

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАТІ

Резюме. Вступ. Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу невпинно зростає як в Україні, так і в усьому світі. Тяжкість даної патології визначається кількістю ускладнень, в основі яких лежать процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Метою даного дослідження стало визначення етапів формування окисного стресу за показниками ПОЛ та активності антиоксидантних систем (АОС) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу залежно від тривалості захворювання та статі. **Матеріали і методи.** Вивчена інтенсивність процесів ПОЛ та активність АОС у 88 хворих на ЦД 2-го типу та в 50 осіб, які не його не мали, залежно від тривалості захворювання та статі. **Результати.** Отримані нами дані свідчать, що максимальна інтенсифікація ПОЛ (вміст у крові дієнових кон'югат та малонового діальдегіду) відбувається в перші 5 років з моменту діагностування ЦД 2-го типу. Активність АОС (активність супероксиддисмутази й каталази та рівень у крові α -токоферолу) також досягає максимальних значень у перші 5 років хвороби, а в період 5–10 та більше 10 років вірогідно знижується при достатньо високій інтенсивності ПОЛ. **Висновки.** У жінок, які хворіли понад 10 років, відзначається значуще зниження утворення малонового діальдегіду порівняно з чоловіками, тоді як динаміка активності АОС суттєво не відрізнялась залежно від статі хворих. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, перекисне окислення ліпідів, тривалість захворювання, стать.

Вступ

У 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі досягнув 9 % серед дорослого населення, а ЦД 2-го типу відзначався у 90 % хворих на ЦД [1]. Аналогічна тенденція характерна й для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн хворих на ЦД 2-го типу, а істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища, що підтверджують контрольні епідеміологічні дослідження [2, 3].

Однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається окисний стрес та його прямий наслідок — інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [4–6]. Доведено, що ЦД 2-го типу — це вільнорадикальна патологія [7–10]. Актуальність та необхідність прогнозування порушень у системі антиоксидантного захисту обумовлена також тим, що каскад вільнорадикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2-го типу та в перші роки захворювання [11]. Навіть у пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2-го типу вже присутня активація окисного стресу [12]. Вона проявляється підвищенням окисної модифікації біологічних молекул та інтенсифікацією ПОЛ. Ступінь вираженості окисного стресу тісно пов'язаний з послабленням ферментативної антиоксидантної системи (АОС), тривалістю захворювання та ступенем декомпенсації вуглеводного обміну [13].

Отже, метою даного дослідження стало визначення етапів формування окисного стресу за показниками ПОЛ та АОС у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від тривалості захворювання та статі.

Матеріал і методи

У даному дослідженні взяли участь 138 пацієнтів, з них 88 були хворі на ЦД 2-го типу (дослідна група), а 50 осіб не хворіли на дану патологію (група контролю). Найвність захворювання на ЦД 2-го типу було основним критерієм включення пацієнтів. Критерії виключення пацієнтів з контрольної групи: вік менше від 18 років; прийом препаратів, що впливають на метаболізм; вагітність; ЦД 1-го типу. Матеріалом для дослідження була кров пацієнтів. Забір крові пацієнтів проводився вранці натще. Оцінку активності ПОЛ визначали за рівнем показників дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Уміст ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові визначали методом

Адреса для листування з авторами:

Зяблицев С.В.

E-mail: zsv@endosurg.com.ua

© Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Z. Placer у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [14]. Концентрацію МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою та подальшим кількісним визначенням забарвленого продукту на спектрофотометрі Spesord (Німеччина), рівень МДА виражали в мкмоль/г білка [15]. Стан АОС оцінювали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та вмісту α -токоферолу (α -ТФ). Визначення вмісту α -ТФ проводили за методом J. Viery у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавт. (1973) у мкмоль/л, а СОД — методом О.П. Макаревич і співавт. (1983) у ОД/мл. Для визначення активності каталази використали метод спектрофотометричного виміру за М.А. Королюк і співавт. (1998), за одиницю активності каталази брали мккат/л [14, 15]. Аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v. 15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

Результати дослідження

Особливості ПОЛ у пацієнтів, що хворіють на ЦД 2-го типу, залежно від тривалості захворювання вивчали шляхом оцінки вмісту в крові ДК і МДА, результати подані в табл. 1.

Аналіз отриманих даних показав, що вірогідної різниці показників ДК залежно від тривалості захворювання не виявлено ($p = 0,184$): $3,56 \pm 0,18$ ОД/мл, $3,46 \pm 0,20$ ОД/мл та $3,09 \pm 0,15$ ОД/мл відповідно для стажу хвороби до 5 років, 5–10 років та понад 10 років. Рівень МДА у пацієнтів, які хворіють понад 10 років, становив $8,39 \pm 0,64$ мкмоль/г білка, що на 17,5 % нижче порівняно з тими, хто хворів 5–10 років ($p = 0,04$). Також виявлено зниження цього показника в жінок на 35,8 % порівняно з чоловіками: $7,29 \pm 0,43$ мкмоль/г білка проти $11,36 \pm 1,68$ мкмоль/г білка відповідно ($p = 0,01$).

Такі результати свідчать про досить ранню (до 5 років) інтенсифікацію ПОЛ у пацієнтів при ЦД 2-го типу. Також результати вказують на деяке зниження інтен-

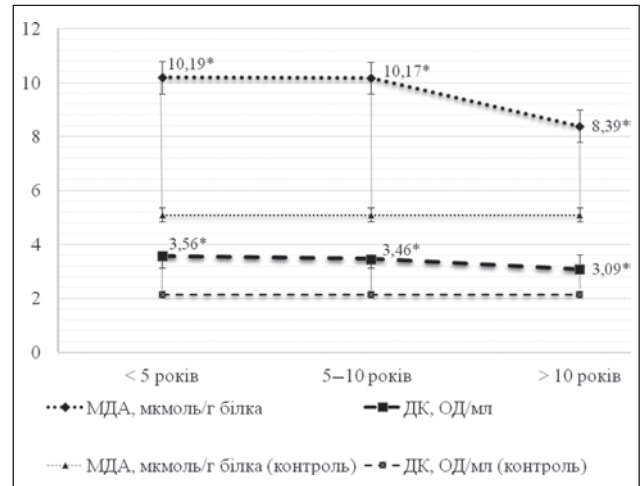


Рисунок 1. Показники ПОЛ залежно від тривалості захворювання

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні значень дослідної і контрольної груп.

сивності ПОЛ у пацієнтів, які хворіли понад 10 років, порівняно з тими, хто хворів до 10 років, що більшою мірою стосувалося жінок. Варто відзначити, що рівні ДК та МДА протягом усього періоду спостереження лишалися статистично значуще вищими за контрольні величини (рис. 1).

Отримані дані показників стану АОС у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 2.

У пацієнтів, які хворіли до 5 років, активність СОД становила $0,54 \pm 0,04$ ОД/мл, а серед тих, хто хворів 5–10 років, була на 18,5 % менше — $0,44 \pm 0,01$ ОД/мл. Серед пацієнтів, які хворіли понад 10 років, активність СОД знизилась на 38,6 % порівняно з тими, хто хворів 5–10 років. Між групами пацієнтів, які мали стаж захворювання до 5 років, 5–10 років та понад 10 років, виявлено вірогідне зниження активності СОД

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ пацієнтів з ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Стать	Тривалість захворювання			P*	Контроль
	До 5 років, n = 30	5–10 років, n = 32	> 10 років, n = 26		
<i>ДК, ОД/мл</i>					
Чоловіки	$3,73 \pm 0,28$	$3,67 \pm 0,32$	$3,31 \pm 0,25$	0,646	$2,18 \pm 0,08$
Жінки	$3,42 \pm 0,25$	$3,33 \pm 0,26$	$3,01 \pm 0,18$	0,435	$2,15 \pm 0,07$
P**	0,900	0,831	0,690	–	0,580
Разом	$3,56 \pm 0,18$	$3,46 \pm 0,20$	$3,09 \pm 0,15$	0,184	$2,14 \pm 0,05$
<i>МДА, мкмоль/г білка</i>					
Чоловіки	$10,76 \pm 0,87$	$11,23 \pm 1,40$	$11,36 \pm 1,68$	0,936	$4,99 \pm 0,22$
Жінки	$9,69 \pm 0,75$	$9,53 \pm 0,81$	$7,29 \pm 0,43$	0,026	$5,34 \pm 0,20$
P**	0,760	0,204	0,01	–	0,450
Разом	$10,19 \pm 0,57$	$10,17 \pm 0,73$	$8,39 \pm 0,64$	0,103	$5,10 \pm 0,15$

Примітки: * — порівняння між групами за тривалістю захворювання; ** — порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 2. Розподіл показників стану АОС у хворих з ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання (M ± m)

Стать	Тривалість захворювання			P*	Контроль
	До 5 років, n = 30	5–10 років, n = 32	> 10 років, n = 26		
<i>СОД, ОД/мл</i>					
Чоловіки	0,51 ± 0,06	0,45 ± 0,01	0,31 ± 0,05	0,001	0,17 ± 0,02
Жінки	0,57 ± 0,06	0,44 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,001	0,19 ± 0,09
P**	0,831	0,302	0,423	–	0,954
Разом	0,54 ± 0,04	0,44 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,001	0,18 ± 0,01
<i>Каталаза, мккат/л</i>					
Чоловіки	26,87 ± 1,97	25,78 ± 2,27	16,64 ± 1,28	0,003	13,64 ± 0,36
Жінки	24,87 ± 1,90	25,55 ± 1,22	16,90 ± 1,44	0,001	14,86 ± 0,57
P**	0,911	0,954	0,780	–	0,07
Разом	25,80 ± 1,36	25,64 ± 1,12	16,83 ± 1,20	0,001	14,48 ± 0,38
<i>α-ТФ, мкмоль/л</i>					
Чоловіки	8,97 ± 0,47	11,52 ± 1,20	5,77 ± 0,76	0,001	6,13 ± 0,19
Жінки	8,82 ± 0,62	9,59 ± 0,53	5,61 ± 0,65	0,001	5,78 ± 0,16
P**	0,230	0,315	0,402	–	0,562
Разом	8,89 ± 0,39	10,32 ± 0,57	5,65 ± 0,51	0,001	5,86 ± 0,12

Примітки: * – порівняння між групами за тривалістю захворювання; ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

на 50,0 % на рівні значущості $p = 0,001$. Серед чоловіків цей показник знизився більшою мірою (на 39,2 проти 54,4 % у жінок; $p = 0,001$). Значущої різниці за активністю СОД між чоловіками та жінками виявлено не було.

Аналіз динаміки активності каталази в пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання показав статистично вірогідне зниження цього показника протягом спостереження на 34,8 % ($p = 0,001$). Суттєвої різниці за активністю каталази між чоловіками та жінками виявлено не було.

Пацієнти, що хворіли 5–10 років, мали рівень α -ТФ на 16,1 % вище, ніж ті, що мали стаж хвороби до 5 років, що було статистично значущим ($p = 0,021$) і стосувалося як чоловіків, так і жінок. У пацієнтів, які хворіли понад 10 років, рівень α -ТФ був на 41,2 % менше, ніж у тих, хто хворів 5–10 років ($5,65 \pm 0,51$ мкмоль/л проти $10,32 \pm 0,57$ мкмоль/л відповідно; рівень значущості становив $p = 0,001$).

Обговорення результатів дослідження

Необхідно відзначити, що на всіх етапах спостереження показники активності ферментів та вмісту α -ТФ або були вірогідно вищими, або не відрізнялися від контрольного рівня (рис. 2). Оскільки динаміка активності антиоксидантних ферментів була аналогічною, на рис. 2 подано тільки динаміку активності каталази.

Окисний стрес, як дисбаланс між інтенсивністю утворення активних форм кисню, перекису водню і вільних радикалів, з одного боку, та активністю систем АОС — з іншого, відіграє важливу роль у патогенезі

ускладнень при ЦД 2-го типу. У пацієнтів з даною патологією, які хворіли не більше 5 років, спостерігалась максимальна інтенсифікація ПОЛ порівняно з тими, хто хворів 5–10 років та понад 10 років. У той же час у цих пацієнтів ПОЛ компенсувалося достатньо високою активністю АОС, у першу чергу збільшенням втричі порівняно з контрольними даними активності СОД, у 1,8 раза — активності каталази та меншою мі-

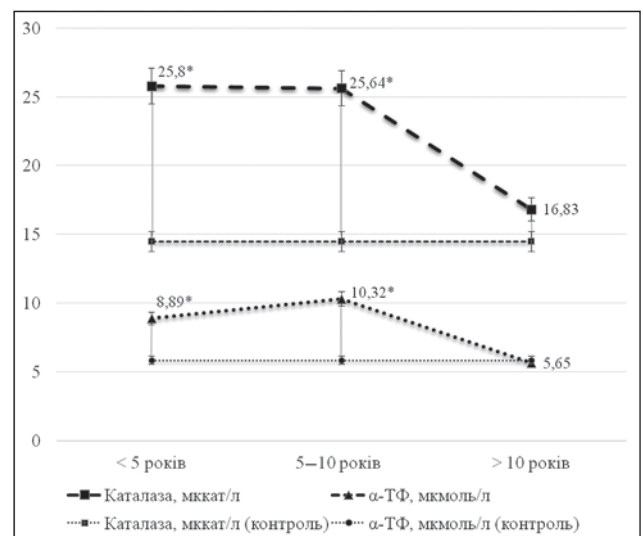


Рисунок 2. Показники АОС залежно від тривалості захворювання

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні значень дослідної і контрольної груп.

рою — збільшенням вмісту α -ТФ (у 1,5 раза; $p = 0,001$ у всіх випадках).

У період захворювання 5–10 років спостерігалися стабільно високі показники активності каталази, СОД та вмісту α -ТФ на тлі стабільно високих рівнів продуктів ПОЛ (ДК та МДА). Зниження активності АОС відбувалося при тривалості захворювання понад 10 років: вірогідно знижувалася активність каталази, СОД та рівень α -ТФ, тоді як інтенсивність ПОЛ лишалася досить високою.

Висновки

1. Отримані нами дані показали інтенсифікацію ПОЛ з максимальною вираженістю в пацієнтів із ЦД 2-го типу вже в перші 5 років захворювання, після чого відбувалося деяке зниження активності ПОЛ на тлі вірогідного зниження активності АОС.

2. У жінок, які хворіли понад 10 років, відмічено значуще зниження утворення вторинних продуктів ПОЛ — МДА порівняно з чоловіками, тоді як динаміка активності АОС за статтю суттєво не відрізнялась.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva, World Health Organization, 2014 — P. 14. — Режим доступу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
2. Пяньків В.І. Шляхи удосконалення тактики надання допомоги хворим на цукровий діабет в амбулаторних умовах (фармакоепідеміологічний підхід) / В.І. Пяньків // *Здоров'я України XXI сторіччя*. — 2015. — № 1. — С. 23-24.
3. Соколова Л.К. Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача / Л.К. Соколова // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 1(87). — С. 70-73.
4. Попова Т.Н. Интенсивность свободнорадикальных процессов в печени крыс при сахарном диабете 2 типа и введении эфипамина / Т.Н. Попова, А.А. Агарков, А.Н. Вережкин // *Экспериментальные статьи*. — 2013. — № 4(19). — С. 129-134.
5. Ishonina O.G. Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups / O.G. Ishonina, Z.I. Mikashinovich, E.V. Olempieva, T.D. Kovalenko // *Adv. Gerontol.* — 2011. — № 24(4) — P. 645-649.

6. Бардымова Т.П. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом II типа // Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, В.А. Петрова // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2005. — № 6(44). — С. 50-54.

7. Сорокина Ю.А. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонализации фармакотерапии в дебюте СД 2 типа / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова // *Universum: Медицина и фармакология: Эл. научн. журн.* — 2015. — № 1(14). — Режим доступу: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868>

8. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений // М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниевская. — М.: Медицина, 2005. — 325 с.

9. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // *Сахарный диабет*. — 2002. — № 4. — С. 5-16.

10. Занозина О.В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // *Медицинский альманах*. — 2013. — № 6. — С. 167-170.

11. Ланкин В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тыхазе, Е.М. Кумскова // *Кардиологический вестник*. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 60-67.

12. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии / О.В. Занозина // *Международный эндокринологический журнал*. — 2010. — № 7(31) — С. 127-136.

13. Tappia P.S. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease / P.S. Tappia, M.R. Dent, N.S. Dhalla // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 41. — P. 349-361.

14. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лаб. дело*. — 1983. — № 3. — С. 33-36.

15. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // *Лаб. дело*. — 1985. — № 1. — С. 60-61.

Отримано 19.08.16 ■

Мокрий В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОЛА

Резюме. Введение. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа неуклонно растет как в Украине, так и во всем мире. Тяжесть данной патологии определяется количеством осложнений, в основе которых лежат процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). **Цель исследования** — изучить интенсивность процессов ПОЛ и активность антиоксидантных

систем (АОС) у 88 больных с СД 2-го типа и 50 человек, которые им не болеют, в зависимости от длительности заболевания и пола. **Результаты.** Полученные нами данные свидетельствуют, что максимальная интенсификация ПОЛ (содержание в крови диеновых конъюгат и малонового диальдегида) происходит в первые 5 лет с момента диаг-

ностривания СД 2-го типа. Активность АОС (активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также уровень в крови α -токоферола) также достигает максимальных значений в первые 5 лет болезни, а в период 5–10 и более 10 лет достоверно снижается при достаточно высокой интенсивности ПОЛ. **Выводы.** У женщин, которые болели более 10 лет,

отмечено значимое снижение образования малонового диальдегида по сравнению с мужчинами, тогда как динамика активности АОС существенно не отличалась в зависимости от пола больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, перекисное окисление липидов, длительность заболевания, пол.

Mokrii V.Ya., Ziablytsev S.V., Cryshtal M.V.
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS FORMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE DISEASE DURATION AND GENDER

Summary. Background. The incidence of type 2 diabetes is increasing in Ukraine and worldwide. The severity of this disease is determined by the number of complications, with lipid peroxidation (LPO) underlying. **The aim** of the study was to study the intensification of LPO and antioxidant systems (AOS) in 88 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 50 people without the disease, depending on the duration of the illness and gender. **Results.** Our data indicate that the maximum intensification of LPO (blood levels of conjugated dienes and malondialdehyde) occurs within the first 5 years after diagnosis of T2DM. AOS acti-

vity (blood activity of superoxide dismutase and catalase and α -tocopherol blood level) reaches maximum values within the first 5 years of disease, and in 5–10 and more than 10 years significantly reduced at rather high intensity of LPO. **Conclusions.** Women with disease duration more than 10 years had significant reduction in the formation of malondialdehyde as compared to men, while dynamics of AOC activity did not significantly differ depending on the gender.

Key words: type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, disease duration, gender.