

УДК 616.379-008.64:577.352.38

МОКРИЙ В.Я.¹, ЗЯБЛИЦЕВ С.В.², БОРИС Р.М.³¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ³ Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. В огляді наведені сучасні дані щодо стану проблеми цукрового діабету 2-го типу та ролі оксидативного стресу. За останнє десятиліття кількість пацієнтів, хворих на цукровий діабет, зросла більше ніж на 150 млн по всьому світі; 90 % випадків — це цукровий діабет 2-го типу. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2030 року цукровий діабет стане сьомою за значенням причиною смертності у світі. При цукровому діабеті створюються ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу, основну роль в якому відіграє перекисне окислення ліпідів. Саме оксидативний стрес становить основу судинних ускладнень та уражає β-клітини, що призводить до прогресування захворювання. Раннє виявлення ознак оксидативного стресу та його корекція є пріоритетним завданням предикативної і профілактичної медицини.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — одне з найпоширеніших захворювань, що є глобальною медичною проблемою і становить загрозу для здоров'я людства [1]. Якщо у 2000 р. кількість хворих на ЦД у світі становила 171 млн осіб (2,8 %), то у 2014 р. — 386 млн, а до 2035 р. експерти Міжнародної діабетичної федерації прогнозують збільшення кількості хворих у світі на 55 % — до 592 млн осіб [2]. Аналогічна тенденція характерна й для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн хворих на ЦД 2-го типу, а істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища, що підтверджують контрольні епідеміологічні дослідження [1, 3].

Профілактика ЦД та його ускладнень стала пріоритетним медико-соціальним завданням [4]. Медико-соціальна важливість ЦД 2-го типу обумовлена навіть не стільки поширеністю цієї патології [4], скільки розвитком ускладнень, пов'язаних з ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежить гіперглікемія та інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [5].

Гіперглікемія натще, а також швидкі та значні зміни рівня глюкози протягом доби призводять до надмірного глікування й інактивації антиоксидантів. Виснаження антиоксидантних ферментатив-

них систем — активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіону належить до ознак хронічного оксидативного стресу [6], які сприяють розвитку та прогресуванню ускладнень ЦД 2-го типу [7]. Взагалі при ЦД 2-го типу виникають ідеальні умови для розвитку оксидативного стресу: збільшується вміст субстратів окислення (глюкози та ліпідів), зменшується вміст природних антиоксидантів (α-токоферолу, глутатіону) й активність антиоксидантних систем [8].

На фоні гіперглікемії активується велика кількість метаболічних механізмів, результатом яких є утворення активних форм кисню (АФК) та формування оксидативного стресу [6]: активація поліолового шляху окислення глюкози, при якому глюкоза перетворюється на сорбітол, що призводить до виснаження коензиму NADPH, необхідного для утворення глутатіону — важливого антиоксиданту; зменшення NADPH призводить до зниження активності глутатіону та розвитку оксидативного стресу;

Адреса для листування з авторами:

Зяблицев С.В.

E-mail: zsv@endosurg.com.ua

© Мокрий В.Я., Зяблицев С.В., Борис Р.М., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

надмірне перетворення сорбітолу у фруктозу, під впливом сорбітолдегідрогенази, що призводить до підвищення рівня діацилгліцеролу, який, у свою чергу, активує протеїнкіназу С; одним із найважливіших джерел АФК є активація NADPH-оксидази в ендотеліальних та гладком'язових клітинах (цей фермент активується під впливом протеїнкінази С, кінцевих продуктів глікування інсуліну та ангіотензину II); дихальний ланцюг у мітохондріях також відіграє важливу роль у продукції АФК. За нормальних умов практично весь кисень використовується в мітохондріях для синтезу АТФ і тільки 1–2 % — у пероксисомах для синтезу супероксиду [9, 10]; за ЦД це відношення зміщується в бік синтезу супероксиду [6, 11, 12].

Однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається саме вільнорадикальне окислення ліпідів та білків [6, 13–16]. У результаті вільнорадикального окислення ліпідів утворюється велика кількість продуктів, до яких належать: гідроперекиси ліпідів (первинні продукти ПОЛ) — нестійкі речовини, що легко піддаються подальшим перетворенням з утворенням більш стійких продуктів (альдегідів, кетонів, низькомолекулярних кислот), токсичні для клітини, призводять до порушення функцій мембран і запуску подальших патохімічних каскадів; дієнові кон'югати (утворюються шляхом відщеплення атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, найчастіше — арахідонової); перекисні радикали — H^\cdot , OH^\cdot , $\text{HO}^{2\cdot-}$; малоновий діальдегід (МДА) (утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, належить до вторинних продуктів ПОЛ) [17]; шифові основи (кінцеві продукти) — кон'юговані сполуки, що утворюються з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ [18–20].

Для оцінки інтенсивності ПОЛ найчастіше використовують кількісне визначення дієнових кон'югант та МДА [18, 19, 21]. За підвищенням показників МДА в плазмі крові можна оцінити метаболічні порушення, навіть на доклінічній стадії захворювання [22, 23]. У недавніх дослідженнях [24], вміст дієнових кон'югант, трієнових кон'югант і МДА у пацієнтів із ЦД 2-го типу був збільшений порівняно із здоровими особами на 51, 73,3 та 64 % відповідно. При збільшенні тривалості захворювання та в період декомпенсації спостерігалося статистично значуще збільшення первинних і проміжних продуктів ПОЛ [25].

ПОЛ, становлячи основу для розвитку оксидативного стресу [26, 27], розпочинається з ініціації ланцюга реакцій, результатом яких є утворення супероксидного $\text{O}_2^{\cdot-}$ і гідроксильного OH^\cdot радикалів [19, 28]. Розпад перекисів ліпідів призводить до утворення АФК та ініціації нових ланцюгів перекисного окислення. Не всі радикали продовжують реакцію окислення, частина взаємодіє між собою, утворюючи неактивні продукти, що призводить до обриву ланцюгової реакції. Окрім спонтанного об-

риву, ланцюгову реакцію можуть перервати антиоксиданти [18–20].

Актуальність і необхідність прогнозування порушень у системі антиоксидантного захисту обумовлена і тим, що каскад вільнорадикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2-го типу [30, 31]. Навіть незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну прослідковується чіткий зв'язок між інтенсивністю вільнорадикального окислення, дисліпідемією та тригліцеридемією, які, у свою чергу, згубно впливають на функціональну активність β -клітин [30, 32]. Активні форми кисню в β -клітинах підшлункової залози окислюють фосфоліпіди мітохондріальних мембран, що призводить до витоку протонів із дихального ланцюга та зменшення утворення АТФ, який є критичним параметром у процесі синтезу інсуліну [33]. Окисна модифікація білків та ПОЛ тісно зв'язані між собою, формують патологічне коло, що призводить до подальшого прогресування оксидативного стресу. ПОЛ, у свою чергу, гальмує утворення ліпопротеїнів високої щільності [34], що стає передумовою до розвитку атеросклерозу [35].

При моделюванні ЦД 2-го типу на дослідних мишах на 14-ту добу експерименту виявлено деструктивні зміни ендотелію судин мікроциркуляторного русла гіпофіза, які є ознакою діабетичної мікроангіопатії, що розвивається за фоні гіперглікемії та високої активності процесів оксидації [5].

У сучасній літературі широко представлені дослідження з оцінки патологічної ролі інтенсифікації ПОЛ, переконливо показано накопичення в крові та тканинах маркерів оксидативного стресу у пацієнтів із ЦД 2-го типу [36]. Проте дані про зміну активності антиоксидантної систем у відповідь на активацію вільнорадикального окислення у хворих на ЦД 2-го типу доволі суперечливі [24]. Доведено, що зниження активності антиоксидантних ферментів належить до однієї з важливих причин розвитку оксидативного стресу [37]. За умови компенсації вуглеводного обміну відбувається вірогідне зниження вмісту молекулярних продуктів ПОЛ (дієнових кон'югант — на 35 %, трієнових кон'югант — на 14,69 %, МДА — на 49,1 %). Одночасно відзначається підвищення активності супероксиддисмутази на 80,5 % [25]. Незважаючи на зниження молекулярних продуктів ПОЛ і збільшення активності антиоксидантних ферментів за умови покращення глікемічних показників, оксидативний стрес повною мірою не компенсується: порівняно з контролем рівень дієнових кон'югант залишається підвищеним на 51,8 %, МДА — на 29,6 %, тоді як активність супероксиддисмутази знижується на 33,1 %. Також доведено, що статистично значуща активація вільнорадикального окислення порівняно з контролем наявна навіть при компенсованому нетривалому ЦД 2-го типу: інтенсивність вільнорадикального окислення збільшувалася на 27 %, а антиоксидантна активність знижувалася на 32 % [13, 25].

В экспериментах *in vitro* за підтримки активності супероксиддисмутази та каталази наростання показників оксидативного стресу й ураження ендотелію не спостерігалося навіть за умов гіперглікемії [6].

Висновки

Доведено, що ЦД 2-го типу — переважно вільно-радикальна патологія. ПОЛ і розвиток оксидативного стресу поряд із гіперглікемією формують основу патогенезу цього захворювання. Це обумовлює необхідність подальшого дослідження механізмів активності ПОЛ при ЦД 2-го типу, що може дати можливість профілактики розвитку метаболічних порушень.

Список літератури

1. Паньків В.І. Цукровий діабет 2-го типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 4. — С. 79-84.
2. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. — 5th ed. — International Diabetes Federation; 2014.
3. Соколова Л.К. Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1(87). — С. 70-73.
4. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // J. Am. Diet. Assoc. — 2008. — Vol. 108, № 4 (Suppl. 1). — S45-S51.
5. Жураківська О.Я., Титик В.В., Жураківська В.М., Перцович В.М. Роль процесів перекисного окислення ліпідів у розвитку діабетичних мікроангіопатій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 12. — С. 232.
6. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 6 — С. 52-56.
7. Занозина О.В., Рунов Г.П., Беляков К.М. и др. Роль свободнорадикального опосредованного окислительного стресса в развитии диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. — 2004. — № 3. — С. 22-24.
8. Tappia P.S., Dent M.R., Dhalla N.S. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease // Free Radic. Biol. Med. — 2006. — Vol. 41. — P. 349-361.
9. Осипенко А.Н., Марочков А.В., Акулич Н.В. Дисфункция пероксисом как одна из возможных причин развития синдрома полиорганной недостаточности // Бюллетень РАМН. — 2012. — № 4(86).
10. Зиновик А.В., Гусина Н.Б. Нарушение биогенеза пероксисом (клиника, диагностика, лечение). — Минск: ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2011. — С. 6.
11. Ratachandran A., Levenon A.L., Brookes P.S. et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction // Free Radic. Biol. Med. — 2002. — Vol. 33. — P. 1465-1474.
12. Brand M.D., Affourtit C., Esteves T.C. et al. Mitochondrial su peroxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins // Free Radic. Biol. Med. — 2004. — Vol. 37. — P. 755-767.
13. Попова Т.Н., Агарков А.А., Веревкин А.Н. Интенсивность свободнорадикальных процессов в печени крыс при са-

харном диабете 2-го типа и введении эпифамина // Экспериментальные статьи. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 129-133.

14. Ishonina O.G., Mikashinovich Z.I., Olempieva E.V., Kovalenko T.D. Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups // Adv. Gerontol. — 2011. — Vol. 24(4). — P. 645-649.
15. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И., Петрова В.А. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом II типа // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 6(44). — С. 11-13.
16. Боровков Н.Н., Занозина О.В., Аминова Н.В. Окислительный стресс и система гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3, прил. 1. — С. 136-139.
17. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. — № 6. — С. 98-103.
18. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Обычная Е.Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике // [Электронный ресурс] — http://media.consilium/03_09/-2004
19. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. — Томск: Чародей, 2000. — С. 91-142.
20. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — № 85. — P. 9748-9752.
21. Щербаков А.Е. Исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в комплексе мероприятий вторичной профилактики инсультов // [Электронный ресурс] — <http://www.rusmedserv.com/>- 2000
22. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю.А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — Ч. 1, 2.
23. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М., 1993. — Т. 1-2. — 779 с.
24. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Балаболкин М.И. и др. Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Прил. 1. — С. 112-118.
25. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук [14.01.04] / О.В. Занозина. — Нижний Новгород, 2010.
26. Пристром А.М., Бенхамед М., Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания // Лечебное дело. — 2012. — № 1(23). — С. 21-28.
27. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И., Долгих М.И. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом и факторы внешней среды // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 1(47).
28. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // [Электронный ресурс] — <http://www.health-ua.com/>- 2004
29. Vickers T., Young I.S., McEneaney J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis // Biochem. Soc. Trans. — 2001. — Vol. 29, Pt. 2. — P. 358-362.

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

31. Занозина Ю.А., Яшанова М.И., Щербатюк Т.Г. и др. Проблемы ограничения окислительного стресса у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа с помощью метформина // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 3. — С. 118-123.

32. Sharma R.B., Alonso L.C. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? // *Curr. Diab. Rep.* — 2014. — Vol. 14(6). — P. 492. doi: 10.1007/s11892-014-0492-2.

33. Ma Z.A. The role of peroxidation of mitochondrial membrane phospholipids in pancreatic β -cell failure // *Curr. Diabetes Rev.* — 2012 — Vol. 8(1). — P. 69-75.

34. Горюшкина О.А., Васильева Е.М. Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ише-

мической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2013. — Т. XX, № 2. — С. 156.

35. Morgantini C, Meriwether D., Baldi S. et al. HDL lipid composition is profoundly altered in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic vascular disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 24 (6). — P. 594-599. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.011.

36. Аметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 1. — С. 4-9.

37. Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease / Tomasi A., Ozben T., Skulachev V.P. (eds.) *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects* // IOS Press, NATO Sci Series, 2003 — № 344. — P. 218-231.

Отримано 30.09.15 ■

Мокрый В.Я.¹, Зяблицев С.В.², Борис Р.Н.³

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

²Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

³Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. В обзоре представлены современные данные о состоянии проблемы сахарного диабета 2-го типа и роли оксидативного стресса. За последнее десятилетие количество пациентов, больных сахарным диабетом, увеличилось более чем на 150 млн по всему миру, 90 % случаев — это сахарный диабет 2-го типа. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году сахарный диабет станет седьмой по значению причиной смертности в мире. При сахарном диабете создаются идеальные условия для развития оксидативного стресса, основную роль в котором играет перекисное окисление липидов. Оксидативный стресс составляет основу сосудистых осложнений и поражает β -клетки, что приводит к прогрессированию заболевания. Раннее выявление признаков оксидативного стресса и его коррекция являются приоритетным заданием предикативной и профилактической медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс.

Mokryi V.Ya.¹, Ziablitsev S.V.², Borys R.M.³

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv

²Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

³Kyiv Medical University of the Ukrainian Association of Traditional Medicine, Kyiv, Ukraine

VIOLATIONS OF THE SYSTEM OF LIPID PEROXIDATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

Summary. The review presents the data on the current state of the problem of diabetes mellitus type 2 and the role of oxidative stress. Over the last decade, the number of patients with diabetes mellitus has increased by more than 150 million worldwide; 90 % of cases — diabetes mellitus type 2. According to forecasts of the World Health Organization, by 2030, diabetes mellitus will become the seventh leading cause of death in the world. 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 predicative and preventive medicine.

Key words: type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, oxidative stress.