

Роль свободнорадикально опосредованного окислительного стресса в развитии диабетической полинейропатии

О.В. Занозина, Г.П. Рунов, К.М. Беляков, Н.Н. Боровков, М.И. Балаболкин

*Кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика (зав. – проф. Н.Н. Боровков)
ГОУ ПФО НижГМА (ректор – член-кор. РАМН В.В. Шкарин) МЗ РФ
Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. – проф. М.И. Балаболкин)
ФППО ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ*

Патогенез диабетической нейропатии гетерогенен, при этом развиваются смешанные поражения аксонов и миелиновых оболочек. Основными патогенетическими факторами являются хроническая гипергликемия, приводящая к усилению неферментативного гликозилирования, окислительного стресса и активности полиольного шунта, эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в снижении образования вазодилататоров и, в первую очередь, оксида азота, а также нарушения гемореологии и образования факторов роста [1, 4].

Один из механизмов ишемического повреждения нервов состоит в нарушении сосудистого шунтирования. S. Festaye и соавт. (1993) с помощью флуоресцентной ангиографии нерва установили, что повреждение при диабете целостности гладких мышц стенок артериол и венул приводит к пониженной способности к дилатации и констрикции сосудов. Поэтому даже при адекватном кровоснабжении некоторые области с нарушенным шунтированием, в частности, область стопы, оказываются ишемизированными.

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых патогенетических механизмов диабетической полинейропатии, а именно взаимосвязи перекисного окисления липидов, активности ферментативной антиоксидантной защиты и гемореологических нарушений у больных сахарным диабетом (СД), имеющих дистальную диабетическую полинейропатию.

Объем и методы исследования

Обследовано 212 больных СД 1 и 2 типа, осложненным дистальной диабетической полинейропатией (ДДПНП) 1 и 2 стадии (классификация Dyck P.J., 1988), в возрасте от 17 до 68 лет и длительностью заболевания от 2 до 22 лет (табл. 1).

Диагноз поставлен на основании выраженности ирритативно-болевого синдрома (шкала TSS), неврологического осмотра, электромиографического тестирования, исключения макроангиопатии нижних конечностей.

Выделены 2 контрольные группы: контрольную группу 1 (КГ 1) составили 20 здоровых человек, сопоставимых по полу с пациентами, больными СД 1 типа (средний возраст – $22,3 \pm 0,4$ года), контрольная группа 2 (КГ 2) – 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, страдающими СД 2 типа (средний возраст – $55,6 \pm 3,1$ года)

Для диагностики ДДПНП и уточнения эффективности проведенного лечения мы использовали электромиографическую диагностическую систему Neurocid-M CID 1541 МИ.

Исследование процессов перекисного окисления (ПОЛ) проводилось путем определения индуцированной хемилюминесценции плазмы крови. Диеновые конъюгаты (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) определялись спектрофотометрическим методом по В.З.Ланкину (1979), основания Шиффа (ОШ) – флуориметрическим методом по D.L.Fletcher (1973); супероксиддисмутаза (СОД) – по методу Nishikimi, Rao A. (1972); каталаза (Kat) – по методу Aebi (1970). Экстракцию липидов из анализируемого материала проводили методом Folch (1957). Уровень общих липидов определяли по методу Chromy (1975) с использованием диагностических наборов фирмы «Лахема».

Таблица 1

Характеристика больных				
Показатель	СД 1 тип до 10 лет	СД 2 тип до 10 лет	СД 1 тип более 10 лет	СД 2 тип более 10 лет
Число больных	33	57	52	70
Пол, м/ж	18/15	26/31	27/25	34/36
Возраст, годы	$25,27 \pm 2,78$	$51,38 \pm 2,05$	$36,08 \pm 3,66$	$58,14 \pm 2,12$
Длительность заболевания, годы	$2,65 \pm 0,35$	$2,81 \pm 0,27$	$13,44 \pm 1,34$	$12,12 \pm 0,66$
HbA1c, %	$7,05 \pm 0,60$	$6,96 \pm 0,65$	$7,0 \pm 0,82$	$6,87 \pm 0,74$
Сумма общих симптомов (TSS), баллы	$4,25 \pm 0,27$	$5,75 \pm 0,28$	$7,41 \pm 0,35$	$7,78 \pm 0,35$

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у больных в зависимости от типа и длительности СД							
Показатель	ДК, отн. ед.	ТК, отн. ед.	ОШ, отн. ед.	СОД, ед. активн.	КАТ, ед. активн.	I max	S max
СД 1 типа до 5 лет, n=29	0,252±0,031	0,160±0,024	23,4±4,3	53,22±7,54	75,9±4,20	2,4±0,2	16,2±2,3
СД 1 типа более 5 лет, n=41	0,280±0,039	0,131±0,027	29,8±5,5	64,5±6,8	82,3±8,14	2,7±0,3	19,2±2,8
КГ1, n=20	0,190±0,020	0,061±0,001	14,7±1,6	185,5±6,03	72,6±2,44	1,6±0,2	14,2±3,1
СД 2 типа до 5 лет, n=47	0,343±0,041	0,143±0,027	62,8±4,98	84,0±8,7	74,5±3,26	2,9±0,7	15,2±4,3
СД 2 типа более 5 лет, n=52	0,291±0,044	0,146±0,015	34,5±6,17	81,2±5,22	84,5±4,10	3,7±0,6	20,2±4,7
КГ 2, n=20	0,23±0,018	0,111±0,001	24,8±2,6	151,2±9,03	92,5±8,03	2,2±0,2	18,6±3,12

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты, ТК – триеновые конъюгаты, ОШ – основания Шиффа, СОД – супероксиддисмутаза, КАТ – каталаза, I max – интенсивность, S max – светосумма.

Таблица 3

Общая ЭМГ-характеристика больных сахарным диабетом, включенных в исследование, в зависимости от типа и длительности заболевания							
Показатель		КГ 1 n=11	СД 1 до 5 лет n=29	СД 2 более 5 лет n=41	КГ 2 n=12	СД 2 до 5 лет n=41	СД 2 более 5 лет n=52
Амплитуда	слева	4,28±0,51	3,10±0,31*	1,47±0,20*	3,34±0,57	3,03±0,33	2,18±0,47*
М-ответа, МВт	справа	4,29±0,51	3,15±0,41*	1,86±0,21*	3,46±0,42	2,76±0,36*	1,96±0,43*
Латентный период, мс	слева	3,15±0,18	3,96±0,26*	4,33±0,26*	3,33±0,40	3,67±0,34	3,84±0,27*
	справа	2,99±0,15	3,98±0,21*	4,20±0,22*	3,52±0,38	3,63±0,40	3,73±0,25*
Скорость проведения импульса (СПИ), м/с	слева	55,31±1,12	42,99±0,91*	38,90±1,35*	47,21±3,14	42,57±1,39*	41,22±1,70*
	справа	55,23±1,25	42,98±0,90*	39,31±1,34*	48,82±3,05	41,71±1,40*	40,01±1,23*

Примечание: *p < 0,05 – уровень значимости различий амплитуды, латентного периода, скорости проведения импульса в группах больных СД и в контрольной группе (СД типа 1 с КГ 1 и СД типа 2 с КГ 2 соответственно).

Для определения деформируемости эритроцитов (ДЭ) был использован метод ригидометрии, предложенный Г.Я.Левиным и соавт. (1988).

Статистическая обработка проведена с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета анализа Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

У больных СД и ДДПНП даже при наличии субкомпенсации гликемии имеет место повышение активности свободнорадикально-опосредованного окислительного стресса, что выражается в накоплении первичных, промежуточных и конечного продукта ПОЛ – оснований Шиффа (p<0,05); при небольшой длительности заболевания более выражены данные нарушения у больных СД 2 типа (p<0,05). Уровень одного из первичных продуктов ПОЛ-диеновых конъюгатов коррелирует с накоплением конечного продукта – оснований Шиффа (r=0,82, p<0,05). Уровень антиоксидантной защиты (как общей, так и ферментативной) также снижен даже при небольшой длительности заболевания (p<0,05). Это подтверждает мнение о том, что при высоком уровне свободных радикалов супероксиддисмутаза (СОД) малоактивна и даже на ранних стадиях заболевания создаются условия для активизации процессов перекисного окисления липидов и прогрессирования нейроваскулярных нарушений (табл. 2).

Нами изучены электромиографические (ЭМГ)

параметры (амплитуда М-ответа, латентный период, скорость проведения импульса по малоберцовому нерву) у больных СД 1 и 2 типов с различной длительностью заболевания, у которых была диагностирована диабетическая полинейропатия (табл. 3).

По нашим данным, как интенсивное снижение амплитуды максимального М-ответа, так и скорости проведения импульса происходит в первые 3 года заболевания диабетом (p<0,05), что соответствует литературным данным [3]. О дальнейшем прогрессировании диабетической полинейропатии свидетельствует продолжающееся падение амплитуды потенциала действия нерва – наиболее объективного показателя невралного поражения [2, 3]. При СД 1 типа есть отрицательная корреляционная связь между длительностью диабета и СПИ (r = -0,83; p<0,01), при СД 2 типа прямой корреляционной связи между длительностью заболевания и СПИ не обнаружено.

У больных СД даже при небольшой длительности заболевания имеет место нарушение деформируемости эритроцита (ДЭ), что способствует усилению эндоневральной гипоксии (табл. 4).

ДЭ коррелирует с уровнем ДК (r=-0,82, p<0,01), данный показатель является информативным и простым интегральным показателем, характеризующим степень тканевой перфузии.

Нами подтверждено наличие отрицательной взаимосвязи между этими двумя характеристиками метаболических и сосудистых нарушений: уровнем холестерина и деформируемости (r=-0,96, p<0,05) –

Таблица 4

Деформируемость эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от типа и длительности заболевания

КГ 1	55,5± 4,3%
СД 1 типа до 5 лет	45,4± 2,3%
СД 1 типа более 5 лет	32,3± 4,5%
КГ 2	49,6± 6,2%
СД 2 типа до 5 лет	40,9±2,1%
СД 2 типа более 5 лет	28,4± 5,4%

для СД 2 типа и $r=-0,49$ – для СД 1 типа небольшой длительности и при длительном течении ($r=-0,67$, $p<0,05$).

Выводы

1. Наши исследования подтверждают механизмы диабетической полинейропатии: усиление окислительного стресса с накоплением промежуточных и конечных продуктов пероксидации, снижение активности ферментативной антиоксидантной защиты.

2. Препараты, ограничивающие активность свободнорадикально-опосредованного окислительного стресса и активизирующие антиоксидантную защиту, являются средствами патогенетической терапии осложнений сахарного диабета, в том числе и полинейропатии.

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. // Пробл. эндокринол. – 1999 - №1. - С. 2 -8.
2. Занозина О. В. Влияние пунктурной терапии на клинические и параклинические показатели у больных сахарным диабетом и дистальной полинейропатией. Автореф. дисс. канд. мед. наук - Н. Новгород, 1997г. – 22с.
3. Неретин В. Я., Котов С. В., Петина Л. В. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. -1997 – Т.97. – №2. – С. 34 – 38
4. Norman E. Cameron and Mary A. Cotter. // Diabetes/ Metabolism Reviews.- 1994.- Vol. 10.- № 3.- P189 – 224.