

УДК 616.43:616.379-008.64+616-08

DOI: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140190

Паньків В.І.¹, Паньків І.В.²¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна²ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Застосування антиоксидантного препарату Гепавал у раціональній терапії цукрового діабету

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(4):358-361. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140190

Резюме. У лекції наведені сучасні дані щодо стану проблеми цукрового діабету й ролі оксидативного стресу. При цукровому діабеті створюються ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу, основну роль у якому відіграє перекисне окислення ліпідів. Саме оксидативний стрес становить основу судинних ускладнень і уражає бета-клітини, що призводить до прогресування захворювання. Раннє виявлення ознак оксидативного стресу та його корекція є пріоритетними завданнями предикативної й профілактичної медицини.

Ключові слова: цукровий діабет; перекисне окислення ліпідів; оксидативний стрес; діабетичні ангіопатії; глутатіон

Цукровий діабет (ЦД) — складне полігенне захворювання, що характеризується численними метаболічними порушеннями. Профілактика ЦД і його ускладнень стала пріоритетним медико-соціальним завданням. Прогресуюча гіперглікемія, що розвивається при цьому захворюванні, призводить до клінічно вираженого ураження тканин і вважається найважливішим фактором ризику макро- і мікросудинних ускладнень.

Медико-соціальна важливість ЦД 2-го типу обумовлена навіть не стільки поширеністю цієї патології, скільки розвитком ускладнень, пов'язаних з ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежить гіперглікемія й інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) (Жураківська О.Я. та ін., 2014). Гіперглікемія натше, а також швидкі й значні зміни рівня глюкози протягом доби призводять до надмірного глікування й інактивації антиоксидантів. Виснаження антиоксидантних ферментативних систем — активності супероксиддисмутази, каталази й глутатіону — належить до ознак хронічного оксидативного стресу (Аметов А.С., Соловьева О.Л., 2011), що сприяють розвитку й прогресуванню ускладнень ЦД 2-го типу. Взагалі при ЦД 2-го типу виникають ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу: збільшу-

ється вміст субстратів окислення (глюкози й ліпідів), зменшується вміст природних антиоксидантів (альфа-токоферолу, глутатіону) й активність антиоксидантних систем (Мокрий В.Я. та ін., 2015).

На тлі гіперглікемії активується велика кількість метаболічних механізмів, результатом дії яких є утворення активних форм кисню й формування оксидативного стресу (Tarría P.S. et al., 2006): активація поліолового шляху окислення глюкози, при якому глюкоза перетворюється на сорбітол, що призводить до виснаження коензиму нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату (НАДФ), необхідного для утворення глутатіону — важливого антиоксиданту. Зменшення рівня НАДФ призводить до зниження активності глутатіону й розвитку оксидативного стресу. Надмірне перетворення сорбітолу у фруктозу під впливом сорбітолдегідрогенази призводить до підвищення рівня діацилгліцеролу, який, у свою чергу, активує протеїнкіназу С. Одним з найважливіших джерел активних форм кисню є активація НАДФ-оксидази в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, адже відомо, що цей фермент активується під впливом протеїнкінази С, кінцевих продуктів глікування інсуліну й ангіотензину II. Крім того, дихальний ланцюг у мітохондріях також відіграє важливу роль у продукуванні активних

форм кисню. За нормальних умов практично весь кисень використовується в мітохондріях для синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), і тільки 1–2 % — у пероксисомах для синтезу супероксиду (Осипенко А.Н. та ін., 2012). За наявності ЦД це відношення зміщується в бік синтезу супероксиду (Brand M.D. et al., 2004).

Збільшення концентрації активних форм кисню може призводити до епігенетичних змін, модифікації ядерного хроматину й дисрегуляції мікроРНК у цитоплазмі, зумовлюючи зміну генної експресії [1]. За умов гіперглікемії це явище добре відоме як «метаболична пам'ять». Деацетилювання гістону знижує експресію інформаційного регулятора SIRT1, що впливає на тривалість життя, метаболізм, стимулює інсулінову секрецію, покращує ендотеліальну функцію і зменшує прояви оксидативного стресу (Yar A.S. et al., 2011). Маркери метилювання ДНК п'яти локусів для генів ABCG1, PHOSPHO1, SOCS3, SREBF1, TXNIP асоціюються з розвитком ЦД 2-го типу в майбутньому [2]. Інші епігенетичні регулятори, мікроРНК, впливають на генну експресію на посттрансляційному рівні шляхом гальмування рибосомної функції, дестабілізуючи мішень мРНК. Так, регуляція функції бета-клітин здійснюється miR-375, miR-9, miR-96, miR-124a (Shantikumar S. et al., 2012).

Однією з найвагоміших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається саме вільнорадикальне окислення ліпідів і білків (Боровков Н.Н. та ін., 2010). У результаті вільнорадикального окислення ліпідів утворюється велика кількість продуктів, до яких належать первинні продукти ПОЛ (гідроперекиси ліпідів). Це нестійкі речовини, що легко зазнають подальших перетворень з утворенням більш стійких продуктів (альдегідів, кетонів, низькомолекулярних кислот). Вони токсичні для клітини, призводять до порушення функцій мембран і запуску патохімічних каскадів. Крім того, утворюються дієнові кон'югати шляхом відщеплення атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, перекисні радикали (H^{\cdot} , OH^{\cdot} , HO_2^{\cdot}), малоновий діальдегід (МДА), а також кон'юговані сполуки з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ [3].

Для оцінки інтенсивності ПОЛ найчастіше використовують кількісне визначення дієнових кон'югат і МДА (Pitocco D. et al., 2013). За підвищенням показників МДА в плазмі крові можна оцінити метаболічні порушення навіть на доклінічній стадії захворювання. У дослідженні О.В. Занозіної і співавт. (2006) вміст дієнових, трієнових кон'югат і МДА у пацієнтів із ЦД 2-го типу був збільшений порівняно зі здоровими особами на 51, 73,3 та 64 % відповідно. При збільшенні тривалості захворювання й у період декомпенсації ЦД спостерігалось вірогідне збільшення первинних і проміжних продуктів ПОЛ.

ПОЛ як основа розвитку оксидативного стресу розпочинається з ініціації ланцюга реакцій, результатом яких є утворення супероксидного $O_2^{\cdot-}$ і гідроксильного OH^{\cdot} радикалів [4]. Розпад переки-

сів ліпідів призводить до утворення активних форм кисню й ініціації нових ланцюгів перекисного окислення. Не всі радикали продовжують реакцію окислення, частина взаємодіє між собою, утворюючи неактивні продукти, що призводить до завершення ланцюгової реакції. Окрім спонтанного завершення, ланцюгову реакцію можуть перервати антиоксиданти [5].

Відомо, що каскад вільнорадикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2-го типу. Цим обумовлена необхідність прогнозування порушень у системі антиоксидантного захисту. Незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну простежується чіткий зв'язок між інтенсивністю вільнорадикального окислення, дисліпідемією й тригліцеридемією, які, у свою чергу, згубно впливають на функціональну активність бета-клітин підшлункової залози (Sharma R.B., Alonso L.C., 2014). Активні форми кисню в бета-клітинах окислюють фосфоліпіди мітохондріальних мембран, що призводить до витоку протонів із дихального ланцюга й зменшення утворення АТФ, який є критичним параметром у процесі синтезу інсуліну (Ma Z.A., 2012). Окисні модифікації білків і ПОЛ тісно пов'язані між собою, формують патологічне коло, що призводить до подальшого прогресування оксидативного стресу. ПОЛ, у свою чергу, гальмує утворення ліпопротеїнів високої щільності, що стає передумовою розвитку атеросклерозу (Morgantini C. et al., 2014).

Оксидативному стресу у хворих на ЦД 2-го типу та його ролі в генезі самого діабету і його ускладнень присвячені численні дослідження, однак все ще існує низка невіршених питань. Дані про зміни активності антиоксидантної системи й вираженості вільнорадикального окислення у хворих на ЦД 2-го типу доволі суперечливі (Fridlyand L.E., Philipson L.H., 2004).

На сьогодні не існує єдиної думки щодо терапевтичної тактики ведення хворих на ЦД 2-го типу із застосуванням антиоксидантів з метою профілактики розвитку й прогресування діабетичних ускладнень та інсулінової недостатності. У той же час встановлена доцільність використання антиоксидантів у лікуванні таких хворих.

Принципи лікування специфічних ускладнень, розроблені на основі проведених сучасних досліджень, дозволили за останні 50 років знизити прояви тяжкої нефропатії, ретинопатії й мікросудинних ускладнень (Cameron F.J., Wherrett D.K., 2015), однак не вирішили проблему в цілому. З огляду на те, що оксидативний стрес є одним із ключових механізмів виникнення ЦД, широко розглядаються фармакологічні підходи, направлені саме на запобігання розвитку й корекцію оксидативного стресу. Активно вивчається роль антиоксидантів як у терапії ЦД, так і в профілактиці його ускладнень, зокрема серцево-судинних [6].

Антиоксиданти — поліфункціональні сполуки різної природи, що запобігають вільнорадикальному окисленню органічних сполук молекулярним киснем, або гальмують його, або здатні інактивува-

ти вільні радикали шляхом зв'язування й утворення неактивних форм.

Оскільки радикальне окислення субстратів здійснюється через ланцюг реакцій, антиоксиданти виявляють свої ефекти через декілька механізмів дії: гальмування прооксидантних ферментів, утворення металічних хелатів або нейтралізацію радикалів. Профілактичні антиоксиданти запобігають утворенню активних форм кисню непрямою дією на стадії ініціювання, мішенню ланцюг-руйнуючих сполук є стадія подовження ланцюга. Крім того, деякі антиоксиданти поєднують зазначені ефекти, підвищуючи рівень ендogenousного захисту *in vivo*, наприклад, регулюючи позитивну експресію генетичного коду супероксиддисмутази (СОД), каталази або глутатіонпероксидази (Lüa M. et al., 2010).

Рівні активних форм кисню регулюються великою кількістю ферментів і фізіологічних антиоксидантів, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон, тиреодоксин тощо. Первинну ланку ензиматичного захисту організму людини забезпечують СОД і глутатіонпероксидаза, як відновник для пероксидів. Вторинну ланку становлять глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, що безпосередньо не реагують з радикалами, однак важливі для діяльності інших ендogenousних антиоксидантів (Резніков О.Г. та ін., 2014).

Глутатіон називають головним антиоксидантом. Це трипептид, що складається з трьох амінокислот — глутаміну, цистеїну й гліцину. Глутатіон міститься в кожній клітині організму, а глутатіон-залежні ферменти функціонують у різних її органах (ядро, мітохондрії, ендoplазматична мережа). Сульфгідрильна (SH) група глутатіону слугує донором електронів в антиоксидантних реакціях нейтралізації понад трьох тисяч токсичних окислених субстратів в організмі.

Система глутатіону реалізує свою захисну дію за допомогою трьох складових: антиоксидантної дії, детоксикації токсичних речовин та імунomodulatory впливу. У систему глутатіону входять чотири молекули: глутатіон, глутатіонпероксидаза (відновлює перекис з утворенням води), глутатіонтрансфераза (відновлює органічні окислені сполуки — продукти ПОЛ, фосфоліпідів мембран, білків, ДНК тощо, а також токсини й ксенобіотики; виводить їх з організму у вигляді нетоксичних кон'югатів), глутатіонредуктаза (переводить окислений глутатіон у відновлений, тобто активний).

Антиоксидантний та детоксикаційний ефект системи глутатіону полягає у зв'язуванні вільних радикалів, відновленні перекисів, а також продуктів ПОЛ, фосфоліпідів мембран, білків, нуклеїнових кислот і виведенні їх з організму у вигляді нетоксичних кон'югатів. Глутатіон відновлює інші низькомолекулярні антиоксиданти, такі як вітаміни С, Е, ліпоєву кислоту, переводячи їх в активний стан. В організмі існує чотири лінії антиоксидантного ферментативного захисту, що послідовно відновлюють активні форми кисню (вільні радикали), перекиси, продукти ПОЛ. У першій лінії захисту СОД знешкоджує пере-

киси, а далі включаються глутатіон і глутатіон-залежні ферменти. Система глутатіону — єдина в організмі, що діє в трьох лініях захисту з чотирьох.

Імунomodulatory дія системи глутатіону полягає у впливі на фактори вродженого (активація природних кілерів) і набутого імунітету (модуляція функціональної активності Т-клітинної ланки).

Глутатіон синтезується в організмі людини, однак при різних патологічних станах, в основі патогенезу яких лежить оксидативний стрес (ЦД, жирова хвороба печінки, вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища, антибіотикотерапія тощо), спостерігається системне виснаження запасів глутатіону, що потребує замісної терапії. За умов оксидативного стресу спостерігається виснаження антиоксидантного захисту організму. Перш за все виснажуються запаси глутатіону — головного внутрішньоклітинного антиоксиданту, що здатен ефективно усувати наслідки оксидативного стресу, перешкоджаючи пошкодженню клітин. Глутатіон відіграє важливу роль у другій фазі метаболізму лікарських речовин. Отже, наявність глутатіону є необхідною умовою збереження нормальної детоксикаційної функції печінки.

Питання про роль вільнорадикального окислення в розвитку й прогресуванні ускладнень ЦД залишається принципово важливим для вироблення тактики ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу. У таких пацієнтів навіть при невеликій тривалості захворювання відзначається активація окислювального стресу, що проявляється посиленням окислювальної модифікації білків і ПОЛ. Ступінь цієї активації тісно пов'язана з послабленням ферментативного антиоксидантного захисту, тривалістю захворювання, декомпенсацією вуглеводного обміну, наявністю діабетичних ускладнень. Окислювальна модифікація білків і ПОЛ тісно пов'язані одне з одним, формуючи патологічне коло, що спричиняє подальше посилення оксидативного стресу.

Багатьма дослідженнями встановлено, що за допомогою включення антиоксидантів до базисної терапії хворих на ЦД 2-го типу можна досягнути зниження інсулінорезистентності, що важливо для профілактики діабетичних ускладнень. Застосування антиоксидантів виправдане для досягнення повноцінної компенсації вуглеводного обміну, нормалізації метаболічних, гемореологічних порушень, корекції мікросудинних уражень і полінейропатії.

На підставі результатів багатьох клінічних досліджень можна зробити висновок, що боротьба з оксидативним стресом є важливою складовою лікування ЦД і його ускладнень. L-глутатіон (Гепавал) можна рекомендувати до використання у хворих на ЦД для профілактики й патогенетичного лікування діабетичної полінейропатії й судинних ускладнень як потужний внутрішньоклітинний антиоксидант з доведеною ефективністю.

В Україні зареєстрований і використовується Гепавал (відновлений L-глутатіон), що випускається в капсулах по 250 мг (30 капсул в упаковці), а також в ін'єкційній формі по 600 мг (виробник — Італія, 10 фла-

конів в упаковці). Гепавал у капсулах виготовляється з високоякісної сировини найбільшого світового виробника субстанцій для фармацевтичної промисловості Куова Накко ВІО СО (Японія) з більше ніж 60-річним досвідом застосування інноваційних патентованих технологій ферментації й синтезу.

Препарат відзначається гепатопротекторним ефектом, має виражену антиоксидантну й детоксикаційну дію. У хворих на ЦД рекомендується такий режим дозування: з лікувальною метою: внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 1–2 флакони на добу (600–1200 мг) 10 днів, далі — перорально 1000 мг (4 капсули на добу) упродовж одного місяця 2–3 рази на рік. З профілактичною метою Гепавал рекомендується перорально по 250–500 мг на добу (1–2 капсули) упродовж одного місяця також 2–3 рази на рік.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Camera E, Picardo M. Analytical methods to investigate glutathione and related compounds in biological and pathological processes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Dec 5;781(1-2):181-206.
2. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007 Nov-Dec;11(6):383-99.
3. Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones.* 2013 Apr;45(2):141-7.
4. Hakki Kalkan I, Suher M. The relationship between the level of glutathione, impairment of glucose metabolism and complications of diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2013 Jul;29(4):938-42.
5. Kundu D, Mandal T, Nandi M, Osta M, Bandyopadhyay U, Ray D. Oxidative stress in diabetic patients with retinopathy. *Ann Afr Med.* 2014 Jan-Mar;13(1):41-6. doi: 10.4103/1596-3519.126951.
6. Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci.* 2015 Jun 11;11(8):982-91. doi: 10.7150/ijbs.12096.
7. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014 Feb;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
8. Togliatto G, Dentelli P, Brizzi MF. Skewed epigenetics: an alternative therapeutic option for diabetes complications. *J Diabetes Res.* 2015;2015:373708. doi: 10.1155/2015/373708.
9. Chambers JC, Loh M, Lehne B, et al. Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: a nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):526-534. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00127-8.
10. Moshetova LK, Vorobeva IV, Alekseev IB, Mikhalova LG. Results of the use of antioxidant and angioprotective agents in type 2 diabetes patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol.* 2015 May-Jun;131(3):34-44. doi: 10.17116/oftalma2015131334-44. (in Russian).

Отримано 25.05.2018 ■

Паньків В.І.¹, Паньків І.В.²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

²ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Применение антиоксидантного препарата Гепавал в рациональной терапии сахарного диабета

Резюме. В лекции представлены современные данные относительно состояния проблемы сахарного диабета и роли оксидативного стресса. При сахарном диабете создаются идеальные условия для развития оксидативного стресса, основную роль в котором играет перекисное окисление липидов. Именно оксидативный стресс представляет основу сосудистых осложнений и поражает бета-

клетки, что приводит к прогрессированию заболевания. Раннее выявление признаков оксидативного стресса и его коррекция являются приоритетными заданиями предиктивной и профилактической медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет; перекисное окисление липидов; оксидативный стресс; диабетические ангиопатии; глутатион

V.I. Pankiv¹, I.V. Pankiv²

¹Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Application of antioxidant preparation Hepaval in rational therapy of diabetes mellitus

Abstract. Lecture presents the data on the current state of diabetes mellitus problem and the role of oxidative stress. In diabetes mellitus, there are ideal conditions for the development of oxidative stress, the main role in which is played by lipid peroxidation. Oxidative stress in particular is the basis of vascular

complications and affects β -cells leading to disease progression. Early detection of oxidative stress symptoms and its correction is a priority task of predictive and preventive medicine.

Keywords: diabetes mellitus; lipid peroxidation; oxidative stress; diabetic angiopathy; glutathione