

СУЧАСНІ НАПРЯМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Хайтович М.В., Івченко М.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com

Рецензенти: проф. Кондратюк В.Є, проф. Курченко А.І.

Резюме. Цукровий діабет 1 типу – одне з найпоширеніших ендокринологічних захворювань в світі, що має стійку динаміку до зростання. Цукровий діабет характеризується розвитком тяжких інвалідизуючих ускладнень, серед яких діабетичне ураження нирок (діабетична нефропатія) являється одним з найнебезпечніших.

Патогенез діабетичної нефропатії комплексний і включає наступні компоненти: спадкові, метаболічні (гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія), гемодинамічні (внутрішньоклубочкова гіпертензія, артеріальна гіпертензія), гормональні (гіперінсулінемія, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), імунні (дисбаланс продукції про- та протизапальних цитокінів, факторів росту, тощо) порушення.

У багатьох тканинах гіперглікемія призводить до генерування вільних радикалів. При відсутності адекватної компенсаторної відповіді з боку ендогенної антиоксидантної системи в організмі виникає оксидативний дисбаланс, що призводить до активації стрес-чутливих сигнальних шляхів, пов’язаних з транскрипційним фактором NF-кВ, мітоген-активованою протеїнкіназою С. Результатом цього є синтез генніх продуктів, що викликають клітинні пошкодження, запалення і апоптоз, та в кінцевому результаті призводять до розвитку пізніх діабетичних ускладнень.

Активно досліджуються нефропротекторні властивості різноманітних антиоксидантних сполук природного та синтетичного походження (біофлавоноїдів, вітаміну D3, ібуuprofenу, N-ацетилцистеїну, тощо) як в комплексному лікуванні цукрового діабету 1 типу, так і для попередження його ускладнень (зокрема, діабетичної нефропатії).

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія, оксидативний стрес, фармакологічна нефропротекція.

Цукровий діабет (ЦД) належить до найбільш поширених ендокринологічних захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7 % від загальної популяції. ЦД 1 типу (ЦД1) відмічається у 10-15 % усіх хворих на діабет, але хворіють на ЦД 1 переважно пацієнти молодого віку, число яких досягає приблизно 20 млн. [7]. Захворювання характеризується розвитком тяжких інвалідизуючих ускладнень.

Діабетична хвороба нирок (ДХН), термін якої використовують з 2007 року, може бути представлена: діабетичною нефропатією (glomerulosklerozom *Kimmelstiel-Wilson*); ішемічною нефропатією (атеросклеротичним ураженням ниркової артерії); інфекціями сечової системи (папілярний некроз); гломерулонефритом; функціональною гострою нирковою недостатністю; парезом детрузору та обструкцією [3, 14].

Термін “діабетична нефропатія” (ДН) означає специфічне захворювання нирок на фоні ЦД, яке характеризується розвитком вузликового або дифузного гломерулосклерозу, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності [49].

У США і Японії ДН посідає перше місце за поширеністю серед усіх захворювань нирок (35-40 %). У країнах Європи “епідемія” ДН утримується на рівні 20-25 % [1].

Частота розвитку ДН при ЦД1 – 25-40 %, тобто є достатньо високою. В Україні при тривалості ЦД1 менше 10 років ДН виявляється у 5-6 % хворих, до

20 років – у 20-25 %, до 30 років – у 35-40 % та більше 40 років – у 45 %. Найчастіше ДН реєструється у хворих із тривалістю діабету 15-20 років [3].

Найбільш частими клінічними проявами ДН є мікроальбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіпертензія. Діагностичні критерії ДН: артеріальний тиск $\geq 130/80$ мм рт.ст.; альбумінурія/протеїнурія ≥ 30 мг/л; анемія ($Hb < 120$ г/л); гіперкреатинінемія (≥ 107 ммоль/л у жінок, та ≥ 115 ммоль/л у чоловіків) [14, 49].

Вивчається вплив спадкових факторів ризику розвитку ДН. Так, у азіатській популяції у хворих із ЦД1 та ДН частіше виявляється I/D поліморфізм гену ACE [48].

Основним індукуючим фактором розвитку судинної патології у хворих на ЦД є гіперглікемічний стан [3, 4, 14]. Гіперглікемія спричинює токсичну дію, внутрішньоклітинно активуючи низку ферментативних реакцій, апоптоз, запалення, оксидативний стрес (ОС). Дані зміни ініціюють метаболічні, гемодинамічні порушення, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), викликають дисбаланс продукції про- та протизапальних цитокінів, факторів росту, що призводить до ушкодження органів-мішеней при ЦД [4, 9, 14, 26].

Пошкоджуюча дія підвищеної концентрації глюкози на стінку судин може реалізуватися такими метаболічними шляхами:

1) посиленням поліолового шляху;

- 2) надмірним утворенням внутрішньоклітинних продуктів кінцевого глікозилювання;
- 3) підвищеннем експресії рецепторів до них та активуючих лігандів;
- 4) активацією ізоформпротеїніази С;
- 5) посиленою індукцією гексозамінного шляху [26, 11, 33].

Універсальним пусковим фактором усіх вищевказаних механізмів є надмірне утворення активних форм кисню (АФК) в мітохондріях внаслідок гіперглікемії та підвищеного окиснення жирних кислот [17]. Так, у дітей із вперше виявленим ЦДІ спостерігається високий коефіцієнт окиснення ліпідів, що стадійно зростає при сформованій ДН, а також збільшується показник спорідненості гемоглобіну (Hb) із киснем, що створює патогенетичний фон для розвитку каскаду окисних реакцій [4].

Глибоко роль ОС у розвитку ДН представлено у ряді оглядів літератури [9, 11, 17, 26, 33]. Встановлено, що збільшення продукції супероксиданіонів (O_2^-), гідроксильних радикалів ($HO\cdot$), пероксиду водню (H_2O_2), оксиду нітрогену (NO) та утворення надтоксичного для клітин пероксинітрату ($ONOO^-$), приводить до деструкції ліпідної основи клітинних мембрани, пошкодження клітин паренхіми [26, 33] з втратою функціональної повноцінності нирок [6].

Важливе значення для генерації АФК має активація РААС через продукцію ангіотензину II (АТІІ) [26].

ОС при ЦДІ пов'язаний із дисбалансом про-, антизапальних цитокінів – трансформувальним фактором росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), інтерфероном γ (INF- λ), інтерлейкіном-1 α (IL-1 α), інтерлейкінами-1b (IL-1b), IL-4, IL-6, IL-12, фактором некрозу пухлин (TNF)- α [18]. Основним джерелом цих цитокінів та інших запальних медіаторів імунної системи є активовані Т- і В-лімфоцити, дендритні клітини (ДК), природні кілери (NK) клітини і макрофаги. Усі ці порушення провокують запалення, що супроводжується зростанням внутрішньоклітинної гіпоксії [39].

Маркером ОС виступає підвищений рівень 8-гідрокси-2'-деоксигуанозину (8-OHdG), який є продуктом окиснення пуринових основ ДНК при ДН [33].

Останнім часом широко досліджуються стрес-активовані сигнальні шляхи, що включають транскрипційні фактор NF-кВ, який являється ключовим регулятором антиоксидантних ферментів, що здатні ініціювати транскрипцію багатьох генів, задіяних в апоптозі. Серед ініціаторів специфічних діабетичних ускладнень, синтезованих під впливом NF-кВ, важливе місце займає судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що також призводить до розвитку ДН [32, 38]. Конець форми

Показано, що антиоксиданти (АО), зокрема тіол-вмісні (глутатіон, N-ацетил-L-цистеїн) та їх синергісти (вітамін С, α -ліпоєва кислота), здатні забезпечити захист від викликаного гіперглікемією підвищення продукції VEGF [16].

При ЦД відбувається одночасно виснаження антиоксидантних можливостей організму. Внаслідок порушення концентрації іонів деяких металів і глікозилювання змінюється активність супероксиддисмутази.

АО ефект глутатіону здійснюється SH-групами, що в присутності АФК піддається зворотній S-тіоляції. Основна функція глутатіону – інактивувати АФК в реакціях відновлення, і при їх порушеннях розвивається пошкоджуючий клітину ОС. Процеси відновлення/окислення глутатіону є ферментативними, причому на них впливають АФК, токсичні речовини, дефіцит селену (необхідний для функціонування ферменту глутатіонпероксидази). При гіперглікемії спостерігається зниження рівня відновленого глутатіону (через активацію ферментів поліольного шляху окиснення глюкози) та його активності [2, 6, 41].

Розглядаючи ОС як основний механізм у розвитку ДН, розробляються підходи, направлені на корекцію порушення даної ланки, із застосуванням антиоксидантів природного та синтетичного походження [9, 29].

Широко досліджуються можливості природних АО (куркуміну, кверцетину, фукоїдану) при експериментальній ДН [15, 19, 44].

У дослідженні на 21 щурах з ДН курсове введення протягом 4 тижнів екстракту кінського каштану виявило благотворний вплив на функціональний стан нирок і мікроскопічні покращення при ДН без зниження рівня глюкози в крові [15].

Розглянуто можливі позитивні ефекти фукоїдану при стрептозотоцин-індукованому діабеті у щурів лінії *Wistar*. У групі тварин, що отримували препарат, рівні глюкози в крові, азоту сечовини, кліренсу креатиніну і екскреції креатиніну з сечею значно знизились, а рівні мікроальбуміну, інсуліну в сироватці і вміст $\beta 2$ -MG підвищилися. Крім того, спостерігалося поліпшення ниркової морфометрії. Таким чином, фукоїдан поліпшує метаболічні порушення у щурах з ДН і зменшує прогресування діабетичних ниркових ускладнень [44].

Оцінено нефропротекторні, антиоксидантні і антиапоптозні ефекти флавоноїду кверцетину на моделі ДН у мишей. Встановлено, що застосування кверцетину привело до зниження поліурії і глікемії, усунуло гіпертригліцидемію і мало значний вплив на функцію нирок, у тому числі викликало зниження протеїнурії і високого рівня сечової кислоти, сечовини та креатиніну в плазмі, які супроводжувалися позитивним впливом на структуру нирок, включаючи гломерулосклеротичні ураження. Проточна цитометрія показала зниження ОС і апоптозу у мишей з ДН. Ці дані показують, що кверцетин ефективно послаблює стрептозотоцин-індуковану цитотоксичність в тканинах нирок [19].

Проведено дослідження, в якому вивчали ефект екстракту листя суниці на розвиток ДН у щурах. Щурам зі стрептозотоциновим ЦД перорально вводили три дози (50, 100 і 200 мг/кг) екстракту листя суниці

протягом 30 днів. Встановлено, що введення екстракту листя суніці суттєво знижує рівень глюкози в крові, азоту сечовини, креатиніну плазми крові, молекул пошкодження нирок (Kim)-1, ниркового малонового діальдегіду (МДА), TNF- α , IL-6 і активності каспази-3 в діабетичних щурів. В той же час, рівень інсуліну в плазмі крові, альбуміну, сечової кислоти, ниркової каталази, супероксиддисмутази і росту ендотелію судин А (VEGF-А) були значно підвищені у діабетичних щурів, які отримували екстракт листя суніці. Результати проведеного дослідження вказують на роль екстракту листя суніці в якості антидіабетичного, антиоксидантного, протизапального і антиапоптозного препарату при ДН у щурів [24].

Кора евкомії (*Du-Zhong*) – трава, яка використовується для лікування ДН в китайській традиційній медицині. Встановлено, що пероральне введення *Du-Zhong* (1 г/кг/день) щурам зі стрептозотоциновим ЦД протягом 20 днів знижувало рівень в плазмі крові азоту сечовини і креатиніну, TGF- β і фактору росту тканин, процесів фосфорилювання Smad2/3, а також зменшувало прояви ниркового фіброзу, тоді як рівень глюкози в плазмі крові не змінювався [34].

Застосування *Xiaokeping*-суміші (ХКР), традиційної китайської трав'яної композиції, в експериментальному дослідженні у щурів зі стрептозотоцин-індукованою ДН, показало, що при цьому знижується рівень глюкози, креатиніну в сироватці крові, азоту сечовини крові, білка в сечі і три酰ілгієрину протягом 24 год. Гальмування розвитку ДН в щурів, що отримували *Xiaokeping*-суміш, автори пов'язували з пригніченням TGF-1/Smad7 сигналізації [47].

Проведено дослідження, метою якого було вивчити вплив сапоніну з *Dioscoreae hypoglaucae* при ДН і визначити потенційний основний механізм. Щури зі стрептозотоцин-індукованим ЦД отримували діоскорею в дозах 40, 80 і 160 мг/кг/добу протягом 12 тижнів. Результати показали, що сапоніни діоскореї суттєво знижували рівень глюкози в крові натще, глікозильованого гемоглобіну, білка в сечі, креатиніну сироватки і азоту сечовини в крові у діабетичних щурів. Результати гістологічного дослідження показали зменшення патологічних тубулярних клітин. Крім того, відмічено зменшення рівня ОС і кінцевих продуктів глікурування, TGF-1 β , фактор росту сполучної тканини, і TNF- α [20].

В експериментальних роботах також широко досліджуються антиоксидантні властивості молсидоміну [31], ірбесартану [43], мангіферину [36] при ДН.

Перспективним напрямком у нефропротекції є застосування мезенхімальних стовбурових клітин [22].

Останнім часом активно досліджується стан системи вітаміну D3 при ЦД1 [13, 35, 39, 42]. Дефіцит вітаміну D3 пов'язують з високим ризиком мікросудинних і макросудинних ускладнень ЦД1 [13].

Відомо, що 1,25-(ОН) 2D3 є потужним регулятором прозапальних процесів. Вітамін D3 і його анало-

ги також пригнічують секрецію IL-2 – ключового цитокіна *in vitro* [35, 39].

In vitro показано, що гіперглікемія та протеїнурія, які шкідливо впливають на клітини нирок при ДН, можуть спричиняти апоптоз тубулярних клітин, пов'язаний із активацією Fas-FADD-каспаз-8 шляху [39]. Встановлено, що захисний антиапоптозний ефект 1,25-(ОН) 2D3 при апоптозі клітин нирок пов'язаний з регулювальним впливом на Smad, FADD, Bax Bcl-2. 1,25-(ОН) 2D3 може гальмувати TGF- β -1-сигнальний шлях і активність каспази-3, інгібуючи рівні апоптозу, зв'язані з білками (Fas, FADD і Bax), збільшуючи експресію антиапоптозного білка Bcl-2 в клітинах нирок [23].

В експерименті доведено ренопротекторний вплив вітаміну D3 на нирковий фіброз у щурів із моделлю ДН [42].

Оскільки доведено протективну роль PPAR α в нирках, вивчається вплив на дану терапевтичу мішень. Встановлено, що простациклін може діяти як індуктор і сприяти переміщенню PPAR β в ядро, де він блокуює прозапальний NF-кВ [5].

Результати клінічного дослідження FIELD (*Fenofibrate Intervention for Event Lowering in Diabetes*) показали позитивний ефект фібрратів щодо розвитку ДН та інших мікросудинних ускладнень [40]. У щурів з генетичним ЦД 2 типу терапія фенофібратором знижує екскрецію альбуміну і покращує мезангіальну експансію. Клофібрат пригнічує ОС-індуковану експресію прозапальних агентів в гломерулярних мезангіальних клітинах, що запобігає проліферації гломерулярного матриксу [37].

Як нові терапевтичні мішенні у фармакотерапії ДН активно розглядаються декілька патологічних шляхів, включаючи AGEs, PKC каскад, JAK/STAT сигналізація, MAPK, mTOR, та SMAD, що також вказує на ОС-індуковану активацію запальних і апоптотичних шляхів, як основну в патогенезі ДН. У зв'язку з цим, для терапії ДН FDA погоджено застосування таких АО як α -ліпоєвої кислоти, вітаміну Е та вітаміну С щодо поліольного шляху, інгібіторів AGEs – кремезину та бенфотіаміну, а також інших фармакологічних агентів, включаючи рубоксистаурин, телмісартан, рапаміцин, фенофібрарат, аліскірен і манідіпін [12].

Крім того, активно досліджується роль рецепторів активаторів пероксисом (PPAR) у ренопротекції, зокрема при ЦД [5, 9, 10]. Доведено захисний вплив на нирки агоністів PPAR γ розіглітазону та піоглітазону [5], фенофібратору як агоністу PPAR α при стрептозотоциновому ЦД1 [10].

Ібупрофен – широко відомий нестероїдний прозапальний лікарський засіб, також є частковим агоністом рецепторів активаторів проліферації пероксисом γ (PPAR γ). В експериментальному дослідженні вивчали вплив ібупрофену на розвиток ДН у щурів з ЦД1, а також потенційні механізми, пов'язані з активацією PPAR γ . В результаті дослідження

встановлено, що хронічне введення тваринам ібупрофену привело до зниження виділення з сечею білка, сечовини, зменшення потовщення клубочкової базальної мембрани і фіброзу нирок, які супроводжувалися збільшенням експресії білка PPAR γ , рівня відновленого глутатіону (GSH) та активності супероксиддисмутази, зменшенням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), а також зниженням рівня IL 1 β в кірковій речовині нирок щурів з ДН. Таким чином, ібупрофен являється потенційним лікарським засобом для запобігання розвитку ДН, викликаної ЦД1 завдяки наявності протизапальної та антиоксидантної дії, що реалізується через активацію PPAR γ [28].

Зазначається, що інші протизапальні речовини, такі як аспірин та інгібітори ЦОГ-2, також мають позитивний вплив у терапії ДН, знижуючи альбуміну-рію та покращуючи показник гемодинаміки у пацієнтів із ЦД, а комбінація аспірину із антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА) мала кращі показники, ніж аспірину окремо, зменшуючи прогресування ДН [9].

Встановлено захисні ефекти інгібітора НАДФ-Н оксидази апоциніну та N-ацетилцистеїну (NAC) при стрептозотоцин-індукованому ЦД у щурів з ДН. Апоцинін та NAC суттєво зменшували порушення функції клубочків, концентрацію Na $^+$, K $^+$, рівні альфа-глутатіон S-трансферази в сечі і нейтрофільного желатиназа-асоційованого рівня ліпокаліну в плазмі крові [8].

До препаратів з вираженою антиоксидантною дією належить NAC. NAC володіє прямою та непрямою антиоксидантною активністю. Пряма антиоксидантна активність обумовлена здатністю вільних тілових груп NAC взаємодіяти з АФК (кінцевим продуктом реакції є дисульфід NAC). Непряма антиоксидантна активність NAC пов'язана з тим, що він грає роль по-передника глутатіону (трипептиду, що складається з глютамінової кислоти, цистеїну і гліцину) [30].

Досліджували вплив NAC на хронічну кадмій-індуковану нефротоксичність. Хронічна кадмій-індукована нефротоксичність характеризується незворотними порушеннями в нирках на пізніх стадіях, і на даний час не існує методів її усулення. Дослідження проводили на щурах-самках лінії *Sprague-Dawley*, які отримували 5 разів на тиждень протягом 26 тижнів ін'єкцію кадмію хлориду в дозі 5 мкмоль на 1 кг маси тіла. Явища нефротоксичності (поява білка і підвищення вмісту лактатдегідрогенази в сечі) відмічали на 10-му тижні. Введення NAC, починаючи з 13-го тижня, попереджало подальший розвиток нефротоксичності. Продовження введення NAC після 26-го тижня (тобто після припинення введення кадмію) сприяло швидкому згасанню симптомів навіть при вираженні нефротоксичності. Зроблено висновок, що NAC проявляє свою захисну дію за рахунок зниження перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і поліпшення антиоксидантного стану внаслідок його антиоксидантних властивостей [45].

В експерименті на щурах лінії *Sprague-Dawley* встановлено, що NAC суттєво знижує нефротоксичність циклоспорину, пов'язану із погіршенням кровопостачання нирок і накопиченням у нирковій тканині АФК. Протягом 3 тижнів тварини однієї групи отримували циклоспорин у дозі 20 мг/кг, іншої групи – циклоспорин в поєднанні з NAC. Ефект оцінювали за зміною рівня сечовини і креатиніну в плазмі крові, а також за даними гістологічного дослідження біоптатів нирок. Відмічено, що застосування NAC досить успішно захищало ниркову тканину від окисних пошкоджень циклоспорину [31].

Серед клінічних випробувань NAC, зареєстрованих в реєстрі ВООЗ [46], майже третина присвячена застосуванню препарату для профілактики контраст-індукованої нефропатії (КІН), в основному при різних кардіохірургічних втручаннях і маніпуляціях на периферичних артеріях, що проводяться в т.ч. і на тлі ниркової недостатності. Препарат застосовують також при лікуванні власне ниркової недостатності (10 % досліджень), причому як на додіалізній стадії, так і при діалізі [2].

Так, систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 3466 пацієнтів показав, що застосування NAC суттєво знижує КІН у хворих з раніше існуючою нирковою недостатністю або ЦД. Однак, в дев'яти РКД, які порівнювали застосування NAC в порівнянні з контролем у пацієнтів з ЦД, не виявлено впливу на запобігання КІН [25].

При ДН NAC досліджувався ще мало. Так, у експериментальному дослідженні вивчено терапевтичні ефекти застосування олеїнової кислоти та NAC при ДН у щурів. Препарати вводили тваринам перорально через зонд в дозі 100 мг/кг на добу олеїнової кислоти (OK) чи 300 мг/кг на добу NAC протягом 20 тижнів. Введення OK або NAC призвело до збільшення секреції інсуліну в крові і рівня супероксиддисмутази, а також зниження рівня тригліциридів і альбуміну/креатиніну в сечі. В уражених нирках після введення препаратів структура нирок відновилася за рахунок збільшення в нефронах і ендотелії селективних молекул адгезії та зменшення трансформуючого фактору росту $\beta/p\text{-smad}2/3$ і стресу ендоплазматичного ретикулума (ЕПР). АФК та стрес ЕПР були збільшенні при гіперглікемії, та досягли нормального рівня після введення OK (5,0 μM) або NAC (2,5 mM). Таким чином, результати даного дослідження дозволяють припустити, що OK та NAC мають терапевтичний ефект для лікування ДН через антиоксидантний ефект і зниження стресу ЕПР [27].

Отже в патогенезі ДН при ЦД1 мають значення генетичні, метаболічні, гемодинамічні, гормональні, імунні порушення. Але ключову роль в пошкодженні ниркових каналець і епітеліальних клітин нирок відіграє ОС. При відсутності адекватної компенсаторної відповіді з боку ендогенної антиоксидантної

системи організму виникає оксидативний дисбаланс, що зумовлює клітинні пошкодження, запалення і апоптоз, та в кінцевому результаті призводять до розвитку діабетичних ускладнень.

Вже доведено нефропротекторний ефект від застосування при експериментальному ЦД1 ряду природних та синтетичних АО. Однак дані експериментальних досліджень являються обмеженими та фрагментарними. Тому доцільно спланувати експериментальне дослідження з вивчення ефективності комплексного антиоксидантного лікування ускладнень ЦД1, зокрема ДН, що дало б змогу підтвердити необхідність застосування АО препаратів як невід'ємної складової терапії та профілактики ураження нирок при ЦД.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабенко А.Ю. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? / А.Ю. Бабенко, В.К. Байрашева // Медицинский советник. – 2015. – № 7. – С. 32-43.
2. Деньгин В.В. Перспективные направления клинического применения N-ацетилцистеина // Фарматека. – 2008. – № 4. – С. 48-52.
3. Иванов Д.Д. Диабетическая нефропатия: диагностика и лечение в свете рекомендаций ADA 2011 // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (15). – С. 27.
4. Майданник В.Г. Стан метаболічно-гіпоксичних порушень при діабетичній нефропатії у дітей / В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2015. – № 4. – С. 47-55.
5. Расин М.С. Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии почек / М.С. Расин, О.А. Борзых, И.А. Мормоль // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 44-48.
6. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С. 42-48.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстременої, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29 грудня 2014 № 1021.
8. Ahmad A. Protective effect of apocynin, a NADPH-oxidase inhibitor, against contrast-induced nephropathy in the diabetic rats: a comparison with N-acetylcysteine / A. Ahmad, S. Mondello, R. Di Paola [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2012. – Vol. 674, No. 2-3. – P. 397-406. Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094062
9. Akira Mima. Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy: New Insights on Its Inhibition as New Therapeutic Targets // Journal of Diabetes Research. – 2013. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686081/
10. Al-Rasheed N.M. Fenofibrate attenuates diabetic nephropathy in experimental diabetic rat's model via suppression of augmented TGF- β 1/Smad3 signaling pathway / N.M. Al-Rasheed, M.A. Al-Amin, I.H. Hassan [et al.] // Arch Physiol Biochem. – 2016. – Vol. 122, No. 4. – P. 186-194. Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959841
11. Asmat U. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – Vol. 24, No. 5. – P. 547-553. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059829/
12. Bhattacharjee N. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update / N. Bhattacharjee, S. Barma, N. Konwar, S. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2016. – Vol. 79. – P. 8-24.
13. Chowdhury R. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and metaanalysis of observational cohort and randomised intervention studies / R. Chowdhury, S. Kunutsor, A. Vitezova // British Medical Journal. – 2014. – Vol. 348. – P. 1-13.
14. Dronavalli S. The pathogenesis of diabetic nephropathy / S. Dronavalli, I. Duka, G.L. Bakris // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4, No. 8. – P. 444-452.
15. Elmas O. The efficacy of Aesculus hippocastanum seeds on diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model / O. Elmas, O. Erbas, G. Yigit Turk // Biomed Pharmacother. – 2016. – Vol. 83. – P. 392-396.
16. Evans J. L. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux, G. M. Grodsky // Endocrine Rev. – 2002. – Vol. 23, No. 5. – P. 599-622.
17. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // Circ. Res. – 2010. – Vol. 107, Suppl. 9. – P. 1058-1070.
18. Goldin A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury / A. Goldin, J.A. Beckman, A.M. Schmidt, M.A. Creager // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 597-605.
19. Gomes I.B. Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the C57BL/6J model of diabetic nephropathy / I.B. Gomes, M.L. Porto, M.C. Santos [et al.] // Lipids Health Dis. – 2014. – Vol. 13. – P. 184. Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271322/
20. Guo C. Total saponin of *Dioscoreae hypoglaucæ* rhizoma ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy / C. Guo, G. Ding, W. Huang [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – P. 799-810.

21. Haleagrahara N. Protective effect of N-acetylcysteine on cyclosporine A-induced changes in lipid hydroperoxide levels and renal dysfunction in rats / N. Haleagrahara, T.M. Yee, S. Chakravarthi, N. Lee // Arch Med Sci. – 2009. – Vol. 5. – P. 16-22.
22. Hamza A.H. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy / A.H. Hamza, W.M. Al-Bishri, L.A. Damiati, H.H. Ahmed // Renal Failure. – 2016. – Vol. 39, No. 1. – P. 67-76.
23. Holick M.F. Medical progress: Vitamin D deficiency / M.F. Holick // NEJM. – 2007. – Vol. 357, Issue 3. – P. 266-281.
24. Ibrahim D.S. Effect of strawberry (*Fragaria × ananassa*) leaf extract on diabetic nephropathy in rats / D.S. Ibrahim, M.A. Abd El-Maksoud // Int J Exp Pathol. – 2015. – Vol. 96, No. 2. – P. 87-93. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459800/
25. Kang X. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis / X. Kang, D.Y. Hu, C.B. Li [et al.] // Ren Fail. – 2015. – Vol. 37, No. 10. – P. 297-303.
26. Kashihara N. Oxidative stress in diabetic nephropathy / N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti, Y.S. Kanwar // Curr Med Chem. – 2010. – Vol. 17, No. 34. – P. 4256-4269. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708695/
27. Lee E.S. Oleic acid and N-acetylcysteine ameliorate diabetic nephropathy through reduction of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in a type 2 diabetic rat model / E.S. Lee, H.M. Kim, J.S. Kang [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2016. – Vol. 31, No. 3. – P. 391-400.
28. Liu Y.W. Ibuprofen attenuates nephropathy in streptozotocin induced diabetic rats / Y.W. Liu, X. Zhu, Y.Q. Cheng // Mol Med Rep. – 2016. – Vol. 13, No. 6. – P. 5326-5334.
29. Majid Tavafi. Diabetic nephropathy and antioxidants // Journal of Nephropathology. – 2013. – Vol. 2, No. 1. – P. 20-27. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886179/
30. Manjula Ramen T. Depletion of Glutathione during Oxidative Stress and Efficacy of N-Acetyl Cysteine: An Old Drug with New Approaches // Med chem. – 2015. – Vol. 5. – P. 37-39.
31. Minaz N. Therapeutic insight into molsidomine, a nitric oxide donor in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats / N. Minaz, R. Razdan // Indian J Pharmacol. – 2016. – Vol. 48, No. 5. – P. 544-549. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051249/
32. Mironidou-Tzouveleki M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus / M. Mironidou-Tzouveleki, S. Tsartsalis, C. Tomos // Curr Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, No. 1. – P. 107-114.
33. Rahimi-Madiseh M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications / M. Rahimi-Madiseh, A. Malekpour-Tehrani, M. Bahmani, M. Rafieian-Kopaei // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2016. – Vol. 9, Issue 9. – P. 825-831. – Access mode: <http://oaji.net/articles/2016/3555-1477615905.pdf>
34. Niu H.S. Eucommia bark (Du-Zhong) improves diabetic nephropathy without altering blood glucose in type 1-like diabetic rats / H.S. Niu, I.M. Liu, C.S. Niu [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – P. 971-978. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780717/
35. Oh J. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh, S. Weng, S.K. Felton // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 687-698.
36. Pal P.B. Mangiferin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress mediated signaling cascade, TNF α related and mitochondrial dependent apoptotic pathways in streptozotocin-induced diabetic rats / P.B. Pal, K. Sinha, P.C. Sil // PLoS One. – 2014 – Vol. 9, No. 9:e107220. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169432/
37. Park C.W. PPAR α agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice / C.W. Park, Y. Zhang, X. Zhang [et al.] // Kidney Int. – 2006 – Vol. 69, No. 9. – P. 1511-1517.
38. Patel S. Role of NF-B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications / Patel S., Santani D. // Pharmacological Reports. – 2009. – Vol. 61, No. 4. – P. 595-603.
39. Reidy K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease / K. Reidy, H.M. Kang, T. Hostetter, K. Susztak // K.J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124, Issue 6. – P. 2333-2340.
40. Scott R. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481] / R. Scott, J. Best, P. Forder // Cardiovasc Diabetol. – 2005. – Vol. 4. – P. 13. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1266033/
41. Shimizu M.H.M. N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction / M.H.M. Shimizu, A. Danilovic, L. Andrade [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 10. – Sup. 23. – P. 3067-3073.
42. Tian Y. Effects of vitamin D on renal fibrosis in diabetic nephropathy model rats / Y. Tian, G. Lv, Y. Yang [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2014 – Vol. 7, No. 6. – P. 3028-3037. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097221/
43. Wang C. Irbesartan can improve blood lipid and the kidney function of diabetic nephropathy / C. Wang, C. Min, X. Rong [et al.] // Discov Med. – 2015. – Vol. 20, No. 108. – P. 67-77.
44. Wang J. The protective effect of fucoidan in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy / J. Wang, H. Liu, N. Li [et al.] // Mar Drugs. – 2014. – Vol. 12, No. 6. – P. 3292-3306. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071577/
45. Wang L. Protective effect of N-acetylcysteine on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in

- immature female rats / L. Wang, D. Chen, J. Cao, Z. Liu // Hum Exp Toxicol. – 2009. – Vol. 28, No. 4. – P. 221-229.
46. World Health Organization. – Access mode: www.who.int/trialsearch
47. Xin C. Xiaokeping mixture inhibits diabetic nephropathy in streptozotocin-induced rats through blocking TGF- β 1/Smad7 signaling / C. Xin, Z. Xia, C. Jiang [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2015. – Vol. 9. – P. 6269-6274. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670018/
48. Xu H.Y. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with type 1 diabeticnephropathy: a meta-analysis / H.Y. Xu, M.M. Liu, X. Wang, X.Y. He // Ren Fail. – 2016. – Vol. 38, No. 9. – P. 1320-1327.
49. Zemin C. Pathogenesis of diabetic nephropathy / C. Zemin, E.C. Mark // J Diabetes Invest. – 2011. – Vol. 2. – P. 243-247. – Access mode: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014960/

Отримано 03.02.2017

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Хайтович Н.В., Ивченко Н.С.

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

Резюме. Сахарный диабет 1 типа – одно из самых распространенных эндокринологических заболеваний в мире, которое имеет устойчивую динамику к росту. Сахарный диабет характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, среди которых диабетическое поражение почек (диабетическая нефропатия) является одним из самых опасных.

Патогенез диабетической нефропатии комплексный и включает следующие компоненты: наследственные, метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия, гиперурикемия), гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия, артериальная гипертензия), гормональные (гиперинсулинемия, активация ренин-ангiotензин-альдостероновой системы), иммунные (дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста и т.д.) нарушения.

Во многих тканях гипергликемия приводит к генерированию свободных радикалов. При отсутствии адекватного компенсаторного ответа со стороны эндогенной антиоксидантной системы в организме возникает оксидативный дисбаланс, приводящий к активации стресс-чувствительных сигнальных путей, связанных с транскрипционным фактором NF- κ B, митоген-активируемой протеинкиназой, протеинкиназой С. Результатом этого является синтез генных продуктов, вызывающих клеточные повреждения, воспаление и апоптоз, что в конечном итоге приводит к развитию поздних диабетических осложнений.

Активно исследуются нефропротекторные свойства различных антиоксидантных соединений природного и синтетического происхождения (биофлавоноидов, витамина D3, ибuproфена, N-ацетилцистеина и т.д.) как в комплексном лечении сахарного диабета 1 типа, так и для предупреждения его осложнений (в частности, диабетической нефропатии).

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, оксидативный стресс, фармакологическая нефропротекция.

MODERN TRENDS OF MEDICAL NEPHROPROTECTION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Khaitovych M.V., Ivchenko M.S.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resumé. Type 1 diabetes mellitus is one of the widespread endocrinological diseases in the world that has a stable growth dynamics. Diabetes mellitus is characterized by the development of severe disabling complications, including diabetic kidney disease (diabetic nephropathy) is one of the most dangerous.

The pathogenesis of diabetic nephropathy comprehensive and includes the following components: hereditary, metabolic (hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia), hemodynamic (intraglomerular hypertension, arterial hypertension), hormonal (hyperinsulinemia, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system), immune (imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors, etc.) violations.

In many tissues hyperglycemia leads to the generation of free radicals. In the absence of adequate compensatory response by the endogenous antioxidant system in the body oxidative imbalance occurs leading to activation of stress-sensitive signaling pathways involving transcriptional factor NF- κ B, mitogen-activated protein kinase, protein kinase C. The result is the synthesis of gene products causing cell injury, inflammation and apoptosis, which eventually leads to the development of late diabetic complications.

Lately, the nephroprotective properties of variable antioxidant compounds of nature and synthetic origin (including bioflavonoids, vitamin D3, ibuprofen, N-acetylcysteine etc.) for complex treatment of type 1 diabetes mellitus and its complications (especially diabetic nephropathy) has been actively discussed.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, oxidative stress, pharmacological nephroprotection.