патологического процесса, основанная на клинических симптомокомплексах не всегда отражает всю картину нарушений основных систем организма при данной патологии. Важен комплексный подход к заболеванию, заключающийся в дополнительном выявлении определенных закономерностей метаболических и гормональных изменений в зависимости от конкретного возрастного периода становления репродуктивной функции. Целью данной работы явилось выявление метаболических и гормональных изменений в динамике становления репродуктивной функции у больных СД1.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика
ПОЛ-АОЗ и гормональной системы в возрастных группах, больных СД 1 типа**

Показатели	Возрастные группы									Т	F
	7-13 лет (n=22)			14-16 лет (n=31)			17-21 лет (n=23)				
	(1)			(2)			(3)				
	M±m	Мин	Макс	M±m	Мин	Макс	M±m	Мин	Макс		
ДВ.СВ. (мкмоль/л)	1.34 ±0.13	0.76	3.22	1.63 ±0.14	0.27	3.34	1.82± 0,17	0.36	3.00		
ДК (мкмоль/л)	1.23 ±0.19	0.53	3.6	1.11 ±0.12	0.04	3.14	1.28 ±0.15	0.18	2.33		
КД и СТ (мкмоль/л)	0.25 ±0.05	0.2	1.1	0.22 ±0.03	0.02	0.72	0.53 ±0.16	0.02	2.73	(2, 3)	(2, 3)
МДА (мкмоль/л)	2.03 ±0.21	0.71	4.54	1.68 ±0.13	0.63	3.73	2.58 ±0.51	0.87	11.97		(2, 3)
АОА (у.е.)	18.36 ±1.19	9.95	28.05	18.18 ±0.92	7.42	26.71	17.34 ±1.32	5.97	31.39		
α-токоферол (мкмоль/л)	6.04 ±0.62	2.26	14.6	8.04 ±0.55	3.38	13.68	8.58 ±0.74	2.22	16.26	(1, 2)	
Ретинол (мкмоль/л)	1.28 ±0.2	0.59	2.41	1.93 ±0.13	0.8	3.34	1.95 ±0.18	0.94	3.63	(1, 2)	
СОД (у.е.)	1.66 ±0.09	1.13	3.11	1.54 ±0.06	0.89	2.65	1.57 ±0.10	1.09	3.17		
GSH (мкмоль/л)	2.42 ±0.13	1.02	3.3	2.64 ±0.13	0.89	4.65	2.71 ±0.18	1.28	4.65		
GSSG (мкмоль/л)	1.5 ±0.08	0.77	2.16	1.57 ±0.09	0.93	3.26	1.58 ±0.11	0.64	2.86		
Т3 (нмоль/л)	2.22 ±0.18	1.2	4.2	2.03 ±0.09	1.2	3.2	1.89 ±0.11	1.00	3.2		(1, 2)
Т4 (нмоль/л)	117.81 ±4.09	89	161	100.60 ±4.62	39	142	95.57 ±5.08	41	136	(1, 2)	
ТТГ (мЕД/мл)	1.95 ±0.28	0.1	5.00	2.22 ±0.37	0.3	10.9	1.5 ±0.12	0.3	2.7		(1,2), (2, 3)
ПРЛ (мЕД/мл)	153.43 ±25.43	50	438	187.74 ±17.70	49	420	168.23 ±24.67	43	465		
ЛГ (мЕД/мл)	1.47 ±0.5	0.1	8.2	2.98 ±0.45	0.1	10.8	3.86 ±0.79	0.1	13.6	(1, 2)	(2, 3)
ФСГ (мЕД/мл)	2.8 ±0.59	0.1	9.8	5.43 ±0.6	0.2	17.10	5.17 ±0.55	0.8	11.2	(1, 2)	

Примечание. В скобках приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия на 5% уровне.

МЕТОДИКА

Исследование проводилось на клинических базах Института педиатрии и репродукции человека и эндокринологического отделения Клиники Института педиатрии и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН с 2000 по 2003 год.

Обследовано 76 детей, подростков и лиц молодого возраста в возрасте от 7 до 21 года с сахарным диабетом 1 типа и длительностью забо-

левания от 1 до 14 лет. Все больные получали человеческий рекомбинантный инсулин по интенсифицированной схеме.

Формирование групп проводили в соответствии с периодами становления репродуктивной функции (Вихляева Е.М. 1997), в трех возрастных группах: 1- от 7 до 13 лет (11,21±1,71) (препубертатный период), 2- от 14 до 16 лет

(14,85±0,84) (пубертатный период) и 3- от 17 до 21 года (18,84±1,38) (юношеский период).

Возрастная структура больных СД1 была такова: в препубертатном возрасте находилось - 28,95% детей, в пубертатном периоде - 40,79%, в юношеском - 30,26%.

Общую группу больных СД1 типа составили дети, подростки и лица молодого возраста, проживающие в городах Иркутске - 70,83 % и Ангарске - 29,17 %.

Была выявлена статистически значимая корреляционная связь длительности заболевания с возрастом по величине ранговой корреляции Spearman, составившая величину Rank R = 0,42. В связи с чем, представляется возможным проведение исследования вместо двух временных факторов одного, а именно динамики изменений в гормональной и метаболической системах в зависимости от возраста.

О состоянии метаболической системы судили по 10 показателям ПОЛ-АОЗ и 6 - гормональной системы.

В качестве материала для исследования использована сыворотка крови, гемолизат эритроцитов. Кровь брали из локтевой вены, натощак.

Определение концентрации пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гомона (ФСГ), тироксина (Т4) проводили с помощью радиоиммунологических наборов "Диас" (Россия) с использованием анализатора "Бетта-2", уровень содержания трийодтиронина (Т3) оценивали иммуноферментным методом с использованием тест-систем "АЛКОР-БИО" (Россия) и анализатора EL-808 (США). Концентрацию гомонов ПРЛ, ТТГ, ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/мл, Т3 и Т4 в нмоль/л.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов (диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) и малонового диальдегида (МДА)), а также по показателю ненасыщенности липидов - двойным связям (ДВ.СВ.), активность системы АОЗ по общей антиокислительной активности (АОА), а также по содержанию ее компонентов (α -токоферолу, ретинолу, восстановленному и окисленному глутатионам (GSH и GSSG), супероксиддисмутазе (СОД)). Были использованы спектрофотометрические и флюорометрические методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнения показателей, описывающих состояние ПОЛ-АОЗ и гормональной систем по Т и F статистикам приведены в таблице 1.

Статистически значимые различия между показателями изучаемых групп (табл.1) были выявлены по:

Т- критерию Стьюдента в системе ПОЛ-АОЗ по α -токоферолу, ретинолу, кетодиенам и сопряженным триенам, в гормональной системе - тироксину, ЛГ, ФСГ.

F- критерию Фишера в системе ПОЛ-АОЗ по кетодиенам и сопряженным триенам, МДА, в гормональной системе - трийодтиронину, ТТГ и ЛГ.

Статистически значимые различия у детей и подростков двух первых возрастных групп выявлены по средним значениям α -токоферола и ретинола системы ПОЛ-АОЗ, характеризующим однотипность изменений (увеличение) в группе 14-16 лет.

Более высокая активность неферментативного звена антиокислительной системы может говорить о более интенсивных метаболических изменениях в процессе становления патологической системы в пубертатном периоде по отношению к группе препубертата. Как известно, α -токоферол входит в состав биомембран и липопротеидов, гасит свободные радикалы окисленных полиненасыщенных жирных кислот, являясь для них - ловушкой. При этом синергичное взаимодействие между витаминами (α -токоферол и ретинол) является одной из причин высокой эффективности α -токоферола в природных мембранах.

При этом в гормональной системе отмечают как однотипные изменения по показателям в сторону увеличения (ЛГ, ФСГ) и в сторону уменьшения (Т4), так и разнонаправленные (Т3, ТТГ) изменения в виде увеличения у одной части детей и подростков, больных СД1 и уменьшения у другой. Таким образом, в пубертатный период у больных СД1 происходит активация гонадотропной функции гипофиза. Широкий диапазон изменений ТТГ и Т3 может говорить о различных типах адаптивных реакций в пубертатный период. При дальнейшем рассмотрении патологических процессов в юношеском периоде было выявлено уменьшение числа различий по отношению к группе пубертатного возраста. Отмечены статистически значимые однотипные изменения в сторону увеличения содержания продуктов ПОЛ - КД и СТ. В отношении остальных показателей был обнаружен разнонаправленный характер их изменений МДА в системе ПОЛ - АОЗ и ЛГ и ТТГ в гормональной системе.

Таким образом, каждый из возрастных периодов в условиях наличия СД1 характеризуется

Диаграмма 1

Корреляционные связи в 1 группе больных СД1

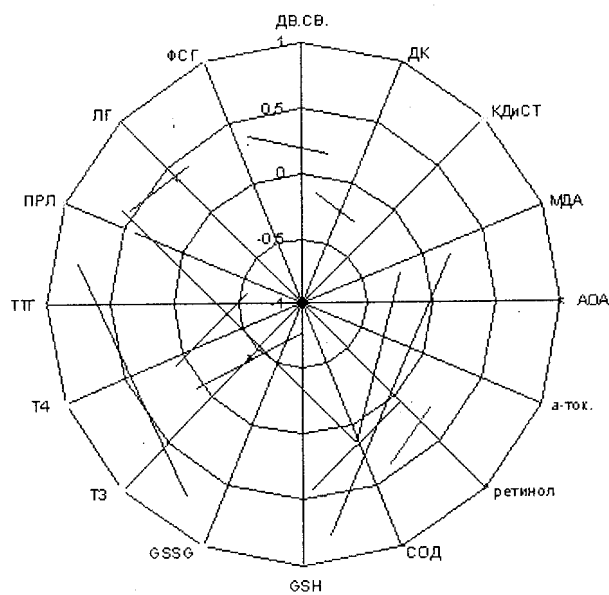


Диаграмма 2

Корреляционные связи во 2 группе больных СД1

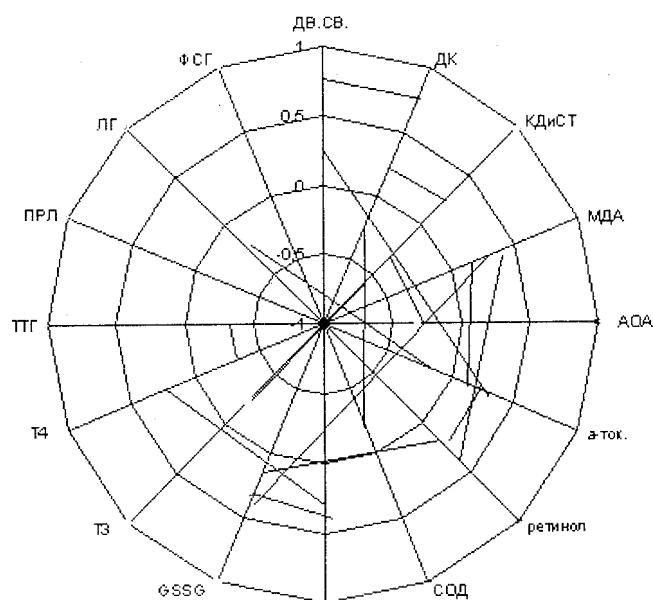
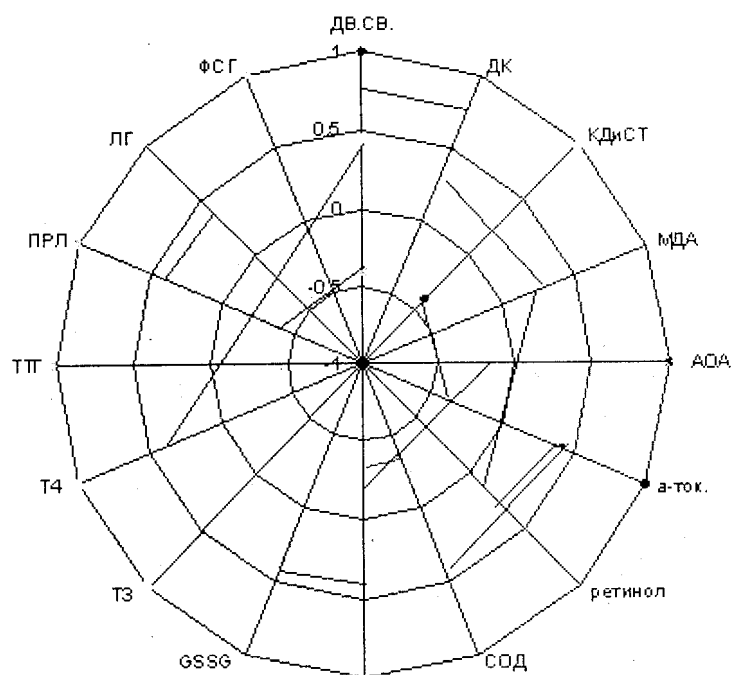


Диаграмма 3

Корреляционные связи в 3 группе больных СД1



определенными особенностями метаболических и гормональных изменений.

При проведении корреляционного анализа всего в группе больных СД1 было выявлено 37 статистически значимых корреляционных связей, из которых 26 оказались положительными и 11 - отрицательными. В группе детей до 13 лет выявлено 11 статистически значимых корреляционных связей (9 положительных, 2 отрицательных) (диаграмма 1), в группе пубертата - 14 (9 положительных, 5 отрицательных) (диаграмма 2), в старшей возрастной группе - 12 (8 положительных, 4 отрицательных) (диаграмма 3).

В группе детей препубертатного возраста было отмечено 11 корреляционных связей, из которых 9 имеют положительную направленность и 2 - отрицательную (диаграмма 1). Анализ коэффициентов корреляции внутри метаболической системы выявил закономерные взаимосвязи между значениями первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов ПОЛ, конечным метаболитом ПОЛ - МДА и антиоксидантами - ретинолом и СОД. Соответственно имеют место связи СОД с α -токоферолом и ретинолом, которые работают на стадии инициирования ПОЛ, выполняя антирадикальную функцию. Отмечается связь между ДВ.СВ. и ДК. В гормональной системе была отмечена положительная корреляционная связь гонадотропных гормонов ЛГ - ФСГ. Между гормональной и метаболической системами были выявлены как положительные (ЛГ - ретинол, ПРЛ - GSSG) так и отрицательные (ТЗ - АОА, Т4 - ДВ.СВ.) связи. С уменьшением количества тиреоидных гормонов ТЗ и Т4 увеличивается общая АОА крови и количество расходуемых субстратов - ПНЖК, определяемых по количеству ДВ.СВ.

При сравнении двух первых возрастных периодов было выявлено появление 10 новых статистически значимых корреляционных связей (5 положительных и 5 отрицательных) в группе пубертатного периода по сравнению с препубертатным (диаграмма 2). Внутри метаболической системы наряду с 4 сохраненными корреляциями (ДВ.СВ. - ДК, ДК - КД и СТ, МДА - ретинол, α -токоферол - ретинол), появляются отрицательные связи между АОА и КД и СТ, СОД и ДК, то есть при увеличении АОА и активности СОД происходит снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Были отмечены также новые связи МДА: с α -токоферолом и GSSG. Наличие многочисленных внутрисистемных связей может характеризовать адаптационные механизмы в группе больных СД1 пубертатного возраста. В гормональной системе теряется связь ЛГ - ФСГ, но появляется новая, характеризующаяся отрицательной направленностью ТТГ - Т4. Были выяв-

лены следующие межсистемные связи: ТЗ - КД и СТ, Т4 - GSH, ЛГ - α -токоферол. Необходимо отметить, что в группе пубертатного периода возрастает общее количество отрицательных стабилизирующих связей.

В группе юношеского периода по сравнению с группой пубертатного периода имеет место формирование 9 новых статистически значимых корреляционных связей, в числе которых 4 отрицательных и 5 положительных (диаграмма 3). В системе ПОЛ-АОЗ отмечается сохранение 3 положительных связей (ДВ.СВ. - ДК, МДА - ретинол, α -токоферол - ретинол). Появляются 6 новых корреляционных связей как положительной направленности: СОД с α -токоферолом, ДК с МДА, между восстановленным и окисленным глутатионами, так и отрицательной GSH с АОА и СОД и между КД и СТ и α -токоферолом. В гормональной системе отмечена единственная связь между ЛГ и ПРЛ. О наличии взаимосвязей между гормональной и метаболической системами говорят корреляции между ДВ.СВ. и Т4 (положительная связь), ДВ.СВ. и ПРЛ (отрицательная связь). По сравнению с группой пубертата, в 3 группе отмечается уменьшение количества отрицательных связей между системами, что может говорить о тяжести патологического процесса.

Результаты исследования показали, что на различных этапах становления репродуктивной системы корреляционные связи претерпевают изменения как количественного, так и качественного характера и зависят от степени выраженности патологического процесса в каждом из этапов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили выявить различия, обусловленные конкретными периодами становления репродуктивной функции и наличием СД1 как по отдельным показателям, так и по изменениям функциональных взаимосвязей между метаболической и гормональной системами. В препубертатный период происходят функциональные изменения в системе ПОЛ-АОЗ, то есть неспецифической защите организма, что выражается наличием многочисленных статистически значимых корреляционных связей. Пубертатный период характеризуется более интенсивным течением патологического процесса, когда имеют место межсистемные метаболические (увеличение концентраций α -токоферола и ретинола) и гормональные изменения (увеличение содержания гонадотропных гормонов, ТТГ и снижение гормонов щитовидной железы). В юношеский возрастной период преобладают нарушения в системе ПОЛ, связанные с накоплением его продуктов КД и

СТ и МДА, а также отмечается уменьшение числа различий в гормональной системе (снижение уровня ТТГ и повышение ЛГ). Описанные изменения могут характеризовать процесс формирования устойчивой патологической системы у больных СД1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета // Сахарный диабет.-2001.-№11.
2. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной

адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН.-2001.-№6.-С.45-52.

3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удуг Е.Е. и др. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса.-Томск, 1996,304с.

4. Судаков К. В. Теория функциональных систем. М.-1996.

5. Bottazzo G. On the honey Disease// Diabetes.-1993.-Vol.42.-P.778-800.

Nerup I., Madndrup-Poulsen T., Helqvist T. et.al On the pathogenesis of IDDM// Diabetologia.-1994.-Vol.37.-P.1005-1029.

УДК 616.831.4-053.7

В.П. Ильин, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН, (Иркутск)

Проведенные исследования позволили установить основные периоды формирования патологической системы у больных СД1. В препубертатный период имеет место снижение активности системы АОЗ и гормональной, за исключением тиреотропной функции гипофиза. В пубертатный период изменения связаны со вторичными продуктами ПОЛ. Юношеский период характеризуется увеличением содержания МДА и снижением концентрации ТТГ, Т4, ПРЛ.

Ключевые слова: диабет, липопероксидация, гормональная регуляция

THE INTERACTION OF LIPID PEROXIDATION AND HORMONE REGULATION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN DIFFERENT PERIODS OF REPRODUCTIVE SYSTEM MAKING

V.P. Ilyin, M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova

SC ME ESSC SB RAMS (Irkutsk)

The study installed basic stages of pathological system generation in patients with type 1 diabetes mellitus. At the prepubertal period takes place decrease of antioxidant defense system and hormone regulation activity, except for TTG. At the pubertal period takes place second products alterations of lipid peroxidation. Increasing of MDA and decreasing of TTG, T4, PRL occur in adolescent period.

Key words: diabetes, lipoperoxidation, hormone regulation

Сахарный диабет 1 типа (СД1) вследствие высокой распространенности, ранней инвалидизации и уменьшения продолжительности жизни больных является одной из важнейших медико-биологических проблем. Основной причиной

данных исходов заболевания являются сосудистые осложнения СД1. Проведенные в различных странах проспективные исследования (DCCT, UKDPS и др.) доказали ведущую роль гипергликемии в формировании сосудистых