

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РОЗВИТКУ, ПРОГРЕСУВАННЯ ТА УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури та власні результати)

Горшунська М. Ю.

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

Натепер оксидативний стрес розглядається в якості невід'ємної складової патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його специфічних і неспецифічних ускладнень [1–3]. Історично термін «оксидативний стрес» повертає нас у часи пілотних досліджень активації кисню з фокусом на його токсичність та радіаційне випромінювання [4]. У подальшому концепція оксидативного стресу була розвинена Н. Sies [5–7] з використанням синонімічних термінів «оксидантний стрес», «прооксидантний стрес» та спорідненого терміну «редуктивний стрес». Н. Sies описував оксидативний стрес як «порушення прооксидант/антиоксидантного балансу з переважанням першого» [5]. З плином часу це оригінальне висловлювання було модифіковано у «дисбаланс поміж оксидантами та антиоксидантами з переважанням оксидантів, що потенційно призводить до ушкодження» [6]. Таким чином, було внесено важливе уточнення стосовно роботи біологічних систем, які здатні до адаптивної відповіді, коли короточасне переважання прооксидантів може викликати компенсаторний або, навіть, гіперкомпенсаторний відгук організму.

З оксидативним стресом тісно пов'язаний і так званий редуктивний стрес, або псевдогіпоксія, коли спостерігається дисбаланс між окислювачами та відновлювача-

ми з переважанням останніх. Так, надпродукція відновлювальних еквівалентів, наприклад НАД(Ф)Н, внаслідок активного редокс-циклу сполук підвищує роботу дихального шляху в мітохондріях, що призводить до надлишкової генерації супероксид-аніону та споріднених вторинних оксидантів [8]. Зі взаємодією між активними формами кисню (АФК) та активними формами азоту (АФА), включно з їх реакцією в клітинах, пов'язаний так званий нітрозивний стрес, головним патологічним наслідком якого є утворення S-нітрозильованих сполук, переважно білків, з критичним падінням вмісту внутрішньоклітинних тіолів та рядом біологічних відповідей, задіяних, в першу чергу, у судинній фізіології та патофізіології [9].

Безпосередні компоненти оксидативного стресу — вільні радикали — можуть бути охарактеризовані як будь-які сполуки, здатні до незалежного існування та такі, що містять один або більше неспарених електронів. У біологічних системах постійно генерується велика кількість різноманітних радикалів з різною реакційною здатністю в залежності від природи та типу молекули. Так, супероксидний аніон ( $O_2^{*-}$ ) утворюється ферментативно завдяки НАД(Ф)Н-оксидазам та ксантин-оксидазі або неферментативним шляхом завдяки таким активним метаболі-

літам, як семі-убіхінон мітохондріального дихального ланцюга.  $O_2^{*-}$  може конвертуватися ферментативно або неферментативно у  $H_2O_2$  та синглетний кисень ( $^1O_2$ ). В свою чергу, відносно малоактивний  $H_2O_2$  стає джерелом високореактивного та агресивного гідроксильного радикалу ( $^*OH$ ) у присутності металів з перемінною валентністю (іони заліза, міді) через реакцію Фентона ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + ^*OH$ ), або в присутності супероксидного аніону в реакції Хабера-Вайса ( $H_2O_2 + O_2^{*-} \rightarrow ^*OH + O_2 + OH^-$ ) [10].

Радикал  $^*NO$  утворюється у вищих організмів завдяки окисненню L-аргініну за участі NO-синтаз [9] та в залежності від мікрооточення може формувати інші АФА [11].

Якщо зустрічаються два радикали, вони об'єднують свої непарні електрони та формують ковалентний зв'язок з утворенням нерадикального продукту. Прикладом подібної реакції може бути такий розповсюджений процес, задіяний у патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень, як взаємодія супероксид-аніону з оксидом азоту із утворенням пероксинітриту ( $O_2^{*-} + ^*NO \rightarrow ONOO^-$ ). У той же час радикал може взаємодіяти з нерадикальною молекулою (наприклад, низькомолекулярною сполукою, такою як антиоксиданти та кофактори ферментів, з білками, ліпідами, нуклеїновими кислотами та ін.), що стає, за виключенням реакції із антиоксидантом, початком ланцюгової реакції. Типовим прикладом такої ланцюгової реакції є процес ліпідної пероксидації, який може бути ініційований взаємодією гідроксильного радикалу ( $^*OH$ ) з атомом водню молекули жирної кислоти (L), як вільної, так і у складі ліпиду ( $LH + ^*OH \rightarrow L^* + H_2O$ ). Новий радикал  $L^*$  швидко реагує з  $O_2$  з утворенням ліпідного пероксильного радикалу  $LOO^*$ , який, в свою чергу, реагує з новою молекулою жирної кислоти з утворенням радикалу  $L^*$  та ліпідного гідроперексиду ( $LOOH$ ). Таким чином, на один ініціаторний радикал синтезується декілька пероксидних молекул, здатних до ушкодження, в першу чергу, вільних тіолових груп активних сайтів білків, а також активних сайтів, які містять метали з перемінною валентністю (наприклад, гем-

вміщуючі білки — міоглобін, цитохром С та ін.) [12]. Окрім радикалів до оксидантів, здатних викликати певні оксидативні модифікації, належать і нерадикальні активні сполуки, такі як наведені вище перекиси, поряд з пероксидом водню і пероксинітритом, та додаткові АФА (такі як катіон нітрозонію ( $NO^+$ ), нітроксил-аніон ( $NO^-$ ), нітрозотіоли, алкілпероксинітрати ( $RONOO^-$ )), гіпохлорит ( $^-OCl$ ), озон, синглетний кисень та ін. [11].

Вільні радикали та активні нерадикальні речовини, що утворилися за допомогою АФК та АФА, за нормальних умов знаходяться в організмі на низькому, але помітному рівні. Їх концентрації підтримуються завдяки балансу між інтенсивністю продукції та інактивації за допомогою широкого кола антиоксидантних речовин та ферментів. Класичні антиоксиданти — це речовини, здатні ефективно діяти у відносно малих концентраціях. В першу чергу, це такі ферменти, як Mn- та Cu-супероксиддисмутаза (СОД), каталаза та пероксидази із відповідними допоміжними редуктазами та ізомеразами. Поряд з ферментативними механізмами інактивації вільних радикалів у організмі діють високомолекулярні білкові сполуки зі специфічною (тіоредоксин, глутаредоксин, пероксиредоксин, церулоплазмін) та неспецифічною (феритин, трансферин, гаптоглобін, металотіонеїни, альбуміни, гістони, гама-глобуліни та ін.) антиоксидантною активністю, а також низькомолекулярні антиоксиданти. Це такі агенти, як гідрофільний вітамін С (аскорбінова кислота), який є важливим екзогенним компонентом антиоксидантного захисту плазми крові у людини [13], та провідний ліпофільний мембранний антиоксидант екзогенного походження — вітамін Е, який є сумішшю токоферолів та токотриєнолів із різною активністю [14]. Відновлений глутатіон (GSH) — це головний ендогенний внутрішньоклітинний низькомолекулярний гідрофільний антиоксидант, що підтримує редокс-гомеостаз (редокс-статус сульфгідрильних груп в білках), який інактивує  $^*OH$ , токсичні ліпоперекиси та ксенобіотики, крім того, він бере участь у забезпеченні широкого кола метаболічних реакцій [15]. Убіхінол-10

(або коензим Q10), є природним транспортером дихального ланцюга мітохондрій та інших клітинних мембран і виконує антиоксидантну функцію синергічно з вітаміном E [16]. Такий природний кофактор мітохондріальних ферментів циклу Кребса, як  $\alpha$ -ліпоева/дигідроліпоева кислота, може діяти в якості антиоксиданта у водній та ліпідній фазі, інактивує радикали та ліпоперекиси, хелатує метали з перемінною валентністю, а також відновлює інші інактивовані антиоксиданти [17].

Відомо, що вільні радикали та їх деривати залучені у забезпечення таких життєво важливих фізіологічних функцій організму, як регуляція судинного та гладенько-м'язового тону; визначення рівня кисню в циркуляції та контроль пов'язаних з цим функцій; регуляція синтезу та секреції ряду гормонів (наприклад, інсуліну, пролактину, тиреоїдного гормону, паратиреоїдного гормону, гормону надниркових залоз та репродуктивного циклу); імунна відповідь завдяки підвищенню сигнальної трансдукції мембранних рецепторів, включно з рецепторами антигенів на лімфоцитах; регуляція клітинної адгезії; регуляція апоптозу; відповідь на оксидативний стрес, яка забезпечує підтримку редокс-гомеостазу та ін. [18]. За нормальних умов АФК відіграють важливу роль у регуляції внутрішньоклітинного сигнального каскаду широкого кола клітин включно з фібробластами, ендотеліальними клітинами, гладенько-м'язовими клітинами судин, кардіоміоцитами, нейронами та тироїдною тканиною [18–20]. Головним чином, це процес сигналіngu відповідних факторів росту (наприклад, фактору росту нервів та фактору росту ендотелію [3, 20]), цитокінів (фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 [18, 19, 21]), механічних впливів (теча крові в судинах) [22]. Наявні множинні свідчення щодо участі АФК та тіол/дисульфідного балансу в активації сигнальних каскадів, пов'язаних з гальмуванням тирозинфосфатаз та активацією тирозинкіназ (сигналінг фактору росту ендотелію, інсуліну), активацією цитоплазматичних протеїнкіназ (різноманітні внутрішньоклітинні процеси), активацією деяких ізоформ протеїнкінази C (регуляція транскрип-

ції та контроль клітинного циклу), активацією MAPK, а саме, c-Jun NH<sub>2</sub>-термінальної кінази (JNK, або SAPK, або MAPK 8), p38 MAPK та інших (процеси проліферації, адаптації, апоптозу) [18–21, 23, 24, 25]. Слід також наголосити участь АФК у активації транскрипційних факторів AP-1 (процеси диференціації) та NF- $\kappa$ B (запальний процес, контроль росту, апоптоз та безпосередня відповідь на оксидативний стрес) [18, 26, 27].

Однак виявлено, що ЦД 2 типу характеризується патологічним станом, який повністю відповідає уточненому визначенню оксидативного стресу. Доведено, що джерелами постійного та інтенсивного утворення вільних радикалів за умов ЦД є неферментативні, ферментативні та мітохондріальні шляхи. Неферментативне джерело АФК пов'язано, в першу чергу, з гіперглікемією. Так, за умов високих концентрацій глюкози піддається аутоокисненню та генерує велими агресивний радикал \*OH [28], крім того, процес неферментативного глікозилювання білків та взаємодія глікозилюваних продуктів із специфічними рецепторами супроводжуються утворенням АФК на декількох стадіях [29, 30]. Одночасно, гіперглікемія викликає у інсулін-незалежних тканинах активацію поліолового шляху перетворення глюкози, що також призводить до підвищення продукції O<sub>2</sub><sup>\*-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> та зниження відновленого глутатіону внаслідок недостатньої кількості НАД(Ф)Н [30, 31]. З іншого боку, значне підвищення циркуляторних рівнів вільних жирних кислот, як результат зняття гальмівного впливу інсуліну на ліполіз внаслідок, в першу чергу, інсулінорезистентності печінки та жирової тканини, постачає субстрат для ліпідної пероксидації [1, 21].

Ферментативні джерела АФК за умов ЦД 2 типу, головним чином, містять NO-синтази, НАДФН-оксидази та ксантинооксидазу [32–34]. Всі ізоформи NO-синтаз потребують п'ять кофакторів/простетичних груп, таких як флавінаденіндинуклеотид (ФАД), флавінаденінмононуклеотид (ФМН), гем, тетрагідробіоптерин (BH<sub>4</sub>) та Ca<sup>2+</sup>-кальмодулін. Якщо для роботи ферменту недостатньо субстрату або хоча б одного з кофакторів, виникає дисфункція NO-синтази з подальшим синтезом O<sub>2</sub><sup>\*-</sup> замість \*NO. Це,

в першу чергу, стосується ендотеліальної ізоформи ферменту, дисфункцію якої можуть викликати також окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), пероксинітри, неферментативне глікозилювання та природний інгібітор — асиметричний диметиларгінін [9, 10]. У той же час, надлишок АФК та прозапальних факторів активують роботу індукбельної форми NO-синтази в макрофагах, яка генерує \*NO в якості агента імунної відповіді, що також значно підвищує пул радикалів та агресивних нерадикальних сполук [10, 35].

Мембранозв'язані НАДФН-оксидази за нормальних умов є провідним генератором супероксиду для широкого кола регуляторних процесів в організмі, в тому числі у панкреатичних  $\beta$ -клітинах, але вони можуть піддаватися надмірній активації під впливом різноманітних факторів, які виникають за умов патологічного стану, пов'язаного з ЦД 2 типу. Така стимуляція доведена, наприклад, внаслідок стимуляції окремих ізоформ протеїнкінази С [36], а активація НАДФН-оксидази фагоцитів можлива під впливом бактеріальних продуктів, ліпопротеїнів або цитокінів, таких як інтерферон- $\gamma$ , інтерлейкін- $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ) та інтерлейкін-8 [32]. Робота ендотеліальної ксантиоксидази, яка утворює сечову кислоту, також супроводжується синтезом супероксидного аніону.

Однак найвагомим та, за останніми даними, ініціаторним джерелом вільних радикалів за умов ЦД є мітохондрії, які під впливом надлишку субстрату (глюкоза та вільні жирні кислоти) для окислювального фосфорилування генерують супероксид-аніон у кількості, яку не здатні інактивувати захисні системи організму [37].

У той час, як синтезовані за фізіологічних умов АФК та АФА є невід'ємними складовими вищевказаних сигнальних процесів, механізмів захисту (таких як фагоцитоз і функції нейтрофілів) та забезпечення вазорелаксації, надлишкова та тривала генерація радикальних сполук має патологічні наслідки включно з ушкодженнями білків, ліпідів та ДНК (див. рис.).

Так, АФК посилює окиснення ЛПНЩ, а такі окиснені ЛПНЩ, не розпізнані специфічними ЛПНЩ-рецепторами, потрапля-

ють до рецепторів на макрофагах, що з часом призводить до формування пінистих клітин та атеросклеротичних бляшок [12].

Супероксидний аніон-радикал здатний активувати метаболічні шляхи, які за умов ЦД мають вагомий ушкоджуючий характер та задіяні у розвитку й прогресуванні мікрота макросудинних ускладнень. Це, наприклад, формування продуктів посиленого глікозилювання (AGE), поліоловий шлях, гексозаміновий шлях та деякі ізоформи протеїнкінази С. Крім того,  $O_2^{*-}$  та  $H_2O_2$  за умов оксидативного стресу гіперстимулюють вищевказані стрес-залежні сигнальні шляхи, такі як NF- $\kappa$ B, p38-MAPK та STAT-JAK, що призводить, зокрема, до міграції та проліферації гладеньком'язових клітин судин. У ендотеліальних клітинах надлишок  $H_2O_2$  викликає апоптоз та патологічний ангіогенез [34]. Додатково, як було вище зазначено,  $O_2^{*-}$  швидко реагує з \*NO з утворенням пероксинітриду, що має наслідком, по-перше, інактивацію біомолекул завдяки синтезу нітратів білків (наприклад, калієвих каналів, які регулюють вазорелаксацію [38]), по-друге, ушкодження ДНК, які активують роботу ферменту полі(АДФ-рібозо) полімерази із відповідним виснаженням пулу НАД(Ф)Н [39], та, по-третє, зниження біодоступності \*NO, яке викликає порушення релаксації судин та інгібує антипроліферативну та антитромботичну дію цього радикалу [40]. Більше того, пероксинітрид окислює ВН4 — кофактор NO-синтази, що призводить до ушкодження функціонування ферменту та синтезу  $O_2^{*-}$  замість \*NO [9, 10]. АФК-індукована пероксидація ліпідів мембран порушує структуру та текучість біологічних мембран, що змінює їх нормальну функцію [12, 21, 28]. Всі ці патологічні модифікації є складовою розвитку судинної дисфункції.

Однак оксидативний стрес за умов ЦД 2 типу не тільки призводить до розвитку пізніх ускладнень, але і є патогенетичною складовою прогресування інсулінорезистентності та порушення інсулінової секреції (див. рис.). Так, за допомогою використання різноманітних антиоксидантів в експериментах *in vitro* та *in vivo* на модельних тваринах і у хворих на ЦД 2 типу було доведено,

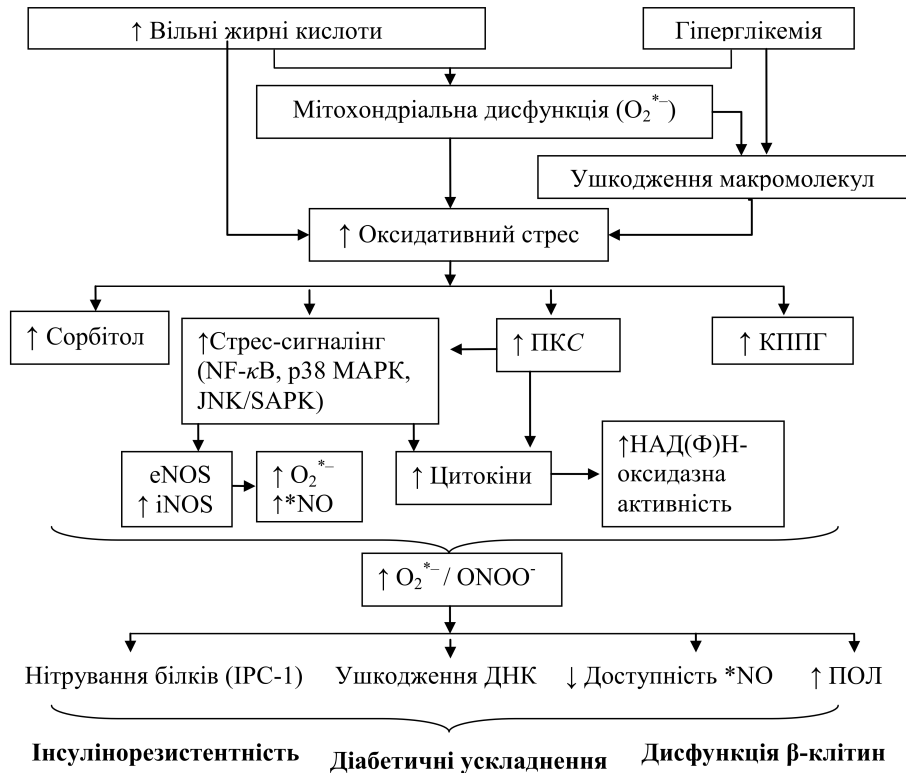


Рис. Патогенетичні механізми розвитку цукрового діабету 2 типу та діабетичних ускладнень за участі компонентів оксидативного стресу (IPC-1 — інсулін-рецепторний субстрат-1, КППГ — кінцеві продукти посиленого глікозилювання, ПКС — протеїнкіназа С, ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів, eNOS — ендотеліальна NO-синтаза, iNOS — індукційна NO-синтаза, NF- $\kappa$ B — ядерний фактор кашпа В, p38 MAPK — мітоген-активована протеїнкіназа p38, JNK/SAPK — cJun NH<sub>2</sub>-термінальна кіназа/стрес-активована протеїнкіназа (модифіковано за J. Schultz Johansen та співавт., 2005).

що надмірна генерація АФК у мітохондріях призводить до порушення  $\beta$ -окиснення вільних жирних кислот та, відповідно, їх додаткового накопичення. Внаслідок цього підвищується внутріклітинний вміст ацил-КоА та діацилгліцеролу з подальшою активацією фосфориляції інсулін-рецепторного субстрату-1 (IPC-1) за серином або треоніном та, відповідно, блокуванням тирозин-кіназної активності IPC-1 та інсулінового рецептору, а з цим і подальшого передавання інсулінового сигналу та, наприклад, транслокації переносника глюкози GLUT4 у мембрани [41]. Була показана безпосередня участь АФК-опосередкованої активації протеїнкіназ p38 MAPK, STAT-JAK, ізоформи  $\Theta$  протеїнкінази С, а також транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B у забезпеченні цього механізму порушення інсулінової дії [2, 11]. Окрім фосфориляції IPC-1 за серином або треоніном має місце і інший механізм гальмування інсулінового сигналу під впливом вільних радикалів, у тому числі і у клітинах печінки, а саме —

S-нітрування IPC-1 за участі надлишкової кількості \*NO, яку синтезує індукційна NO-синтаза [36, 42]. Також у розвитку інсулінової резистентності адипоцитів та м'язових клітин бере участь АФК-опосередкована інактивація тирозин-фосфатаз — класу ферментів, залучених до регуляції стрес-чутливих шляхів та необхідних для нормальної роботи інсулін-стимульованого глюкозного транспорту [43, 44].

Слід додати, що висока концентрація вільних жирних кислот у плазмі, характерна для ЦД 2 типу як результат інсулінорезистентності, також безпосередньо пов'язана зі зниженням внутріклітинного співвідношення відновлений/окиснений глутатіон, є ініціатором (у пероксисомах) та субстратом для ліпідної пероксидації, призводить до мітохондріальної дисфункції з подальшою генерацією супероксид-аніону та активацією стрес-чутливих шляхів [36, 45, 46]. Така виражена ліпотоксичність є не тільки підґрунтям для подальшого

прогресування інсулінорезистентності клітин печінки, м'язів та жирової тканини [47], але й викликає розвиток дисфункції панкреатичних  $\beta$ -клітин внаслідок накопичення молекул проінсуліну (які, до того ж, мають проатерогенний потенціал) та інсуліну у ендоплазматичному ретикулюмі, а також загибель інсулін-продукуючих клітин шляхом апоптозу [48–51].

З іншого боку, важливою складовою ЦД 2 типу є стан низькоінтенсивного хронічного запалення, який супроводжується активною секрецією білків гострої фази (наприклад, високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП), феритин, гаптоглобін) і прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ін.) клітинами м'язів, жирової тканини та імунної системи (в першу чергу, макрофагів), а також зниженням секреції або резистентністю до дії антизапальних адипоцитокінів (наприклад, адипонектину та лептину, відповідно) [45, 52]. Як було зазначено вище, активовані макрофаги та інші клітини імунної системи, що беруть участь у запальному процесі, синтезують вільні радикали, в першу чергу  $O_2^{*-}$  та  $*NO$  у значній кількості, і таким чином призводять не лише до місцевого, а і до системного оксидативного стресу [53]. Крім того, цитокіни здатні впливати на інтенсивність оксидативного стресу і завдяки активації стрес-чутливих шляхів [54, 55].

Оскільки оксидативний стрес за умов ЦД 2 типу має множинні та гетерогенні за обсягом і локалізацією джерела, попри великий обсяг накопиченого фактичного матеріалу, дотепер є суперечливим та недостатньо визначеним конкретний зв'язок окремих параметрів, що характеризують виразність цього патологічного процесу та стан системи антиоксидантного захисту організму, з компонентами, які є складовою власно ЦД 2 типу (параметри інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, запалення). Крім цього, у зв'язку з пошуком нових терапевтичних мішеней для попередження або лікування діабету та його специфічних і неспецифічних ускладнень, останнім часом пильну увагу дослідників привертають потенційні патологічні чинники, задіяні у розвитку діабетичної серцево-судин-

ної дисфункції. Це такі біологічно активні речовини, як ліпокалін (між іншим, маркер активності нейтрофілів) [56], остеопротегерин (віддзеркалює кальцифікацію судин за умов атеросклерозу) [57], програнулін (між іншим, показник ступеня інфільтрації макрофагів) [58, 59], фетуїн-А (предиктор розвитку інсулінорезистентності та діабету, має атерогенні властивості) [60, 61] та ін.

З метою комплексної оцінки зв'язку параметрів оксидативного стресу та ЦД 2 типу включно з показниками серцево-судинного ризику нами було проведено динамічне обстеження протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» 61 хворого на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання  $6,29 \pm 0,67$  років (див. табл.). Антидіабетична терапія дослідженого загалу включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламід, бігуанід або їх поєднання. Контрольну групу склали 12 здорових осіб відповідного віку.

В доповнення до загальноприйнятого лабораторного дослідження колориметрично, спектрофотометрично та імуноферментно ми визначали множинні показники, які характеризують оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази). Інсулінорезистентність та функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин встановлювали за алгоритмом НОМА (Homeostasis Model Assessment) [62], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [63].

Обстежені хворі на ЦД 2 типу характеризувалися значущим підвищенням індексу маси тіла, співвідношення обвід талії/обвід стегон, систолічного та діастолічного тиску відносно контролю (див. табл.). Крім того, у діабетичного загалу верифікована гіперглікемія натще, збільшений рівень глікозильованого гемоглобіну (NGSP/HbA<sub>1c</sub>), гіпертригліцеридемія, дисліпідемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність (підвищення індексу НОМА-IR та зниження QUICKI) та хронічне запалення (високі циркуляторні рівні вчСРП, ІЛ-6), виразне підвищення окремих проатерогенних активних речо-

вин — остеопротегерину та фетугіну-А, як і значне падіння рівнів загального та високомолекулярного адипонектину, а також загального та відновленого глутатіону у еритроцитах.

Серед численних показників, які відображують інтенсивність оксидативного стресу, з глікемією натще спостерігалася пряма за напрямком, але слабка за силою кореляція тільки у реактивних метаболітів

Т а б л и ц я

## Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	p-рівень
Вік, роки	53,93 ± 1,20	53,80 ± 0,48	> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,68 ± 0,77	26,80 ± 0,76	< 0,001
Відношення обвід талії/ обвід стегон	0,90 ± 0,01	0,78 ± 0,01	< 0,001
Систолічний тиск, мм рт. ст.	143,22 ± 3,10	123,36 ± 5,20	< 0,001
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	89,56 ± 2,04	79,42 ± 3,41	< 0,001
Глікемія натще, ммоль/л	8,97 ± 0,37	5,21 ± 0,11	< 0,001
NGSP/HbA <sub>1c</sub> , %	7,54 ± 0,14	6,20 ± 0,19	< 0,0001
Інсулін, пмоль/л	131,72 ± 11,57	85,21 ± 8,00	< 0,001
НОМА-IR індекс, ум. од.	8,01 ± 0,76	3,06 ± 0,28	< 0,0001
QUICKI, ум. од.	0,47 ± 0,01	0,56 ± 0,01	< 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	3,78 ± 0,8	1,56 ± 0,20	< 0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	0,87 ± 0,04	0,70 ± 0,06	< 0,02
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 ± 0,03	1,51 ± 0,09	< 0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,46 ± 0,12	3,84 ± 0,30	> 0,05
Високочутливий С-реактивний протеїн, мг/л	5,95 ± 1,31	3,36 ± 0,91	0,1 < p < 0,05
Остеопротегерин, пг/л	423,23 ± 25,28	312,56 ± 24,78	< 0,002
Фетугін-А, мкг/мл	125,94 ± 4,06	103,11 ± 4,44	< 0,001
Ліпокалін, нг/мл	52,60 ± 2,37	59,06 ± 3,85	> 0,05
Програнулін, нг/мл	29,23 ± 0,72	29,83 ± 2,21	> 0,05
Резистин, нг/мл	4,71 ± 0,32	4,02 ± 0,28	0,1 < p < 0,05
Загальний адипонектин, мкг/мл	5,96 ± 0,34	11,81 ± 1,35	< 0,0001
Високомолекулярний адипонектин, мкг/мл	2,70 ± 0,20	6,78 ± 1,05	< 0,0001
Глутатіонпероксидаза, кОд/л	13,93 ± 0,31	14,04 ± 0,84	> 0,05
Глутатіонпероксидаза, Од/ммоль Нб	518,63 ± 11,06	537,08 ± 31,24	> 0,05
СОД, Од/мл	640,43 ± 17,19	578,17 ± 59,29	> 0,05
СОД, кОд/ммоль Нб	23,66 ± 0,54	21,93 ± 1,90	> 0,05
Загальний глутатіон, мкмоль/л	1177,68 ± 56,49	1763,42 ± 180,66	< 0,01
Загальний глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	42,69 ± 1,85	67,38 ± 7,31	< 0,002
GSH, мкмоль/л	889,06 ± 48,74	1333,42 ± 127,22	< 0,002
GSH, мкмоль/ммоль Нб	32,28 ± 1,63	50,52 ± 4,44	< 0,0001
FRAP, мкЕкв/л	6346,00 ± 175,21	6108,42 ± 330,10	> 0,05
ВАР, мкЕкв/л	2692,95 ± 14,89	2778,89 ± 61,96	> 0,05
ОХУ, мкмоль/л	490,96 ± 7,58	501,66 ± 28,73	> 0,05
ROM, ум. од.	461,38 ± 10,08	538,65 ± 40,25	< 0,1

П р и м і т к а. NGSP/HbA<sub>1c</sub> — National Glycohemoglobin Standartization Program/ HbA<sub>1c</sub>, ХС ЛПВЩ — холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ХС ЛПНЩ — холестерол ліпопротеїнів низької щільності, FRAP — залізо-відновлювальна антиоксидантна здатність, ВАР — біологічна антиоксидантна здатність, ОХУ — здатність плазми знешкоджувати гіпохлорит, ROM — реактивні метаболіти кисню, ум. од. — умовні одиниці.

кисню (ROM,  $r = 0,235$ ,  $p = 0,019$ ), що свідчить про значний, навіть на тлі виразної дисліпідемії, внесок гіперглікемії до утворення вільних радикалів у хворих на ЦД 2 типу. В той же час спостерігався зворотний зв'язок ROM з функцією панкреатичних  $\beta$ -клітин, визначеною за індексом НОМА ( $r = -0,254$ ,  $p = 0,011$ ), що віддзеркалює прогресування порушень роботи інсулін-продуруючого апарату за безпосередньої участі вільних радикалів. На параметр ROM впливали також вільні жирні кислоти ( $r = 0,309$ ,  $p = 0,0017$ ), показники дисліпідемії — тригліцериди ( $r = 0,197$ ,  $p = 0,049$ ), загальний холестерол ( $r = 0,315$ ,  $p = 0,001$ ), холестерол ліпопротеїнів високої ( $r = 0,200$ ,  $p = 0,046$ ) та низької ( $r = 0,212$ ,  $p = 0,034$ ) щільності. Найбільший за силою вплив був відзначений з боку такої складової запального процесу, як високочутливий С-реактивний протеїн ( $r = 0,564$ ,  $p = 0,000$ ), що засвідчує вагомий внесок генерації вільних радикалів до загального пулу прооксидантів за участі компонентів імунної системи у обстежених хворих. Суттєво, що зі ступенем глікемічної декомпенсації, який характеризували за показником глікозильованого гемоглобіну, спостерігалася сильна від'ємна кореляція у такої важливої складової антиоксидантного захисту клітин, як активність глутатіонпероксидази ( $r = -0,431$ ,  $p = 0,000009$ ). Цей фермент також прямо, але слабо, корелював зі складовими атерогенезу — резистином ( $r = 0,235$ ,  $p = 0,047$ ), фетуїном-А ( $r = 0,243$ ,  $p = 0,039$ ) та остеопротегерином ( $r = 0,288$ ,  $p = 0,014$ ), що, можливо, свідчить про компенсаторний характер змін його активності на цій стадії розвитку патологічного процесу. Крім того, виразний обернений зв'язок був верифікований між загальним або відновленим глутатіоном та проатерогенним остеопротегерином ( $r = -0,312$ ,  $p = 0,008$ ;  $r = -0,322$ ,  $p = 0,006$ ) і ліпокаліном ( $r = -0,319$ ,  $p = 0,006$ ;  $r = -0,237$ ,  $p = 0,045$ ), що засвідчує ушкоджуючий вплив останніх на метаболізм клітин серцево-судинної системи у обстеженого загалу хворих на ЦД 2 типу.

В той же час показник СОД був обернено асоційований з резистином ( $r = -0,249$ ,  $p = 0,035$ ) та програнуліном ( $r = -0,259$ ,

$p = 0,028$ ). Цей факт можна пояснити тим, що обидва адипокіни залежать від активації макрофагів (резистин секретується ними [64], тоді як програнулін характеризує ступінь інфільтрації жирової тканини [58]), які синтезують субстрат для СОД — супероксидний аніон — у кількості, що виснажує цей компонент першої лінії антиоксидантного захисту організму.

Прямий зв'язок діазоксонази — ферменту, який інактивує ендогенні високотоксичні продукти окиснення у складі ліпопротеїнів — з показником холестерину ЛПНЩ ( $r = 0,296$ ,  $p = 0,012$ ) можна пояснити його компартменталізацією. В той же час прямий зв'язок активності антиатерогенної параоксонази (PON1) виключно з окисненим глутатіоном у складі еритроцитів ( $r = 0,282$ ,  $p = 0,016$ ) на тлі відсутньої кореляції з відновленим або загальним глутатіоном та ферментами глутатіонової ланки, можливо, пояснюється залученням цієї сполуки до механізмів активації ферменту, який виконує свою захисну функцію у крові.

Також з механізмами стимуляції та конкурентними взаємовідносинами пов'язана обернена асоціація показника матричної металопротеїнази-9, яка синтезується, між іншим, активованими нейтрофілами та активується SH-реактивними агентами [65], і окисненого глутатіону ( $r = -0,327$ ,  $p = 0,005$ ).

Залізо-відновлювальна антиоксидантна здатність (FRAP) являє собою показник, який відображує здатність компонентів плазми відновлювати  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$ , і, таким чином, зменшувати пул агресивного металу з перемінною валентністю — потенційного ініціатора утворення вільних радикалів та ліпопероксидів. Було визначено, що переважний внесок до «буферного» захисту крові від двовалентного заліза додає сечова кислота ( $r = 0,918$ ,  $p = 0,000$ ) та, меншою мірою, креатинін ( $r = 0,379$ ,  $p = 0,0001$ ). Крім того, верифіковані нами кореляційні зв'язки FRAP з параметрами дисліпідемії — загальний холестерин ( $r = 0,272$ ,  $p = 0,006$ ); холестерин ЛПНЩ ( $r = 0,248$ ,  $p = 0,013$ ); тригліцериди ( $r = 0,327$ ,  $p = 0,0009$ ), але не з вільними жирними кислотами ( $r = 0,075$ ,  $p = 0,459$ ), свідчать про те, що іони заліза

за умов проатерогенної дисліпідемії активно реагують з компонентами ліпопротеїнів (що призводить у тому числі до інактивації антиоксидантів у їх складі) та являють собою вагому додаткову патогенетичну складову розвитку серцево-судинної дисфункції.

Оскільки показник ОХІ — здатність плазми знешкоджувати гіпохлорит — продемонстрував вибірково значну пряму кореляцію з холестерином ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ,  $r = 0,455$ ,  $p = 0,0000$ ), можна зробити висновок, що така складова запального процесу, як активація нейтрофілів, у тому числі в судинній стінці, призводить до значного ушкодження провідних антиатерогенних ліпопротеїнів крові — ЛПВЩ. Одержані нами кореляційні зв'язки для ВАР — біологічної антиоксидантної здатності, віддзеркалюють як базові складові «буферного» антиоксидантного захисту плазми — сечову кислоту та креатинін ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,0016$ ;  $r = 0,306$ ,  $p = 0,002$ , відповідно), так і вагому роль ЛПНЩ ( $r = 0,227$ ,  $p = 0,024$ ) як мішені для впливу оксидантів за умов ЦД 2 типу.

Попри широкого діапазону досліджених показників про/антиоксидантного статусу не було верифіковано функціональної асоціації з таким вагомим антидіабетичним, антиатерогенним та протизапальним адипоцитокіном, як адипонектин, рівень якого у циркуляції, в тому числі у високомолекулярній формі, був суттєво зменшений. Можливо, це пояснюється переважним регулюючим впливом виразної гіперінсулінемії у обстежених хворих на синтез та секрецію цього адипокіну.

Участь оксидативного стресу в якості патогенетичного компонента розвитку та прогресування ЦД 2 типу, а також його су-

динних ускладнень, не викликає сумнівів. Однак дотепер не втрачає актуальності визначення конкретних патогенетичних механізмів, до яких залучено дію вільних радикалів, нерадикальних активних сполук та процесів, які тісно пов'язані зі станом оксидативного стресу, у тому числі за умов ЦД 2 типу та його специфічних і неспецифічних ускладнень. Широке коло діяльності у цьому напрямку останнім часом надають відкриття у межах пошуку перспективних терапевтичних мішеней нових регуляторних молекул, в першу чергу адипокінів, а також нових функцій для відомих сполук, таких як, наприклад, реактанти гострої фази.

Виявлені в нашому дослідженні кореляційні зв'язки віддзеркалюють конкретні ланки, що піддаються впливу того чи іншого прооксидантного метаболічного компонента, і підкреслюють взаємодію класичних (вчСРП) та новітніх (резистин, ліпокалін, програнулін та ін.) складових хронічного запального процесу і чинників, які визначають стан оксидативного дисбалансу. За рахунок багатопланової оцінки антиоксидантної здатності біологічного матеріалу та співставлення з різноманітними патогенетичними параметрами вдалося відокремити проатерогенні шляхи та діючі агенти розвитку судинних ускладнень, а також визначити характер дисбалансу компонентів антиоксидантного захисту у обстежених діабетичних хворих.

Таким чином, отриманий нами фактичний матеріал уточнює конкретні механізми та мішені для пошкоджуючої дії тривалого і виразного оксидативного стресу, пов'язаного із розвитком та прогресуванням ЦД 2 типу і його серцево-судинних ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Giacco, F.* Oxidative stress and diabetic complications [Text] / F. Giacco, M. Brownlee // *Cir. Res.* — 2010. — Vol. 107. — P. 1058–1070.
2. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes [Text] / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // *Endocrine Rev.* — 2002. — Vol. 23, № 5. — P. 599–622.
3. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy [Text] / A.M. Vincent, J.W. Russell, P. Low, E.L. Feldman // *Endocrinol. Rev.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 612–628.
4. *Gerschman, R.* Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common [Text] / R. Gerschman, D. Gilbert, S.W. Nye // *Science.* — 1954. — Vol. 119. — P. 623–626.
5. *Sies, H.* Oxidative stress: introductory remarks

- [Text] / H. Sies // Oxidative Stress / edited by Sies H. — New York: Academic, 1985. — P. 1–8.
6. Sies, H. Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants [Text] / H. Sies // London: Academic, 1991. — 72 p.
  7. Sies, H. What is oxidative stress? [Text] / H. Sies // Oxidative Stress and Vascular Disease // edited by Keaney J. F., Jr. — Boston: Kluwer Academic, 2000. — P. 1–8.
  8. Turrens, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species [Text] / J. F. Turrens. // J. Physiol. — 2003. — Vol. 552, Pt. 2. — P. 335–344.
  9. Förstermann, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease [Text] / U. Förstermann // Pflugers Arch. — 2010. — Vol. 459, № 6. — P. 923–39.
  10. Hayden, M. R. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy [Text] / M. R. Hayden, S. C. Tyagi // Cardiovascular Diabetology. — 2002. — Vol. 1, № 3. — P. 1–27.
  11. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice [Text] / J. Schultz Johansen, A. K. Harris, D. J. Rychly, A. Ergul // Cardiovasc. Diabetol. — 2005. — Vol. 4, № 5. — P. 1–11.
  12. Stocker, R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis [Text] / R. Stocker, J. F. Keaney, Jr. // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 1381–1478.
  13. Biomarkers of fruit and vegetable intake in human intervention studies: a systematic review [Text] / F. R. Baldrick, J. V. Woodside, J. S. Elborn [et al.] // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2011. — Vol. 51, № 9. — P. 795–815.
  14. Tocotrienols: the lesser known form of natural vitamin E [Text] / V. Patel, C. Rink, S. Khanna, C. K. Sen // Indian J. Exp. Biol. — 2011. — Vol. 49, № 10. — P. 732–738.
  15. Yuan, L. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity [Text] / L. Yuan, N. Kaplowitz // Mol. Aspects Med. — 2009. — Vol. 30, № 1–2. — P. 29–41.
  16. Quinzii, C. M. Coenzyme Q and mitochondrial disease [Text] / C. M. Quinzii, M. Hirano // Dev. Disabil. Res. Rev. — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 183–188.
  17. Lipoic acid — biological activity and therapeutic potential [Text] / A. Gorąca, H. Huk-Kolega, A. Piechota [et al.] // Pharmacol. Rep. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 849–858.
  18. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function [Text] / W. Dröge // Physiol. Rev. — 2002. — Vol. 82. — P. 47–95.
  19. Finkel, T. Reactive oxygen species and signal transduction [Text] / T. Finkel // IUB-MB Life. — 2001. — Vol. 52. — P. 3–6.
  20. Irani, K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling [Text] / K. Irani // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 179–183.
  21. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [Text] / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 39. — P. 44–84.
  22. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology [Text] / K. K. Griendling, D. Sorescu, B. Lassegue, M. Ushio-Fukai // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 2175–2183.
  23. Shelton, M. D. Regulation by reversible S-glutathionylation: molecular targets implicated in inflammatory diseases [Text] / M. D. Shelton, J. J. Mieyal // Mol. Cells. — 2008. — Vol. 25. — P. 332–346.
  24. Glutaredoxin modulates platelet-derived growth factor-dependent cell signaling by regulating the redox status of low molecular weight protein-tyrosine phosphatase [Text] / M. Kanda, Y. Ihara, H. Murata [et al.] // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281. — P. 28518–28528.
  25. Regulation of stress-activated MAP kinase pathways during cell fate decisions [Text] / M. Takekawa, Y. Kubota, T. Nakamura, K. Ichikawa // Nagoya J. Med. Sci. — 2011. — Vol. 73, № 1–2. — P. 1–14.
  26. Cardiomyocyte NF- $\kappa$ B p65 promotes adverse remodeling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure [Text] / T. Hamid, S. Z. Guo, J. R. Kingery [et al.] // Cardiovasc. Res. — 2011. — Vol. 89, № 1. — P. 129–138.
  27. The NF kappa B-mediated control of RS and JNK signaling in vitamin A-treated cells: duration of JNK-AP-1 pathway activation may determine cell death or proliferation [Text] / A. Zannotto-Filho, D. P. Gelain, R. Schröder [et al.] // Biochem. Pharmacol. — 2009. — Vol. 77, № 7. — P. 1291–301.
  28. Brownlee, M. Negative consequences of glycation [Text] / M. Brownlee // Metabolism. — 2000. — Vol. 49. — P. 9–13.
  29. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE [Text] / M. P. Wautier, O. Chappey, S. Corda [et al.] // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. E685–694.
  30. Forbes, J. M. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes [Text] / J. M. Forbes, M. T. Coughlan, M. E. Cooper // Diabetes — 2008. — Vol. 57. — P. 1446–1454.
  31. Khan, Z. A. Cellular signalling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy [Text] / Z. A. Khan, S. Chakrabarti // Exp. Diab. Res. — 2007. — Vol. 2007, Article ID 31867. — 12 p.
  32. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase [Text] / T. J. Guzik, S. Mussa, D. Gastaldi [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 14. — P. 1656–1662.
  33. Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. [Text] / Y. Aliciguzel, I. Ozen, M. Aslan, U. Karayalcin // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 142. — P. 172–177.

34. *Taniyama, Y.* Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms [Text] / Y. Taniyama, K.K. Griendling // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1075–1081.
35. *Endemann, D. H.* Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus [Text] / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 85–89.
36. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity [Text] / P. Newsholme, E. P. Haber, S. M. Hirabara [et al.] // *J. Physiol.* — 2007. — Vol. 583, Pt. 1. — P. 9–24.
37. *Sivitz, W. I.* Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities [Text] / W. I. Sivitz, M. A. Yorek // *Antiox. Redox. Signal.* — 2010. — Vol. 12, № 4. — P. 537–577.
38. Peroxynitrite inhibits Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles [Text] / Y. Liu, K. Terata, Q. Chai [et al.] // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 91. — P. 1070–1076.
39. *Soriano, F. G.* Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation [Text] / F. G. Soriano, L. Virag, C. Szabo // *J. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 79. — P. 437–448.
40. *Maritim, A. C.* Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review [Text] / A. C. Maritim, R. A. Sanders, J. B. Watkins, 3rd // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 24–38.
41. *Abdul-Ghani, M. A.* Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus [Text] / M. A. Abdul-Ghani, R. A. DeFronzo // *Curr. Diabetis. Rep.* — 2008. — Vol. 8. — P. 173–178.
42. Nitrosative stress and pathogenesis of insulin resistance [Text] / M. Kaneki, N. Shimizu, D. Yamada, K. Chang // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2007. — Vol. 9. — P. 319–329.
43. *Maiese, K.* Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress [Text] / K. Maiese, Z. Z. Chong, Y. C. Shang // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 14, № 16. — P. 1729–1738.
44. *Maiese, K.* Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus [Text] / K. Maiese, S. D. Morhan, Z. Z. Chong // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2007. — Vol. 4, № 1. — P. 63–71.
45. *Averill, M. M.* Lipids versus glucose in inflammation and the pathogenesis of macrovascular disease in diabetes [Text] / M. M. Averill, K. E. Bornfeldt // *Curr. Diab. Rep.* — 2009. — Vol. 9, № 1. — P. 18–25.
46. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes [Text] / V. M. Victor, M. Rocha, R. Herance, A. Hernandez-Mijares // *Curr. Pharm. Des.* — 2011. — Vol. 17, № 36. — P. 3947–58.
47. Fatty acid-induced insulin resistance: role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling [Text] / Y. Le Marchand-Brustel, P. Gual, T. Gremeaux [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* — 2003. — Vol. 31. — P. 1152–1156.
48. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes [Text] / P. R. Robertson, J. Harmon, P. O. Tran, V. Poitout // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. S119–S124.
49. Pancreatic islets under attack: cellular and molecular effectors [Text] / M. Pearl-Yafe, A. Kaminitz, E. S. Yolcu [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13. — P. 749–760.
50. *Melloul, D.* Role of NF-kappaB in beta-cell death [Text] / D. Melloul // *Biochem. Soc. Trans.* — 2008. — Vol. 36, Pt. 3. — P. 334–339.
51. *Wajchenberg, B. L.* Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment [Text] / B. L. Wajchenberg // *Endocrinol. Rev.* — 2007. — Vol. 28. — P. 187–218.
52. Inflammation, oxidative stress, and obesity [Text] / A. Fernández-Sánchez, E. Madrigal-Santillán, M. Bautista [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011. — Vol. 12, № 5. — P. 3117–3132.
53. *Khan, N.* Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress [Text] / N. Khan, L. Naz, G. Yasmeen // *Park. J. Pharm. Sci.* — 2006. — Vol. 19. — P. 62–69.
54. Adipokines in inflammation and metabolic disease [Text] / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 85–97.
55. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article [Text] / S. E. Wozniak, L. L. Gee, M. S. Wachtel, E. E. Frezza // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54, № 9. — P. 1847–1856.
56. Emerging clinical and experimental evidence for the role of lipocalin-2 in metabolic syndrome [Text] / Y. Jang, J. H. Lee, Y. Wang, G. Sweeney // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2012. — Vol. 39, № 2. — P. 194–199.
57. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of atherosclerosis [Text] / R. Mogelvang, S. H. Pedersen, A. Flyvbjerg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 109, № 4. — P. 515–520.
58. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue [Text] / B. S. Youn, S. I. Bang, N. Klötting [et al.] // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58, № 3. — P. 627–636.
59. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue [Text] / T. Matsubara, A. Mita, K. Minami [et al.] // *Cell. Metabol.* — 2012. — Vol. 15, № 1. — P. 38–50.
60. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons: The Health Aging and Body Composition (Health ABC) Study [Text] / J. H. Ix, C. Wassel-Fyr, A. Kanaya [et al.] // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 2. — P. 182–188.
61. *Mori, K.* Fetuin-A and the cardiovascular system [Text] / K. Mori, M. Emoto, M. Inaba // *Adv. Clin. Chem.* — 2012. — Vol. 56. — P. 175–195.

62. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
63. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
64. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease [Text] / M.S. Jamaluddin, S.M. Weakley, Q. Yao, C. Chen // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165, № 3. — P. 622–632.
65. *St-Pierre, Y.* Emerging features in the regulation of MMP-9 gene expression for the development of novel molecular targets and therapeutic strategies [Text] / Y. St-Pierre, C. Van Themsche, P.O. Estève // *Current drug targets. Inflammation and allergy*. — 2003. — Vol. 2, № 3. — P. 206–215.

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РОЗВИТКУ, ПРОГРЕСУВАННЯ ТА УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури та власні результати)

Горшунська М. Ю.

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

Огляд присвячено ролі оксидативного стресу в патогенезі цукрового діабету 2 типу та його судинних ускладнень. Представлено кореляційні зв'язки численних показників, які всебічно характеризують оксидативний стрес, з класичними та новітніми параметрами інсулінорезистентності, дисліпідемії та хронічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**К л ю ч о в і с л о в а:** оксидативний стрес, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, хронічне запалення.

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СВЯЗЬ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАЗВИТИЯ, ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЙ (обзор литературы и собственные результаты)

Горшунская М. Ю.

*Харьковская медицинская академия послыдипломного образования*

Обзор посвящен роли оксидативного стресса в патогенезе сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений. Представлены корреляционные связи многочисленных показателей, которые всесторонне характеризуют оксидативный стресс, с классическими и новыми параметрами инсулинорезистентности, дислипидемии и хронического воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** оксидативный стресс, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, хроническое воспаление.

## OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: RELATION TO CHARACTERISTICS OF THE DEVELOPMENT, PROGRESSION AND COMPLICATIONS (Review and our own results)

M. Gorshunskaya

*Kharkiv Postgraduate Medical Academy*

Review is devoted to the role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its vascular complications. We present multiple correlations of indicators that comprehensively characterize oxidative stress, with classic and novel parameters of insulin resistance, dyslipidemia, and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus.

**К e y w o r d s:** oxidative stress, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, chronic inflammation.