



Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита организма у беременных с сахарным диабетом

С.И. Назарова, Т.В. Атаджанов

ГУ Таджикский НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

Изучены показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма у 150 беременных с сахарным диабетом (СД). Показано, что у беременных даже при компенсированном СД происходит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), косвенным подтверждением которых является повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови. В ответ на это повышается активность антиоксидантной системы (АОС), причём наиболее значимое повышение выявлено в показателях ферментативного звена АОС – активности супероксиддисмутазы.

Показатели неферментативного звена АОС (α -токоферол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота) также повышаются, но остаются достоверно ниже, чем показатели здоровых женщин, то есть баланс между процессами ПОЛ и АОС сохраняется.

Присоединение акушерской патологии (гипертензивные осложнения, плацентарная недостаточность) сопровождается усилением свободно-радикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты организма и ведёт к развитию окислительного стресса.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, беременность

Актуальность. В патогенезе возникновения и развития осложнений сахарного диабета значительное место занимают процессы, обусловленные активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1-3]. Окислительный стресс, как следствие повышенного аутоокисления глюкозы, приводит к увеличению количества свободных радикалов, которые оказывают цитотоксическое действие на мембраны клеток различных органов и тканей [4,5]. Установлено, что глюкоза обладает не только токсическим действием на эндотелий сосудов, но и сама является источником активных форм кислорода. Гипергликемия, являясь пусковым фактором в развитии окислительного стресса, ведёт к развитию всего каскада биохимических и морфофункциональных изменений у беременных с диабетом [6,7]. Прогрессирование беременности на фоне нарушенного углеводного и липидного обменов ведёт к развитию осложнений, прежде всего гипертензивных, в патогенезе которых большая роль отводится окислительному стрессу [8].

Цель исследования: изучить состояние прооксидантной и антиоксидантной систем у беременных с сахарным диабетом.

Материал и методы. Изучены показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у 150 беременных женщин. Обследованные пациентки были разделены на 5 групп: в 1 группу вошли 30 беременных женщин с СД 1 типа; во 2 группу – 30 женщин с СД 2 типа, которые во время беременности получали инсулинотерапию; в 3 группу – 30 женщин с СД 2 типа, у которых во время беременности диабет был компенсирован только диетотерапией; в 4 группу – 30 беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД); 5 группу составили 30 практически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем оценивали во II и III триместре беременности при компенсированном и субкомпенсированном СД.

Для определения малонового диальдегида (МДА) использовали спектрофотометр СФ-1,6 при длине волны 532 [9].

Антирадикальную активность (АРА) сыворотки крови определяли с использованием 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ) [9]. О содержании антиоксидантов свидетельствовало уменьшение



оптической плотности раствора ДФПГ на спектрофотометре после добавления к нему антиоксиданта. Измерением флуоресценции α -токоферола, экстрагированного из сыворотки крови гексаном проводили определение его уровня [10].

Содержание аскорбиновой кислоты проводили спектрофотометрически при длине волны 530 нм. Концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови определяли на спектрофотометре при длине волны 295 нм [9].

Ферментативное звено антиоксидантной системы оценивали по определению активности супероксиддисмутазы (СОД) спектрофотометрически с нитросиним тетразолием [10].

Исследования были проведены на базе Государственного учреждения «Таджикский НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии». Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведённые нами исследования показали, что во II триместре беременности уровень МДА у больных с СД во всех группах был достоверно выше, чем у здоровых беременных, что свидетельствует об активации свободно-радикальных процессов у женщин с СД (табл. 1 и 2).

В III триместре беременности уровень МДА во всех группах не претерпевал значимых изменений, но у беременных с СД всех групп оставался достоверно выше, чем у здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью. Вероятно, это связано с присоединением акушерской патологии, в частности с гипертензивными состояниями, в патогенезе которых большое значение отводится активации свободно-радикальных процессов и развитию окислительного стресса.

Анализ показал, что активность СОД во II триместре беременности у женщин с СД всех групп была достоверно ниже, чем у здоровых беременных (табл.1). Но различия в активности СОД между группами с инсулинотерапией и с диетотерапией не выявлено, что свидетельствует о снижении активности ферментативного звена АОС у больных с СД.

В III триместре беременности в 1, 2 и 4 группах отмечается достоверное понижение активности СОД по сравнению со II триместром (табл.2), что, вероятно, связано как с декомпенсацией СД и подбором доз инсулина, так и присоединением акушерской патологии (гипертензивные состояния, плацентарная недостаточность): $13,3 \pm 0,41$ и $11,8 \pm 0,27$ усл.ед. ($p < 0,05$) – в 1 группе; $14,3 \pm 0,56$ и $12,1 \pm 0,31$ усл.ед. ($p < 0,05$) – во 2 группе; $14,8 \pm 0,65$ и $12,4 \pm 0,37$ усл.ед. – в 4 группе ($p < 0,05$). Активность СОД в III триместре

в группе беременных с СД 2 типа на диетотерапии (3 группа) была достоверно выше, чем у 1 группы: $13,5 \pm 0,52$ и $11,8 \pm 0,27$ усл.ед. ($p < 0,05$).

В то же время во всех группах женщин с СД активность СОД остаётся достоверно ниже, чем у здоровых беременных. Можно полагать, что именно присоединение акушерских осложнений на фоне компенсированного диабета в этих группах усиливает дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами и способствует развитию окислительного стресса.

Уровень α -токоферола во II триместре у беременных с СД 1 и 2 групп был достоверно ниже, чем у здоровых беременных: $20,4 \pm 0,41$ мкмоль/л и $20,8 \pm 0,38$ мкмоль/л по сравнению с $22,5 \pm 0,46$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Он был также ниже чем, в 3 и 4 группах (СД 2 с диетотерапией и ГСД): $22,6 \pm 0,32$ мкмоль/л и $22,2 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

В III триместре у беременных с СД отмечалось достоверное снижение уровня α -токоферола по сравнению со II триместром: $18,6 \pm 0,31$ и $20,4 \pm 0,41$ мкмоль/л ($p < 0,05$) – в 1 группе; $19,8 \pm 0,37$ и $20,8 \pm 0,38$ мкмоль/л – во 2 группе ($p < 0,05$); $19,4 \pm 0,51$ и $22,2 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p < 0,05$) – в 3 группе; $19,7 \pm 0,22$ и $22,6 \pm 0,32$ мкмоль/л ($p < 0,05$) – в 4 группе, что связано с присоединением акушерской патологии на фоне стойкой компенсации диабета. Это также подтверждается тем, что уровень α -токоферола в группе здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью оставался достоверно выше по сравнению с показателями беременных всех обследованных групп.

Уровень аскорбиновой кислоты в 1 группе (с СД 1) был достоверно ниже, чем в группе здоровых беременных: $0,91 \pm 0,23$ мг% и $1,6 \pm 0,17$ мг% ($p < 0,05$) во II триместре. Достоверной разницы в показателях уровня аскорбиновой кислоты в других группах не обнаружено. В III триместре уровень аскорбиновой кислоты не претерпевал значимых изменений, однако в 1 группе оставался достоверно ниже, чем у здоровых беременных: $0,86 \pm 0,18$ мг% и $1,48 \pm 0,25$ мг% ($p < 0,05$).

Одним из главных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) является мочевая кислота (МК). На долю МК приходится от 35% до 65% активности антиоксидантной защиты липопротеинов от свободно-радикального окисления [5, 11]. В норме, у здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью, отмечается повышение уровня МК в крови по сравнению с небеременными, что связано с мобилизацией неферментативного звена АОС. У беременных женщин 1 группы (с СД 1) уровень МК был достоверно ниже, чем у здоровых с физиологически протекающей беременностью: $0,96 \pm 0,22$ ммоль/л и $1,62 \pm 0,25$ ммоль/л


ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ВО II ТРИМЕСТРЕ ЕРЕМЕННОСТИ

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	4 группа (n=30)	5 группа (n=30)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МДА, нмоль/л	2,16±0,31 ^{**°}	1,83±0,16 ^{**}	1,68±0,23 [*]	1,31±0,26	0,720±0,16
АРА, мкМ	853,16±33,2 [*]	856,6±34,7 [*]	875,3±19,7 [*]	846,2±38,3 [*]	963,6±33,3
СОД, усл.ед.	13,3±0,41 ^{**}	14,3±0,56 ^{**}	13,8±0,46 ^{**}	14,8±0,65 [*]	17,2±0,33
α-токоферол, мкмоль/л	20,4±0,41 ^{*°}	20,8±0,38 ^{*°}	22,2±0,47	22,6±0,32	22,5±0,46
Аскорбиновая кислота, мг%	0,91±0,23 [*]	1,07±0,28	0,95±0,36	1,2±0,26	1,6±0,17
Мочевая кислота, ммоль/л	0,96±0,22 [*]	1,03±0,31	1,45±0,12	1,33±0,51	1,62±0,25

Примечание: * - по сравнению с 5 группой (p<0,05); ** - p<0,01; ° - по сравнению с 4 группой (p<0,05); • - по сравнению с 3 группой (p<0,05)

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Показатели	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	4 группа (n=30)	5 группа (n=30)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МДА, нмоль/л	2,30±0,28 ^{**}	1,76±0,22 [*]	1,48±0,26 [*]	1,36±0,17	0,78±0,12
АРА, мкМ	829,3±26,7 [*]	816,6±31,3 [*]	868,5±22,6	824,6±30,3 [*]	912,3±31,5
СОД, усл.ед.	11,8±0,27 ^{***•}	12,1±0,31 ^{***}	13,5±0,52 ^{**}	12,4±0,37 ^{**}	16,7±0,32
α-токоферол, мкмоль/л	18,6±0,31 [*]	19,8±0,37 [*]	19,4±0,51 [*]	19,7±0,22 [*]	21,2±0,38
Аскорбиновая кислота, мг%	0,86±0,18 [*]	1,22±0,23	1,12±0,34	1,54±0,32	1,48±0,25
Мочевая к-та, ммоль/л	1,14±0,36	1,31±0,27	1,53±0,23	1,36±0,25	1,71±0,32

Примечание: * - по сравнению с 5 группой (p<0,05); ** - p<0,01; *** - p<0,001; • - по сравнению с 3 группой (p<0,05)

(p<0,05). В других группах показатели МК достоверно не отличались от показателей здоровых беременных. В III триместре у беременных с СД 2 уровень МК не претерпевал значимых изменений.

Антирадикальная активность сыворотки крови является интегральным показателем неферментативного звена АОС. Во II триместре беременности во всех группах женщин с СД уровень АРА был ниже по сравнению со здоровыми беременными с физиологически протекающей беременностью. В III триместре беременности показатели АРА не претерпевали значимых изменений, однако оставались достоверно ниже, чем в группе здоровых беременных.

Таким образом, у беременных с СД происходит активация процессов ПОЛ, косвенным подтверждением которых является повышение уровня МДА в сыворотке крови. В ответ на это повышается активность

антиоксидантной системы, причём наиболее значимое повышение выявлено в показателях ферментативного звена АОС – активности СОД.

Показатели неферментативного звена АОС (АРА, α-токоферол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота) также повышаются, но остаются достоверно ниже, чем показатели здоровых женщин, то есть баланс между процессами ПОЛ и АОС сохраняется. Присоединение акушерской патологии (гипертензивные осложнения) сопровождается усилением свободно-радикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты организма и ведёт к развиту окислительного стресса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс / И.И.Дедов, М.И.Балаболкин, Г.Г.Мамаева, Е.М.Клебанова, В.М.Кремнинская // Пособие для врачей. - М. - 2003. - 86с.
2. Vessby J. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus/ J.Vessby, S.Basu, R.Monsen, C.Berne, V.Vessby //J. of Internal Medicine. - 2002. - Vol. 251. - P.69-76
3. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова// – Пробл.эндокринол. - 2000. - Т.46, №6. - С.29-34
4. Halliwell V. Antioxidants in Diabetes Management/ V.Halliwell [et al.]// NY, 2000.-P.33-52
5. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К.Зенков, В.З.Ланкин. - М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». - 2001. -343с.
6. Ланкин В.З. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Ю.Н.Беленков /Пособие для врачей. -М. - 2001. -78с.
7. Бондарь Т.П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений / Т.П.Бондарь, Г.И.Козинец. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2003. - 88с.
8. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксиканты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксикантами) / В.В.Абрамченко. – С-Пб.: Издательство ДЕАН. - 2001. -400с.
9. Арутюнян А.В. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В.Арутюнян, Е.Е.Дубинина, Н.Н.Зыбина // Методические рекомендации. - СПб.: ИКБ «Фолиант»/ - 2000. - 104 с.
10. Путилина Ф.Е. Практикум по свободно-радикальному окислению: Учеб.-метод. Пособие /Ф.Е.Путилина [и др.]// -СПб.: С-Петерб.гос.ун-т. - 2006. -108с.
11. Marra G. Earle increase of Oxidative Stress and Reduced Antioxidant Defenses in Patients with Uncomplicated type 1 diabetes/ G.Marra, P.Cotroneo, D.Pitocco, A.Manto //Diabetes Care.- 2002.-Vol.25.-P.370-375

Summary

Processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with diabetes

S.I. Nazarova, T.V. Atadjanov

SI Tajik State Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Studied the antioxidant and prooxidant indicators of body systems in 150 pregnant women with diabetes. It is shown that in pregnant women, even in compensated diabetes activation of lipid peroxidation take place, which is an indirect confirmation of the increase of malondialdehyde level in blood serum. In response to that activity of the antioxidant system (AOS) is increasing, with the most significant increases observed in the indexes of enzymatic chain AOS- superoxide dismutase activity.

Indicators of non-enzymatic level AOS (antiradical activity, α -tocopherol, ascorbic acid, uric acid) is also risen, but remain significantly lower than the indicators of healthy women, there is a balance between the processes of lipid peroxidation and AOS preserved.

Joining of obstetric pathology (hypertensive complications, placental insufficiency) is accompanied by enhanced free radical processes and decreased activity of antioxidant defenses and lead to oxidative stress.

Key words: diabetes mellitus, lipid peroxidation, antioxidant protection, pregnancy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Назарова Сурайё Изатуллоевна – заместитель директора ГУ НИИ АГИП по лечебной работе; Таджикистан, Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде - 31
E-mail: suraye_555@yahoo.com