

І. М. Ситник, М. В. Хайтович

## Застосування антиоксидантів за цукрового діабету I типу

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

*Ключові слова:* цукровий діабет I типу, ускладнення, оксидативний стрес, антиоксиданти

Цукровий діабет (ЦД) I типу є одним з найчастіших і найтяжчих хронічних захворювань у дитячому віці. Найвища захворюваність на ЦД I типу спостерігається у віковій групі до 15 років і становить від 20 до 50 % загального числа пацієнтів з ЦД I типу [1]. Щорічний приріст в Європі показників поширеності ЦД I типу серед дітей становить 3,9 % [2]. В Україні даний показник наближається до 3,4% [1].

Гостроту проблеми визначає не лише значне поширення, але й швидкий розвиток ускладнень, які спричинюють інвалідизацію, погіршують якість життя хворих та скорочують її тривалість.

Принципи лікування специфічних ускладнень, які розроблені на основі проведених сучасних досліджень, дозволили за останні 50 років знизити прояви тяжкої нефропатії, ретинопатії та мікросудинних ускладнень [2], однак не вирішили проблему в цілому.

Факторами ризику ускладнень при ЦД I типу можуть бути: збільшений рівень глікозильованого гемоглобіну HbA<sub>1c</sub>, високий індекс маси тіла, інсулінова терапія, периферичні ушкодження – ретинопатія та нефропатія [4]. Зокрема, зростання рівня HbA<sub>1c</sub> на 1 % збільшує ризик серцево-судинних захворювань на 18 %, ішемічної хвороби серця – на 13 %, інсульту – на 17 %, захворювання периферичних судин – на 28 % [3]. Так, прямий контроль глікемії, HbA<sub>1c</sub> не більше 7,0 %, значно знижує ризик довготривалих ускладнень ЦД I типу [2].

Відомо, що провідну роль у патогенезі понад 100 захворювань, включаючи серцево-судинні та ЦД, мають вільні

радикали, зокрема, токсична дія активних форм кисню (АФК) [5]. Так, окиснення глюкози призводить до утворення АФК, до яких відносять радикал-супероксид аніон ( $O_2\cdot^-$ ), синглетний кисень ( $^1O_2$ ), пероксид водню ( $H_2O_2$ ), пергідроксильний радикал ( $HO_2\cdot$ ), пероксинітрит ( $ONOO^-$ ), оксид нітрогену (NO) та найактивніший радикал – гідроксил ( $HO\cdot$ ) [6], ініціюючи процеси окиснення та деструкції, згубні для біомолекул.

Найважливішими джерелами генерації АФК є дихальний ланцюг мітохондрій, НАДФН оксидаза, ксантиноксидаза, ліпооксигеназа, нез'язана синтаза оксиду азоту (NOS), мієлопероксидаза [7], пероксисоми [8]. Відома роль в окисному стресі (ОС) рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом PPAR ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , та  $\delta$ ), які регулюють ліпідний метаболізм, глюкозний та енергетичний гомеостаз [9].

Відомо, що збільшена генерація супероксиду викликає активацію 5 основних сигнальних шляхів, включених в патогенез ускладнень ЦД, а саме: поліольного патологічного шляху; збільшеного утворення кінцевих продуктів посиленого глікозильовання (advanced glycation end products, AGE); підвищеної експресії рецепторів до AGE та їхніх активуючих лігандів; активації ізоформ протеїнкінази C (PKC); гексозамінового патологічного шляху [10]. Крім того, АФК ініціює активацію транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, ключового регулятора антиоксидантних ферментів, які здатні ініціювати транскрипцію багатьох генів, які задіяні в апоптозі (рисунки) [11, 12].

До того ж АФК можуть викликати епігенетичні зміни (при гіперглікемії дане явище відоме як «метаболічна пам'ять»), модифікацію ядерного хро-

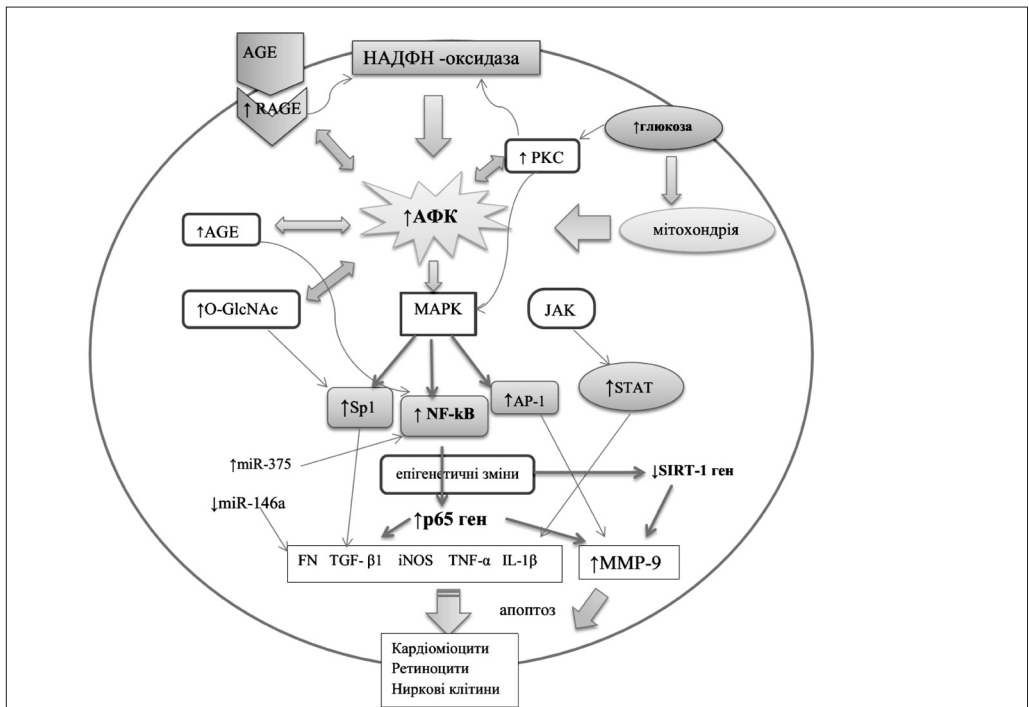


Рисунок. Загальна схема АФК-регулюючих патологічних шляхів при діабетичних ускладненнях

Примітка. Гіперглікеміє-індуковані АФК активують каскад сигнальних шляхів та транскрипційних факторів (NF-κB, Sp1, AP-1, STAT), порушуючи експресію генів та білків, змінюючи епігенетичну регуляцію дією мікроРНК (miR). АФК – активні форми кисню; AGE – кінцеві продукти посиленого глікозювання; RAGE – рецептори до AGE; PKC – протеїнкіназа C; O-GlcNAc – O-N-ацетилглюкозамін; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа; MMP-9 – матриксна металопротеїназа; iNOS – індукована NO-синтаза; FN – фібронектин; TNF-α, – фактор некрозу пухлин α; IL-1β – інтерлейкін 1β; TGF-β1 – трансформуючий ростовий фактор - β1.

матину (метилування ДНК, модифікацію гістону) та дезрегуляцію мікроРНК у цитоплазмі, зумовлюючи зміну генної експресії [13]. Наприклад, деацетилювання гістону знижує експресію інформаційного регулятора SIRT1, який впливає на тривалість життя, метаболізм, стимулює інсулінову секрецію, покращує ендотеліальну функцію та зменшує прояви ОС [12, 13]. Маркери метилування ДНК 5 локусів для генів ABCG1, PHOSPHO1, SOCS3, SREBF1, TXNIP асоціюються з розвитком ЦД II типу в майбутньому [14]. Інші епігенетичні регулятори, мікроРНК, впливають на генну експресію на посттрансляційному рівні шляхом гальмування рибосомної функції, дестабілізуючи мішень мРНК. Так, регуляція функції β-клітин здійснюється miR-375, miR-9, miR-96, miR-124a [15]. При діабетичній нефропатії змінюють свою експресію міРНК – miR-

25, miR-21, miR-192, miR-141, miR-200a. При ретинопатії – miR-146, miR-146a і miR-200b. Найінформативнішими міРНК при діабетичній кардіопатії є miR-1, miR-133, miR-499, miR-133a, miR-206, miR-208 [13, 15].

Беручи до уваги ОС, як один із ключових механізмів виникнення ЦД, широко розглядаються фармакологічні підходи, направлені саме на попередження та корекцію ОС. Активно вивчається роль антиоксидантів як в терапії ЦД I типу [16], так і в попередженні його ускладнень, зокрема, при серцево-судинних порушеннях [5, 17].

Антиоксиданти (АО) – поліфункціональні сполуки різної природи, що перешкоджають або гальмують вільнорадикальне окиснення органічних сполук молекулярним киснем, чи здатні інактивувати вільні радикали шляхом зв'язування та утворення неактивних форм.

Оскільки радикальне окиснення субстратів здійснюється через ланцюг реакцій, який включає три стадії (ініціювання, подовження та обрив ланцюга), тому АО виявляють свої ефекти декількома механізмами: через гальмування прооксидантних ферментів; утворення металічних хелатів або нейтралізацію радикалів. АО, які діють на першу та другу ланку, називають профілактичними (preventive antioxidants), вони запобігають утворенню АФК непрямою дією на стадії ініціювання. Третя група АО безпосередньо «нейтралізує» радикали, і тому їх називають ланцюг-руйнуючими (chain-breaking antioxidants), мішенню для них є стадія подовження ланцюга. Крім того, деякі АО поєднують дані ефекти, піднімаючи рівень ендogenousного захисту *in vivo*, наприклад, регулюючи позитивну експресію генетичного коду супероксиддисмутази (СОД), каталази, або глутатіон-пероксидази [6].

Відомо, що рівні АФК регулюються великою кількістю ферментів і фізіологічних АО, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон, тиреодоксин тощо. Первинну ланку ензиматичного захисту організму людини забезпечують СОД, яка перетворює супероксид аніон-радикал на  $H_2O_2$ , який каталаза розщеплює до  $H_2O$  і  $O_2$ , і глутатіонпероксидаза, що слугує відновником для пероксидів. Вторинну ланку становлять глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, які безпосередньо не реагують з радикалами, проте важливі для діяльності інших ендogenousних АО [18]. До неферментативних ендogenousних АО належать вітаміни, кофактори ферментів, пептиди, фенольні сполуки, органічні сірковмісні сполуки тощо. Окремий клас становлять синтетичні АО – лікарські засоби антиоксидантної дії.

#### Класифікація антиоксидантів

За походженням, антиоксиданти поділяються на:

##### 1. Ферментативні:

- первинні (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза);
- вторинні (глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа).

##### 2. Неферментативні:

- вітаміни (А, Е, С, В);
- кофактори ферментів (коензим Q10);
- фенольні сполуки (поліфеноли, біофлавоноїди);
- препарати амінокислот, білків, нуклеїнових кислот;
- пептиди й органічні сірковмісні сполуки (глутатіон, тиреодоксин);
- каротиноїди ( $\beta$ -каротин, лютеїн);
- субстрати вільнорадикального окиснення (ненасичені жирні кислоти);
- модулятори вільнорадикального окиснення – мікроелементи (Zn, Se, Mn).

##### 3. Синтетичні (мультифункціональні АО – лікарські засоби).

У сучасній літературі активно вивчаються різноманітні сполуки з антиоксидантною активністю природного та синтетичного походження. В експериментальних роботах доведено антиоксидантні властивості L-аргініну [19], темполу (мембрано-проникаючого активатора СОД), куркуміну [5], L-глутаміну [20], таурину [21], натрію ферулату [22], фазулилу (селективного інгібітора Rho асоційованих протеїнкіназ 1-го покоління) [23], ресвератролу [12], N-ацетилцистеїну [24], екстракту шавлії [25], екстракту гінкго [26], селену [27].

У терапії ЦД вивчаються АО, представлені, головним чином, вітамінами та кофакторами ферментів. Так, у клініці ЦД досліджуються протекторні властивості вітаміну С [28–30], Е [31],  $\alpha$ -ліпоевої кислоти [32, 35], екстракту гінкго [33], убіхінону (коензиму Q10) [34]. Також обговорюється роль ліноленової кислоти, L-карнітину,  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот, вітаміну В1 у генезі ускладнень ЦД, зокрема, при кардіальній автономній нейропатії [36].

Регулярне застосування вітаміну С сприяло нормалізації рівня ендogenousних АО –вітамінів А, С, Е у пацієнтів з метаболічним синдромом [28]. Метааналіз результатів, який включав 26 наглядових та 12 рандомізованих досліджень, показав позитивний ефект вітаміну С на рівень глікемії при ЦД II типу [29]. В іншому дослідженні на фоні інфузійного введення аскорбінової кислоти 20 пацієнтам з ЦД I типу

відмічалось зменшення проявів ОС і запалення, покращання ендотеліальної функції та потенціювання протекторної дії глюкагон-подібного пептиду-1 [30].

Мета-аналіз результатів [31], які включали дослідження 714 пацієнтів, показав, що споживання вітаміну Е нормалізує глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД II типу. Але слід зазначити, що численні рандомізовані дослідження вказують на недостатність доказових даних потенційних ефектів вітамінів-антиоксидантів на рівні глюкози, HbA1c та інсулінемію при ЦД [30, 31].

Інший АО,  $\alpha$ -ліпоєва кислота виявляється безпечною та ефективною у лікуванні пацієнтів похилого віку з ЦД II типу, ускладненим гострим ішемічним інсультом [32], покращуючи стан антиоксидантного захисту, нормалізуючи рівні глюкози та ліпідів у крові, сприяючи покращанню функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Крім того, у дослідженні [35]  $\alpha$ -ліпоєва кислота в дозі 300 мг (двічі на 1 день, протягом 4 місяців) суттєво покращувала стан субклінічної дисфункції лівого шлуночка в 15 дітей з ЦД I типу, протидіяла розвитку діабетичної кардіоміопатії, зокрема через гальмування генної експресії трансформуючого ростового фактора TGF- $\beta$ , зменшення рівнів NO, TNF- $\alpha$ , Fas-L, MMP-2, тропоніну-I [35].

У рандомізованому, подвійно-сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні допоміжна АО терапія убихіноном протягом 6 місяців сприяла достовірному покращанню дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами при діабетичній ретинопатії [34].

У клінічних та експериментальних роботах доведено протекторні властивості екстракту гінкго при ЦД. Так, у дослідженні, у якому взяли участь 56 пацієнтів з ЦД II типу, у групі, яка отримувала стандартизований сухий екстракт гінкго білоба, виявилось значне зниження рівня HbA1c та покращання якості життя пацієнтів у психологічному аспекті після 9–18 місяців АО лікування [33]. В експериментальних роботах вказується на кардіопротекторні ефекти гінкго, які пояснюються прямою антирадикальною активністю та гальмуванням індукції мітохон-

дріальної пори mPTP [26]. У дослідженні на 30 щурах, у групі з експериментальним ЦД I типу ( $n = 6$ ), введення екстракту гінкго в дозі 50 мг/кг протягом 3 тижнів протидіяло розвитку діабетичної кардіоміопатії, не поступаючись при цьому препарату-порівняння – лізіноприлу [26].

Останнім часом досліджуються АО властивості ресвератролу при серцево-судинних захворюваннях, ЦД, нейродегенеративних та онкологічних захворюваннях. Ресвератрол (3,5,4-тригідрокситрансстильбен) – поліфенольна сполука, природний фітолексин, який міститься в червоному вині. В експерименті було показано, що на фоні інтраперитонеального введення ресвератролу в дозі 10 мг/кг протягом 4 тижнів, починаючи з 5 тижня після індукції ЦД I типу, зменшувалися прояви серцевої дисфункції за рахунок підвищення генної експресії SIRT1 у діабетичних щурів та незначного зменшення запального процесу, знижуючи експресію циклооксигенази COX-1 і COX-2, NF- $\kappa$ B (p65) та MMP-9, попереджуючи розвиток хронічних діабетичних ускладнень міокарда [12].

Значну увагу приділяють дослідженню синтетичного АО, N-ацетилцистеїну (НАС). Даний лікарський засіб має АО властивості, зумовлені його здатністю стимулювати синтез відновленого глутатіону. НАС знижує активність НАДФН оксидази, зменшуючи продукцію АФК, покращуючи при цьому діабет-індуковану кардіальну дисфункцію. Так, на фоні перорального введення НАС діабетичним щурам ( $n = 8$ ) протягом 8 тижнів спостерігалось відновлення АО-захисту, зокрема рівня глутатіону, активності СОД та зниження маркерів пероксидного окиснення ліпідів. А також доведено, що підвищення активності альдегіддегідрогенази-2 під впливом даних АО покращує скорочувальну здатність лівого шлуночка [24].

Значний інтерес становить комплексний підхід до застосування АО. Так, на фоні перорального введення НАС та алопуринолу протягом 4 тижнів діабетичним щурам ( $n = 7$ ), починаючи після першого тижня з дня індукції експериментального ЦД I типу, відмі-

чали синергічну протективну дію щодо міокарда. Усього для дослідження було взято 5 груп експериментальних тварин ( $n = 35$ ). При цьому в групі діабетичних тварин зменшувалася постішемична зона інфаркту та знижувалася концентрація креатинін-кінази (СК-МВ) у плазмі під впливом АО. Також, на культурі міокардіоцитів було показано значне відновлення концентрації адипонектину, фосфорилування Akt, сигнального трансдуктора та активатора транскрипції 3 (STAT3), підвищуючи експресію кардіального рецептора AdipoR2 та активацію eNOS дією піддосліджуваного комплексу АО як на моделі *in vitro*, так і на моделі ЦД *in vivo* [37].

Комплекс антиоксидантів (НАС, аскорбінова кислота,  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, селен) в експерименті значно покращував показники кардіальної дисфункції в діабетичних щурів, зменшував апоптоз та активацію фактора NF- $\kappa$ B у культурі кардіальних клітин H9c2, знижуючи експресію АФК-генеруючих ферментів, таких як ксантиноксидаза, моноаміноксидаза-А, 5-ліпооксигеназа [11]. У даному експерименті було досліджено 3 групи експериментальних тварин ( $n = 36$ ), у групі з моделлю ЦД І типу 12 щурам протягом 12 тижнів перорально вводили комплекс АО. У ході дослідження відмічали нормалізацію ліпідного профілю, зниження рівня прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  та IL-10. Комбінована корекція зумовила покращання функції лівого шлуночка, зменшення артеріального тиску та сприяла нормалізації співвідношення Bcl-2/Bax, що є дуже важливим для попередження діабетичної кардіоміопатії [11].

У дослідженні, у якому взяли участь 180 пацієнтів (6 груп), комбіноване антиоксидантне лікування, що включало лютеїн, вітаміни С, Е, А, В<sub>2</sub>, рутин, цинк та селен, з ангіопротектором – екстрактом гінкго білоба, виявилось найефективнішою терапевтичною процедурою в пацієнтів з початковою стадією діабетичної ретинопатії. Даний комплекс значно зменшував макулярну товщину, покращував гостроту зору та світлочутливість, загалом відновлюючи

функціональні та морфологічні параметри сітківки [38].

Слід зазначити, що деякі одиничні роботи вказують на неефективність комбінованої АО терапії. Так, у рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні, у якому брали участь 44 пацієнти, комплексне АО лікування (алопуринол,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, нікотинамід) протягом 1 року не запобігало розвитку кардіальної автономної нейропатії в пацієнтів з ЦД І типу [39].

Відомо, що інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) здійснюють позитивний ефект на глюкозний метаболізм у пацієнтів з ЦД, зокрема, доведено їхню ренопротекторну дію. Так, значний нефропротекторний ефект спостерігався при синергічному застосуванні периндоприлу та катехіну в діабетичних щурів [40]. Для дослідження було взято 5 груп експериментальних тварин, при цьому виявлено значне зниження рівня мікроальбумінурії, зменшення проявів деструкції мезангіальних клітин та подоцитів порівняно з іншими групами, яким проводили монокомпонентну корекцію [40].

Комплексне застосування лозартану та L-карнітину протягом 3 місяців на тваринах з моделлю ЦД І типу показало зменшення ендотеліальної дисфункції через вплив на eNOS, що супроводжувалося покращанням судинної ендотелій-залежної релаксації на ацетилхолін, зменшенням продукції супероксиду та сироваткового малонового діальдегіду, запалення (TNF- $\alpha$ ) та оксидативного пошкодження міокарда [41].

Експериментальними та клінічними дослідженнями підтверджено протекторні властивості телмісартану як антагоністу рецепторів ангіотензину II (АГ II) за ЦД І типу через активацію рецепторів PPAR $\gamma$  та антиоксидантну дію. Телмісартан у тварин з ЦД І типу через механізми гальмування кардіального ОС, зменшення активності НАДФН-оксидази та експресії eNOS покращував структурні та функціональні показники аортальної жорсткості, ендотеліальну функцію [42].

Антиоксидантні властивості лозартану також пов'язують зі зменшенням активності НАДФН-оксидази і гіпер-

продукції супероксиду та NO, генерації пероксинітриду, гальмуванням проявів ліпопероксидації [41], попередженням окисного пошкодження ДНК [43]. Також, АО активність лозартану пояснюють гідроксиметильним фрагментом бокового ланцюга, на основі якого синтезують нові класи сполук з АО активністю, так звані АО-сартани [44].

Широко досліджуються АО властивості флавоноїдів, зокрема вивчаються похідні флавонолів при ЦД I типу [5]. Флавоноїди – група біологічно активних речовин поліфенольного характеру, які містяться у рослинній сировині у вигляді глікозидів. Найпоширенішою є група флавонолів, яка представлена, головним чином, кверцетином та його глікозидом – рутином. Механізм АО-дії біофлавоноїдів пов'язують з захватом та нейтралізацією АФК, а також впливом на роботу ферментних систем, блокуванням ксантинооксидази, НАДФН-оксидази, циклооксигенази, протеїнкінази С, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніона та підвищується активність ферментів АО захисту, зменшуються прояви ліпопероксидації [45].

В експерименті доведено кардіопротекторні властивості рутину при ЦД I типу. У даному дослідженні було взято 3 групи тварин (n = 24). У дослідних тварин, які отримували рутин у дозі 8 мг/кг, спостерігали нормалізацію ліпідного профілю, зменшення маркерів окисного пошкодження міокарда (СК-МВ, LDH, AST) та проявів ліпопероксидації, підвищення активності СОД, запобігання продукції запальних факторів (TNF- $\alpha$  та IL-6), гальмування апоптозу кардіоміоцитів (збільшення білкової експресії Bcl-2 та, відповідно,

зниження експресії Caspase-3 і Bax), тим самим попереджуючи розвиток серцево-судинних ускладнень при ЦД I типу [45].

Виходячи з наведених даних, гіперглікемія і викликана нею генерація АФК вносять значний вклад у розвиток не лише цукрового діабету, але й тяжких ускладнень, що часто є причиною інвалідизації, погіршення якості та скорочення тривалості життя хворих. Супероксид активує каскад різних патологічних шляхів, викликаючи епігенетичні зміни, включаючи модифікацію ядерного хроматину та дезрегуляцію мікроРНК у цитоплазмі, які змінюють генну експресію.

Для корекції даних порушень широко використовуються антиоксиданти різного походження. Аналіз літературних джерел показав, що в терапії ЦД та його ускладнень частіше вивчаються вітаміни-антиоксиданти та ензиматичні кофактори як у монотерапії, так і в комбінованому лікуванні. Слід зазначити, що дані клінічних випробувань, які представлені в літературі, є досить фрагментарними і стосуються, перш за все, терапії ЦД II типу. На даний час висвітлено недостатньо доказових даних щодо ефективності комплексного лікування ЦД I типу та його ускладнень. Але численні експериментальні дослідження вказують на перспективи та ефективність впровадження комплексного антиоксидантного лікування ускладнень ЦД I типу, що дозволяє посилити терапевтичний ефект.

Таким чином, доцільно здійснювати пошук нових стратегій фармакологічної корекції окисного стресу для попередження розвитку небезпечних ускладнень при ЦД I типу.

1. Цукровий діабет I типу. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах 2013 // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 7 (55). – С. 123–130.
2. Cameron J. F. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus / F. J. Cameron, D. K. Wherrett // Lancet. – 2015. – V. 385. – P. 2096–2106.
3. Журавльова Л. В. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова // Ліки України. – 2013. – № 6 (172). – С. 4–8.
4. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment / K. Trachanas, K. Sideris, C. Aggeli [et al.] // Hellenic J Cardiol. – 2014. – № 55. – P. 411–421.
5. Liu Q. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage/ Q. Liu, S. Wang, Lu Cai // J Diabetes Invest. – 2014. – № 5. – P. 623–634.
6. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems/ J.-M. Lüa, P. H. Lin, Q. Yao, C. Chen // J Cell Mol Med. – 2010. – № 14 (4). – P. 840–860.

7. *Sugamura K.* Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Disease / K. Sugamura, J. F. Keaneey // *Free Radic Biol Med.* – 2011. – № 51 (5). – P. 978–992.
8. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications / D. M. Kasote, S. S. Katyare, M. V. Hegde [et al.] // *International Journal of Biological Sciences.* – 2015. – V. 11. – № 8. – P. 982–991.
9. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy [Електронний ресурс] / T. I. Lee, Y. H. Kao, Y. C. Chen [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2013. – V. 100, № 3. – P. 330–3399. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.008>
10. Advanced glycation end products and diabetic complications [Електронний ресурс] / V. P. Singh, A. Bali, N. Singh [et al.] // *Korean J Physiol Pharmacol.* – 2014. – V. 18. – P. 1–14. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
11. *Kumar S.* Multiple antioxidants improve cardiac complications and inhibit cardiac cell death in streptozotocin-induced diabetic rats [Електронний ресурс] / S. Kumar, S. Prasad, S. L. Sitasawad // *Plos one.* – 2013. – V. 8, Issue 7. – P. 1–12. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067009>.
12. *Yar A. S.* The effects of resveratrol on cyclooxygenase-1 and -2, nuclear factor kappa beta, matrix metalloproteinase-9, and sirtuin 1 mRNA expression in hearts of streptozotocin-induced diabetic rats / A. S. Yar, S. Menevse, E. Alp // *Genetics and Molecular Research.* – 2011. – № 10 (4). – P. 2962–2975.
13. *Togliatto G.* Skewed epigenetics: an alternative therapeutic option for diabetes complications [Електронний ресурс] / G. Togliatto, P. Dentelli, M. Felice Brizzi // *Journal of Diabetes Research.* – 2015. – V. 2015. – P. 7. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/373708>.
14. 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 / J. C. Chambers, M. Loh, B. Lehne [et al.] // *Lancet.* – 2015. – V. 3, № 2. – P. 526–534.
15. *Shantikumar S.* Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications / S. Shantikumar, A. Caporali, C. Emanuelli // *Cardiovascular Research.* – 2012. – № 93. – P. 583–593.
16. Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development / L. I. Kolesnikova, M. A. Darenskaya, N. V. Semenova [et al.] // *Medicina.* – 2015. – № 51. – P. 107–111.
17. *Zatalia St. R.* The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus / St. R. Zatalia, H. Sanusi // *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* – 2013. – V. 45. – № 2. – P. 141–147.
18. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон [та ін.] // *Вісн. НАН України.* – 2014. – № 10. – С. 17–29.
19. *Хара М. Р.* Вплив L-аргініну на вегетативну регуляцію серця щурів різної статі зі стрептозотциновим цукровим діабетом / М. Р. Хара, Н. А. Головач // *Ліки України.* – 2013. – № 2 (15). – С. 19–21.
20. L-glutamine supplementation prevents the development of experimental diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats [Електронний ресурс] / S. L. Badole, G. B. Jangam, S. M. Chaudhari [et al.] // *Plos one.* – 2014. – V. 9, Issue 3. – P. 1–7. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092697>.
21. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats / Guo-guang Wang, Wei Li, Xiao-hua Lu [et al.] // *Croat Med J.* – 2013. – № 54. – P. 171–179.
22. Cardioprotective effect of sodium ferulate in diabetic rats / X. Xu, H. Xiao, J. Zhao [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2012. – № 9 (4). – P. 291–300.
23. The protective effect of fasudil on the structure and function of cardiac mitochondria from rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin with a high-fat diet is mediated by the attenuation of oxidative stress [Електронний ресурс] / R. Guo, B. Liu, S. Zhou [et al.] // *Bio Med Research International.* – 2013. – V. 2013. – P. 1–9. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/430791>.
24. Inhibition of aldehyde dehydrogenase 2 by oxidative stress is associated with cardiac dysfunction in diabetic rats / J. Wang, H. Wang, P. Hao [et al.] // *Mol. Med.* – 2011. – № 17 (34). – P. 172–179.
25. Myocardial protection by salvia miltiorrhiza injection in streptozotocin induced diabetic rats through attenuation of expression of thrombospondin-1 and transforming growth factor-β1 / J. Yu, J. Fei, J. Azad [et al.] // *The Journal of International Medical Research.* – 2012. – № 40. – P. 1016–1024.
26. *Saini A. S.* Protective effect and mechanism of Ginkgo biloba extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats / A. S. Saini, R. Taliyan, P. L. Sharma // *Pharmacogn Mag.* – 2014. – V. 10, № 38. – P. 172–178.
27. *Okatan E. N.* Cardioprotective effect of selenium via modulation of cardiac ryanodine receptor calcium release channels in diabetic rat cardiomyocytes through thioredoxin system / E. N. Okatan, E. Tuncay, B. Turan // *J Nutr Biochem.* – 2013. – V. 24, № 1. – P. 2110–2118.
28. Physical activity in patients with symptoms of metabolic syndrome reduces the concentration of plasma antioxidant vitamins - protective effect of vitamin C [Електронний ресурс] / M. Godala, I. Materek-Kuśmierkiewicz, D. Moczulski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2015. – № 38 (227). – P. 258–262. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039019>.

29. Influence of ascorbic acid supplementation on type 2 diabetes mellitus in observational and randomized controlled trials; a systematic review with meta-analysis [Електронний ресурс] / O. Tabatabaei-Malazy, S. Nikfar, B. Larijani [et al.] // J Pharm Pharm Sci. – 2014. – № 17 (4). – P. 554–582. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579434>.
30. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes / A. Ceriello, A. Novials, E. Ortega [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – № 36 (12). – P. 4104–4108.
31. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials [Електронний ресурс] / Xu R, Zhang S, Tao A [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9 (4). – e95008. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740143>.
32. Zhao L.  $\alpha$ -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction [Електронний ресурс] / L. Zhao, F. X. Hu // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2014. – № 18 (23). – P. 3715–9. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535146>.
33. The effect of Ginkgo biloba and Camellia sinensis extracts on psychological state and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [Електронний ресурс] / L. Lasaita, A. Spadiene, N. Savickiene [et al.] // Nat Prod Commun. – 2014. – № 9 (9). – P. 1345–50. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918808>.
34. The effect of ubiquinone and combined antioxidant therapy on oxidative stress markers in non-proliferative diabetic retinopathy: A phase IIa, randomized, double-blind, and placebo-controlled study [Електронний ресурс] / A. D. Rodríguez-Carrizalez, J. A. Castellanos-González, E. C. Martínez-Romero [et al.] // Redox Rep. – 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321469>.
35. Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes [Електронний ресурс] / S. K. Hegazy, O. A. Tolba, T. M. Mostafa [et al.] // Rev Diabet Stud. – 2013. – № 10 (1). – P. 58–67. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172699>.
36. Serhiyenko V. A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? [Електронний ресурс] / V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko // World J. Diabetes. – 2015. – № 6 (2). – P. 245–258. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789106>.
37. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adiponectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats [Електронний ресурс] / T. Wang, S. Qiao, S. Lei [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – № 6 (8). – P. 1–11. – Режим доступу: <http://doi:10.1371/journal.pone.0023967>
38. Results of the use of antioxidant and angioprotective agents in type 2 diabetes patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration [Електронний ресурс] / L. K. Moshetova, I. V. Vorob'eva, I. B. Alekseev [et al.] // Vestn Oftalmol. – 2015. – № 131 (3). – P. 34–40, 42–4. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26310005>.
39. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial [Електронний ресурс] / R. Pop-Busui, M. J. Stevens, D. M. Raffel [et al.] // Diabetologia. – 2013. – № 56 (8). – P. 1835–44. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740194>.
40. The comparative effects of perindopril and catechin on mesangial matrix and podocytes in the streptozotocin induced diabetic rats / S. P. Ertürküner, M. Başar, M. Tunçdemir [et al.] // Pharmacol Rep. – 2014. – V. 66, № 2. – P. 279–287.
41. Combination therapy with losartan and L-carnitine protects against endothelial dysfunction of streptozotocin-induced diabetic rats / M. Sleem, A. Taye, M. A. E-Moselhy [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2014. – V. 744. – P. 10–17.
42. Chaudagar K. K. Effect of telmisartan on VEGF-induced and VEGF-independent angiogenic responsiveness of coronary endothelial cells in normal and streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats / K. K. Chaudagar, A. A. Mehta // Clin Exp Hypertens. – 2014. – V. 36, № 8. – P. 557–566.
43. Losartan reduces oxidative damage to renal DNA and conserves plasma antioxidant capacity in diabetic rats [Електронний ресурс] / M. Lodovici, E. Bigagli, F. Tarantini [et al.] // Exp Biol Med (Maywood). – 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710927>.
44. Losartan-antioxidant hybrids: novel molecules for the prevention of hypertension-induced cardiovascular damage / G. García, P. M. Rodríguez, R. Alajarin [et al.] // J Med Chem. – 2009. – V. 52, № 22. – P. 7220–7227.
45. Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes / Y.-B. Wang, Z.-M. Ge, W.-Q. Kang [et al.] // Experimental And Therapeutic Medicine. – 2015. – № 9. – P. 451–455.

### **I. М. Ситник, М. В. Хайтович**

#### **Застосування антиоксидантів за цукрового діабету I типу**

Цукровий діабет (ЦД) I типу – одне з найпоширеніших ендокринних захворювань. У сучасних умовах ЦД I типу вражає дітей, починаючи з раннього віку. Гостроту проблеми визначає також швидкий розвиток ускладнень, які спричинюють інвалідизацію, погіршують якість та скорочують тривалість життя пацієнтів.



---

Відомо, що гіперглікемія і викликана нею генерація активних форм кисню (АФК вносять значний вклад у розвиток не лише ЦД I типу, але й його ускладнень. Оксидативний стрес активує каскад різних сигнальних шляхів, включаючи поліольний; збільшує утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання тощо. При цьому активується транскрипційний фактор NF-κB, індукуються або інгібуються відповідні мікроРНК, що зумовлює порушення генної експресії та епігенетичної регуляції, запуск програми апоптозу.

Активно вивчаються фармакологічні властивості різноманітних антиоксидантних сполук природного та синтетичного походження (біофлавоноїдів, ресвератролу, N-ацетилцистеїну, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи тощо) як в комплексному лікуванні ЦД I типу, так і для попередження його ускладнень (зокрема, діабетичної кардіоміопатії). Вказується на перспективи комплексного антиоксидантного лікування кардіальної дисфункції. При цьому відмічено зниження активації NF-κB та зменшення апоптозу кардіомиоцитів.

Отже, доцільно розробляти нові стратегії фармакологічної корекції оксидативного стресу для попередження розвитку ускладнень при ЦД I типу.

*Ключові слова: цукровий діабет I типу, ускладнення, оксидативний стрес, антиоксиданти*

**И. Н. Сытник, Н. В. Хайтович**

### **Применение антиоксидантов при сахарном диабете I типа**

Сахарный диабет (СД) I типа – одно из самых распространенных эндокринологических заболеваний. В современных условиях СД I типа оказывает пагубное влияние на детей, начиная с раннего возраста. Остроту проблемы определяет также стремительное развитие осложнений, которые вызывают инвалидизацию, ухудшают качество и сокращают продолжительность жизни больных.

Известно, что гипергликемия и вызванная ею генерация активных форм кислорода (АФК), вносят значительный вклад в развитие не только СД I типа, но и его осложнений. Окислительный стресс активировать каскад различных сигнальных путей, включая полиольный, увеличивает образование конечных продуктов усиленного гликозилирования (AGE) и т. д. При этом активируется транскрипционный фактор NF-κB, индуцируются или ингибируются соответствующие микроРНК, что обуславливает нарушение генной экспрессии и эпигенетической регуляции, запуск программы апоптоза.

Активно изучаются фармакологические свойства различных антиоксидантных соединений природного и синтетического происхождения (биофлавоноиды, ресвератрол, N-ацетилцистеин, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и т.д.) как в комплексном лечении СД I типа, так и в предупреждении его осложнений (в частности, диабетической кардиомиопатии). Указывается на перспективы комплексного антиоксидантного лечения кардиальной дисфункции. При этом отмечено снижение активации NF-κB и уменьшение апоптоза кардиомиоцитов.

Таким образом, целесообразно разрабатывать новые стратегии фармакологической коррекции окислительного стресса для предупреждения развития осложнений при СД I типа.

*Ключевые слова: сахарный диабет I типа, осложнения, окислительный стресс, антиоксиданты*

**I. Sytnik, M. Khaitovych**

### **The use of antioxidants in type I diabetes mellitus**

Type I diabetes mellitus (DM) is one of the widespread endocrinological diseases; in modern conditions type I DM affects children in early years. The acuteness of this problem also determines with dramatic development of complications, causing disablement, impairment the quality and reducing life expectancy of patients.

It is commonly known that hyperglycemia induced reactive oxygen species (ROS) generation make a significant contribution to type I DM progression as well as its complications. Oxidative stress activates a wide scope of signaling pathways, including polyol flux, increases formation of advanced glycation end products (AGE) etc. Moreover, transcription factor NF-κB is activated, upregulated or downregulated appropriate microRNAs, causing alteration of gene expression and epigenetic regulation, initiating apoptosis program.

Lately, the pharmacological properties of variable antioxidant compounds of nature and synthetic origin (including bioflavonoids, resveratrol, N-acetylcysteine, inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system etc.) for complex treatment of type 1 DM and its complications (especially diabetic cardiomyopathy) has been actively discussed. The perspectives of complex antioxidant treatment of cardiac dysfunction have been also pointed out. It has been also indicated downregulation of activated NF-κB and decreased cardiomyocytes apoptosis.

So, the search of new strategies for pharmacological correction of oxidative stress should be put into action for prevention the development of diabetic complications.

*Key words: type I diabetes mellitus, complications, oxidative stress, antioxidants*

---

*Надійшла: 7 серпня 2015 р.*

**Контактна особа:** Ситник Інна Миколаївна, аспірант, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, вул. Шовковична, 39/1, м. Київ, 01601. Тел.: + 38 0 66 215 29 66. Електронна пошта: innasytnik10@gmail.com