

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРО- И МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.¹

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

Сахарный диабет (СД) в целом (т. е. любая его разновидность) характеризуется гипергликемией, относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью, избыточной инсулинорезистентностью и развитием как специфических диабетических микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия и нейропатия), так и неспецифической макроангиопатии, или ускоренного атеросклероза, являющегося главной причиной смертности у пациентов с диабетом [1–3].

В ходе экспериментальных и клинических исследований показано, что гипергликемия и гиперлипидемия (как компонент инсулинорезистентности), находясь в основе процессов, приводящих к повреждению тканей, в первую очередь эндотелия сосудов, инициируют развитие оксидативного стресса через ряд механизмов, главным образом, в результате митохондриальной дисфункции — гиперпродукции митохондриями активных форм кислорода (АФК) в условиях избыточного поступления субстрата [4–9]. Более того, была обнаружена тесная связь между оксидативным стрессом при диабете и развитием как специфических, так и неспецифических поздних осложнений. Выявлено, что при СД 1 типа оксидативный стресс развивается в течение нескольких лет после постановки диагноза, до возникновения осложнений [8, 10], тогда

как у пациентов с СД 2 типа, учитывая длительный латентный период, оксидативный стресс наблюдается уже на этапе постановки диагноза, что выражается в повышенной липидной пероксидации и сниженном антиоксидантном потенциале (например, пониженное содержание глутатиона и глутатион-метаболизирующих ферментов) по сравнению с популяционным контролем того же возраста [9, 11].

Следует, однако, отметить, что если в основе диабетических микрососудистых осложнений лежит, в первую очередь, гипергликемия и вызываемый ею оксидативный стресс, то в поражение крупных сосудов и сердца существенный вклад делает повышенное окисление жирных кислот как ведущего в результате инсулинорезистентности субстрата, также приводящее к митохондриальной дисфункции и генерации АФК [9, 12]. Данный факт является главной причиной того, что нормализация гликемического контроля у пациентов с манифестировавшим СД не приводит к существенному снижению оксидативного стресса и лишь незначительно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13]. Кроме того, обнаружено, что высокие пики постпрандиальной гликемии при нормальном базальном ее уровне также вызывают существенные сдвиги оксидативного и им-

мунологического статуса пациентов с диабетом [2, 14].

В настоящее время известно, что ряд свободных радикалов в норме задействован в обеспечении жизненно важных физиологических функций (табл. 1) [15].

В ходе нормального функционирования и для обеспечения вышеуказанных процессов в организме постоянно образуются несколько видов АФК [15, 16].

Свободные радикалы и реактивные нерадикальные соединения, образованные с помощью АФК, в нормальных условиях находятся в организме на низком, но заметном уровне. Их концентрации поддерживаются благодаря балансу между интенсивностью образования и инактивации при помощи значительного количества антиоксидантных веществ и ферментов (табл. 2).

Обычно антиоксидантами считаются вещества, которые эффективно действуют при относительно низких концентрациях.

Уникальными антиоксидантными свойствами обладает такой природный кофактор митохондриальных ферментов цикла Кребса, как тиоктовая или α -липоевая кислота и ее восстановленная форма — дигидролипоевая кислота. Являясь одновременно гидро- и липофильным соединением, α -липоевая кислота, помимо обезвреживания липоперекисей, свободных радикалов и хелатирования металлов с переменной валентностью, способна восстанавливать другие низкомолекулярные антиоксиданты (глутатион, витамины С и Е) как в водной, так и в липидной фазе [24, 25]. Кроме того, в ряду активностей данного соединения доказано противовоспалительное действие, затрагивающее ключевой при СД механизм, связанный с активацией специфических транскрипционных факторов (см. табл. 2, рис. 1).

Как было отмечено выше, оксидативный дисбаланс в сторону преобладания генерирования свободных радикалов при СД

Т а б л и ц а 1

Физиологические функции с участием свободных радикалов и их производных

Тип радикала	Источник происхождения радикала	Физиологический процесс
Оксид азота (*NO)	NO-синтазы	Релаксация гладкой мускулатуры (контроль сосудистого тонуса, дыхательной и пищеварительной систем, урогенитального тракта). Торможение агрегации тромбоцитов. Индукция синтеза трансферринового рецептора и ферритина, регуляция экскреторной функции поджелудочной железы, регуляция синтеза и секреции гормонов (инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников и репродуктивного цикла), нейромодулирующая активность и другие цГМФ-зависимые функции. Регуляция апоптоза. Торможение клеточной адгезии эндотелия. Противодействие пролиферации клеток гладкомышечной ткани. Иммунный ответ.
Супероксид (O_2^{*-}) и родственные АФК	НАД(Ф)Н-оксидазы	Контроль вентиляции. Контроль продукции эритропоэтина и других индуцируемых гипоксией функций. Релаксация гладкой мускулатуры. Сигнальная трансдукция от большого числа мембранных рецепторов/ активаторов иммунологических процессов. Регуляция апоптоза. Регуляция клеточной пролиферации.
Супероксид (O_2^{*-}) и родственные АФК	Любые источники	Ответ на оксидативный стресс и поддержание редокс-гомеостаза. Бактерицидная активность нейтрофилов.

Примечание. АФК — активные формы кислорода, НАД(Ф)Н — никотинамидадениндинуклеотид (фосфат) восстановленный, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Природные антиоксиданты

Антиоксидант	Тип действия	Локализация
ФЕРМЕНТЫ		
Cu, Zn- СОД	Катализирует конвертацию O_2^{*-} в H_2O_2 и O_2	Цитозоль, лизосомы, ядро
Mn- СОД	—//—	Митохондрии
Каталаза	Конвертирует H_2O_2 в H_2O и O_2	Пероксисомы
Классическая глутатионпероксидаза	Восстанавливает H_2O_2 (или гидроперекиси жирных кислот) до H_2O (или спиртов) с окислением GSH до GSSG	Цитозоль, митохондрии, ядро
Глутатионпероксидаза фосфолипидных гидропероксидов	Восстанавливает гидроперекиси эстерифицированных жирных кислот и холестерина	Мембраны
Глутатионредуктаза	Восстанавливает GSSG до GSH	С пероксидазой
Глутатион-S-трансфераза	Метаболизирует ксенобиотики конъюгацией с GSH	Цитозоль и мембраны
Протеиндисульфид-изомераза	Катализирует образование новых дисульфидных связей в активных центрах поврежденных белков	Мембраны
Тиоредоксин	Восстанавливает дисульфиды белков в соответствующие тиолы, метаболизирует перекиси	Эндоплазматический ретикулум, клеточная поверхность
Тиоредоксинредуктаза	Восстанавливает окисленный тиоредоксин	Совместно с тиоредоксином
Глутаредоксин	Катализирует тиол-дисульфидные взаимодействия с белками, восстанавливает дегидроаскорбат	Цитозоль
Пероксиредоксины	Инактивируют гидроперекиси	Различные сайты
Метионинсульфоксид-редуктаза	Восстанавливает поврежденные белки за счет тиоредоксина	Цитозоль
Гемоксигеназа	Захватывает прооксидантный гем и конвертирует его в антиоксидантные биливердин и билирубин	Цитозоль
«ХРАНИЛИЩЕ» ИОНОВ МЕТАЛЛОВ		
Ферритин	Главное хранилище внутриклеточного железа	Цитозоль
Металлотioneины	Связывают такие металлы, как Zn, Cu, Cd, Hg	Цитозоль
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АГЕНТЫ		
Восстановленный глутатион (GSH)	Главный небелковый тиол, кофактор глутатионпероксидазы, участвует в защите и созревании белков, метаболизме аскорбата, ловушка свободных радикалов	Внутри клетки
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Кофактор ряда ферментов, ловушка свободных радикалов	Внутри клетки, плазма крови
α -Токоферол (витамин Е)	Ловушка липоперекисей, защита мембран	Все мембраны, липопротейны
Убихинол (коэнзим Q10)	Компонент электрон-транспортной цепи митохондрий и других мембран, ловушка липоперекисей, синергист витамина Е	Все мембраны
α -липовая / дигидро-липовая кислота	Кофактор митохондриальных ферментов, ловушка свободных радикалов, регенерация поврежденных белков и антиоксидантов,	Внутри клетки, в том числе митохондрии

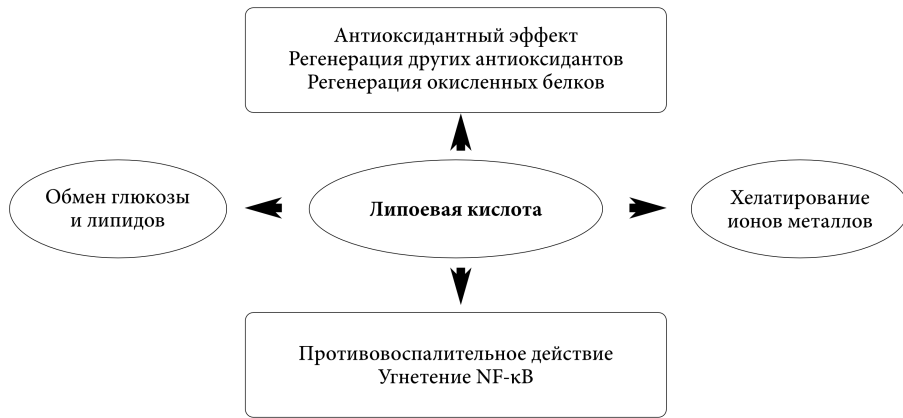


Рис. 1. Биологическая активность липоевой кислоты.
 NF-*kappa*B — ядерный фактор каппа В.

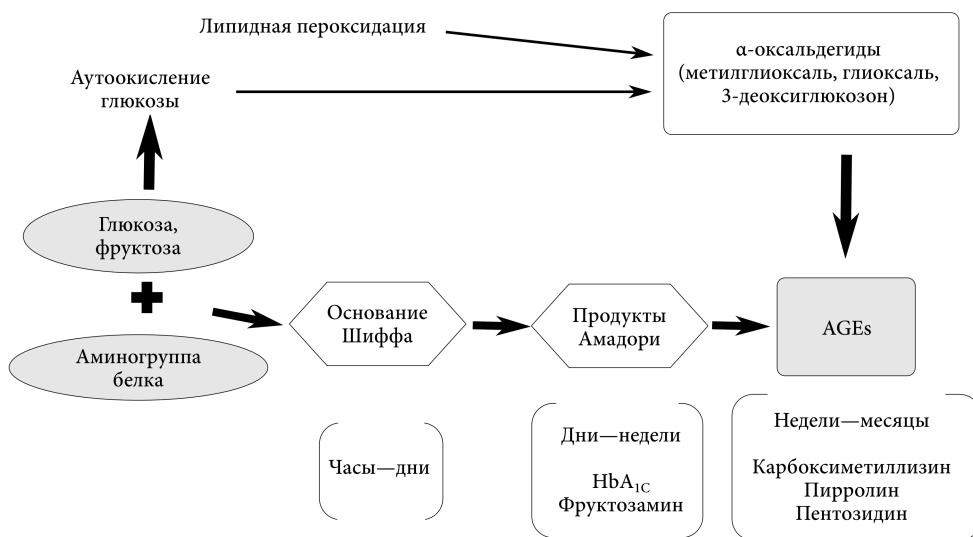


Рис. 2. Механизм образования конечных продуктов усиленного гликозилирования (AGE).

вызван несколькими причинами. Так, глюкоза в высоких концентрациях аутоокисляется, а также происходит процесс гликирования белков, называемых продукты Амадори (рис. 2). После серии реакций дегидратации и фрагментации, в том числе с участием металлов с переменной валентностью, продукты Амадори превращаются в конечные продукты усиленного гликозилирования (*advanced glycation end products*, AGE). Последние присоединяются к специфическим рецепторам на клеточной поверхности [26]. Это взаимодействие приводит к активации иммунного и воспалительного ответов [17, 18]. В клетках, к рецепторам которых присоединялись AGE, отмечалось снижение концентрации восстановленного

глутатиона, которое можно было предотвратить экзогенным введением антиоксидантов [19]. На настоящий момент опосредованная AGE продукция АФК рассматривается как один из факторов активации эндотелия сосудов и дальнейшего развития диабетических сосудистых осложнений [4, 16, 20].

Другой причиной интенсивного образования АФК при диабете является активация прохождения глюкозы по полиоловому пути. В норме альдозоредуктаза — ключевой фермент полиолового пути — превращает токсичные альдегиды в неактивные спирты, и глюкоза является для нее слабым субстратом. Однако в условиях гипергликемии этот фермент конвертирует глюкозу в сорбитол, инициируя полиоловый путь



Рис. 3. Роль эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в патогенезе диабетических сосудистых осложнений. АФК — активные формы кислорода, НАДН/НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный / окисленный, AGEs — конечные продукты усиленного гликозилирования.

превращения глюкозы во фруктозу, с дополнительным расходом восстановленных эквивалентов клетки, что приводит к их недостатку для других процессов в клетке, в первую очередь для восстановления глутатиона. Кроме того, сорбитол в больших количествах вызывает в клетке осмотический стресс, что также сопровождается генерированием АФК, в частности цитозольного H₂O₂ [18, 31]. Данные изменения характерны, в первую очередь, для тех типов клеток, поступление глюкозы в которые не регулируется инсулином и, следовательно, любая гипергликемия, базальная или постпрандиальная, сразу приводит к внутриклеточному повышению глюкозы. Это такие клеточные популяции, как эндотелиальные клетки капилляров сетчатки, мезангиальные, гломерулярные и тубулярные эпителиальные клетки почек, нейрональные и Шванновские клетки периферических нервов [16, 118, 31].

Известно, что как гипергликемия, так и компоненты дислипидемии (повышенные липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП/ ЛПОНП), триглицериды) способны вызывать дисфункцию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) с дальнейшим синтезом O₂^{-*} вместо *NO (рис. 3).

В то же время под влиянием АФК и провоспалительных факторов активируется ра-

бота индуцибельной NOS (iNOS) в макрофагах, синтезирующих *NO в цитотоксических количествах в качестве агента иммунного ответа [15]. Высокие концентрации *NO и его продуктов, в первую очередь пероксинитрита, провоцируют разрывы ДНК, после чего клетка, пытаясь устранить повреждения, может исчерпать энергетический ресурс и погибнуть. В первую очередь данные патологические процессы затрагивают эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, нарушая их нормальный рост и функционирование.

Еще одной причиной образования избыточных количеств АФК при диабете является активация протеинкиназы С [21]. Повышенная активность протеинкиназы С, в частности ее изоформ α , β 1/2 и δ , отмечена в сетчатке, почках, сердце, аорте и микрососудах, а также в циркулирующих макрофагах, но не в нейрональных клетках больных диабетом [16, 21].

Однако самым весомым источником свободных радикалов при СД являются митохондрии. Известно, что O₂^{-*} является обычным продуктом метаболических процессов в митохондриях, в то же время, если электронный транспорт или окислительное фосфорилирование хронически или даже остро повышены в результате интенсивного поступления глюкозы или жирных кислот, из-

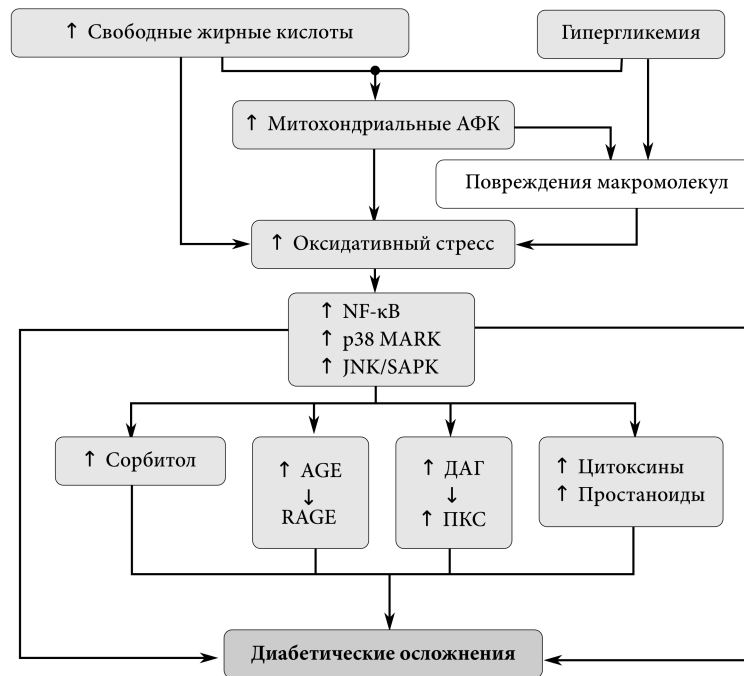


Рис. 4. Патогенетические механизмы развития диабетических осложнений с участием свободных радикалов. АФК — активные формы кислорода, DAG — диацилглицерол, PKC — протеинкиназа С, AGE — конечные продукты усиленного гликозилирования, RAGE — рецептор к конечным продуктам усиленного гликозилирования, NF-κB — ядерный фактор каппа В, p38 MARK — митоген-активированная протеинкиназа p38, JNK/SAPK — c-Jun NH₂-терминальная киназа/стресс-активируемая протеинкиназа (модифицировано по J. L. Evans и соавт., 2002).

быток образовавшегося $O_2^{\bullet-}$ приводит к развитию оксидативного стресса и ряда функциональных нарушений как в самих митохондриях, так и в клетке в целом [12, 22]. Так, высокое содержание свободных радикалов и, одновременно с этим, истощение и угнетение антиоксидантной защиты приводит к повреждению клеточных структурных и функциональных белковых компонентов (главным образом, через нарушение активных железо- или серосодержащих центров), усилению перекисидации липидов мембран и липопротеинов, повреждению ДНК, а также стресс-активации транскрипционных факторов, регулирующих гены, продукты которых участвуют в процессах воспаления, роста клеток и их программируемой гибели (рис. 4).

В последнее время широко исследуются стресс-активируемые сигнальные пути, включающие транскрипционный фактор NF-κB.

NF-κB — это транскрипционный фактор, обнаруженный во всех типах клеток, вовлеченный в клеточный ответ на всевозможные эндогенные и экзогенные стимулы,

такие как гипергликемия, гиперлипидемия, цитокины, свободные радикалы, ультрафиолетовое излучение, бактериальные или вирусные антигены и т. д. (табл. 3). Важно, однако, что влияние ведущих активирующих стимулов (например, гипергликемии и цитокинов) в большой степени опосредовано АФК [2, 24, 46].

Ключевая роль NF-κB в иммунном и воспалительном ответе, а также в регуляции роста и апоптоза клеток обуславливает его участие в патогенезе множества хронических заболеваний, в том числе СД 1 и 2 типа, и их поздних осложнений [23, 26].

Среди инициаторов специфических диабетических осложнений, синтезируемых под активирующим влиянием NF-κB, важное место занимают различные факторы роста и, в первую очередь, сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Это специфический для эндотелиальных клеток митоген, обеспечивающий регуляцию ангиогенеза. В то же время VEGF идентифицирован как ключевой фактор пролиферативной диабетической ретинопатии и потен-

циальный медиатор непролиферативной ретинопатии [27, 28], он также задействован в развитии нефропатии [28–30] и нейропатии у пациентов с диабетом [31, 32]. При этом необходимо отметить, что повышение уровня VEGF фиксируется еще до клинических проявлений микрососудистых осложнений и может служить ранним маркером их развития [9, 31]. Показано, что антиоксиданты, в частности тиол-содержащие (глутатион, N-ацетил-L-цистеин) и их синергисты (витамин С, α -липовая кислота), способны обеспечивать защиту от вызванного гипергликемией повышения продукции VEGF [9]. Любопытно, что сосудистые гладкомышечные клетки в норме демонстрируют постоянную NF- κ B-подобную активность, необходимую для их пролиферации, однако в условиях СД наблюдается резкое повышение этой активности, приводящее к патологическому разрастанию интимы [23].

Помимо активации синтеза факторов роста NF- κ B регулирует целый ряд провоспалительных компонентов, активно участвующих в развитии сосудистой патологии, в первую очередь атеросклероза. Согласно современным представлениям, атеросклероз — это воспалительное заболевание сосудистой стенки, причиной возникновения которого является накопление в циркуляции окисленных и гликозилированных неметаболизируемых липопротеи-

нов NF- κ B-подобную активность, необходимую для их пролиферации, однако в условиях СД наблюдается резкое повышение этой активности, приводящее к патологическому разрастанию интимы [23].

Т а б л и ц а 3

Активаторы и гены-мишени транскрипционного фактора NF- κ B

Основные активирующие стимулы для NF- κ B	Основные гены-мишени NF- κ B
Гипергликемия	Фактор некроза опухоли- α
Гиперлипидемия	Интерлейкин-1 β
Модифицированные липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП)	Интерлейкин-6 Интерлейкин-12
Активные формы кислорода	Интерферон- γ
Рецепторы к AGE	Рецепторы к AGE
Фактор некроза опухоли- α	Белок хемотаксиса моноцитов-1
Интерлейкин-1 β	iNOS
Интерлейкин-2	Mn-СОД
Интерферон- γ	Адгезивные молекулы ICAM-I/ VCAM-I
Ангиотензин-II	E-селектин
Эндотелин-I	Трансформирующий фактор роста- β
Трансформирующий фактор роста- β	Фактор роста соединительной ткани
Толл-подобные рецепторы	Сосудистый эндотелиальный фактор роста
Гипоксия/реоксигенация	Фибронектин
Двухцепочечная РНК	Коллагены Ангиотензиноген Белки острой фазы Ингибитор активатора плазминогена-1 Металлопротеиназы Циклооксигеназа-2

П р и м е ч а н и е. ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, РНК — рибонуклеиновая кислота, AGE — advanced glycation end products (конечные продукты усиленного гликозилирования), iNOS — индуцибельная NO-синтаза, Mn-СОД — Mn-супероксиддисмутаза, ICAM-I — intercellular adhesion molecule-1 (межклеточная адгезивная молекула-1), VCAM-I — vascular cell adhesion molecule-1 (адгезивная молекула сосудистых клеток-1).

нов (ЛПНП и ЛПОНП) [33]. Таким образом, повышенная активность NF- κ B, обусловленная оксидативным стрессом в условиях гипергликемии, гиперлипидемии и хронического воспаления, в значительной мере ответственна за развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой дисфункции, наблюдаемой при СД, поскольку приводит к усиленной трансактивации ключевых генов, вовлеченных в данный патологический процесс.

В настоящее время известно несколько способов торможения или регуляции активации транскрипционного фактора NF- κ B, среди которых: применение иммуносупрессивных и противовоспалительных агентов [34, 35], глюкокортикоидов [36], генетические манипуляции [37] и использование антиоксидантов, таких как пирролидин дитиокарбамат, витамины С и Е, а также α -липовая кислота [38, 39].

Принимая во внимание накопившиеся за прошедшее десятилетие доказательства ведущей роли оксидативного стресса в развитии и прогрессировании специфических и неспецифических сосудистых осложнений при диабете, логичной является попытка защитить организм и предотвратить либо ослабить оксидативный дисбаланс, применяя природные или синтетические соединения с антиоксидантными свойствами. Однако анализ уже проведенных клинических испытаний антиоксидантов позволяет заключить, что подобные исследования выдвигают повышенные требования к дизайну для получения корректных и непротиворечивых результатов [40]. А именно, критически необходимым являются: выбор адекватной дозы препарата; правильный отбор популяции; оптимальная продолжительность лечения; внимание к специфическим внутриклеточным мишеневым механизмам [41]. Недостаточно обнадеживающие результаты ряда проведенных исследований, таких как, например, исследования применения витамина Е — HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [42] и PPP (the Primary Prevention Project) [43], в большой степени объясняются погрешностями в их дизайне. Адекватно же поставленные испытания позволили выделить статистически достоверный терапевтический эф-

фект антиоксидантов (например, исследования SPACE (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End Stage Renal Disease) [44], Steno-2 [45] и другие [46]). Ко всему прочему, подобные исследования требуют внимательного анализа, поскольку витамины и антиоксиданты, как и любой терапевтический агент, могут оказывать метаболические эффекты, не связанные напрямую с их антиоксидантным воздействием [47, 48].

Наиболее широко применяемым в диабетологии антиоксидантом, соответствующим вышеуказанным условиям, на настоящий момент является α -липовая кислота. Более чем 30-летний опыт ее клинического использования в Европе, в частности Германии, позволил накопить большой массив данных экспериментальных и клинических исследований [49]. То, что это соединение обладает гидро- и липофильными свойствами, наряду с его способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, а также широким спектром активностей, часть из которых сфокусирована в митохондриях, делает данный антиоксидант уникальным терапевтическим агентом для лечения поздних диабетических осложнений, в первую очередь нейропатии. Помимо описанных классических функций α -липовой кислоты, таких как инактивация АФК, регенерация экзогенных и эндогенных антиоксидантов (аскорбат, токоферол и глутатион), предупреждение АФК-индуцированного повреждения ДНК, хелатирование ионов металлов и репарация окисленных белков, данное соединение способно регулировать основу развития оксидативного стресса — гликемический контроль, а также ведущий редокс-чувствительный транскрипционный фактор, задействованный в развитии диабетических осложнений — NF- κ B [39, 50]. Необходимо отметить, что биосинтез α -липовой кислоты в организме человека снижается с возрастом и при ряде патологий, в том числе при диабете [50].

Крупные исследования с применением α -липовой кислоты были посвящены лечению диабетической нейропатии, и их результаты являются более многообещающими, чем при клинических испытаниях те-

рапевтического эффекта витаминов Е и С. Так, в исследовании ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) инфузия α -липоевой кислоты (> 600 мг) достоверно купировала симптомы у пациентов с диабетической полинейропатией [51]. В следующем исследовании, ALADIN II, было показано, что долговременное (24 мес.) применение α -липоевой кислоты (600 или 1200 мг) восстанавливало нервную функцию [52]. Рандомизированное, мультицентровое двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование ALADIN III показало, что пероральное назначение 600 мг α -липоевой кислоты на протяжении 6 мес. после 3-недельного внутривенного введения достоверно снижало нейропатический дефицит [53]. Исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) было посвящено изучению эффекта применения 800 мг α -липоевой кислоты или плацебо на протяжении 4 мес. у диабетических пациентов с автономной кардионейропатией. Было показано, что в группе, получавшей препарат, достоверно повышалась вариабельность сердечного ритма, снижение которой является индикатором автономной кардионейропатии [54]. В клиническом испытании SYDNEY оценивалось влияние 3-недельного применения α -липоевой кислоты на выраженность сенсорных симптомов у пациентов на второй стадии диабетической сенсомоторной полинейропатии. Было отмечено достоверное уменьшение таких симптомов, как боль, покалывание и онемение [55]. Проведение мета-анализа клинических исследований с α -липоевой кислотой позволило заключить, что ее введение (в/в, 600 мг/сут.) в течение 3-недельного периода является безопасным и эффективным для купирования невропатических симптомов [56, 57].

В менее крупных клинических испытаниях была отмечена эффективность α -липоевой кислоты в отношении ингибирования прогрессирования повреждений сосудистого эндотелия и альбуминурии [58], а также сохранения эндотелий-зависимой NO-опосредованной вазодилатации у больных СД 1 и 2 типа [59]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа наблюдалось восстановление чувстви-

тельности к инсулину после перорального приема препарата [50, 60].

На экспериментальных моделях диабета α -липоевая кислота предупреждала развитие оксидативного стресса в различных тканях, в том числе в сетчатке [[61, 62], поддерживала антиоксидантный и энергетический статус в хрусталике [63], предотвращала появление гиперлипидемии, сохраняла периферическую нервную проводимость и нормальный кровоток [64, 65]. Кроме того, она тормозила индуцированную диабетом проапоптотическую активацию каспазы 3 в нейронах мозга крыс [66] и развитие нефропатии у диабетических аполипропротеин-Е-дефицитных мышей [67]. На экспериментальной модели СД 2 типа α -липоевая кислота предупреждала развитие гипертензии, гипергликемии, гиперинсулинемии и повышенной продукции митохондриями супероксиданиона [68]. Имеющиеся экспериментальные данные раскрывают терапевтический потенциал α -липоевой кислоты для предупреждения развития и прогрессирования индуцированных оксидативным дисбалансом специфических и неспецифических сосудистых осложнений при СД.

Молекулярные механизмы, благодаря которым оксидативный стресс способствует возникновению и дальнейшему развитию диабетических осложнений, до сих пор не до конца идентифицированы и изучены. Во многих тканях гипергликемия и повышенные свободные жирные кислоты приводят 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 p38, NH₂-терминальной Jun киназой, AGE/RAGE, протеинкиназой C и т. д. Результатом этого является синтез генных продуктов, вызывающих клеточные повреждения, воспаление и апоптоз, что в конечном итоге приводит к развитию поздних диабетических осложнений. Дополнительно, активация перечисленных и родственных им стресс-чувствительных

сигнальных каскадов опосредует нарушение секреции инсулина и развитие инсулинорезистентности. Таким образом, применение антиоксидантов, максимально подходящих по физиологическому и фармакологическому действию, представляется неотъем-

лемой составляющей терапевтических подходов, основанных на понимании молекулярной основы патологических процессов, приводящих к развитию поздних микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Giacco, F.* Oxidative stress and diabetic complications [Text] / F. Giacco, M. Brownlee // *Cir. Res.* — 2010. — Vol. 107. — P. 1058–1070.
2. *Aronson, D.* How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms [Text] / D. Aronson, E. J. Rayfield // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2002. — Vol. 1. — P. 1–10.
3. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [Text] / P. Gaede, H. Lund-Andersen, H. H. Parving [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 580–591.
4. *Förstermann, U.* Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies [Text] / U. Förstermann // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5, № 6. — P. 338–349.
5. *Brownlee, M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [Text] / M. Brownlee // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
6. Maillard reaction, mitochondria and oxidative stress: potential role of antioxidants [Text] / M. Edeas, D. Attaf, A. S. Mailfert [et al.] // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2010. — Vol. 58, № 3. — P. 220–225.
7. *Brownlee, M.* Negative consequences of glycation [Text] / M. Brownlee // *Metabolism.* — 2000. — Vol. 49. — P. 9–13.
8. *Brownlee, M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [Text] / M. Brownlee // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1615–1625.
9. 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.
10. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes [Text] / I. M. Wentholt, W. Kulik, R. P. Michels [et al.] // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 183–190.
11. Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation [Text] / F. Zheng, W. Lu, C. Jia [et al.] // *Endocrine.* — 2010. — Vol. 37, № 1. — P. 201–208.
12. *Sivitz W. I.* Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities [Text] / W. I. Sivitz, M. A. Yorek // *Antioxid. Red. Signal.* — 2010. — Vol. 12, № 4. — P. 537–577.
13. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients [Text] / S. E. Siegelar, T. Barwari, W. Kulik [et al.] // *J. Diabet. Sci. Technol.* — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 86–92.
14. *Wajchenberg, B. L.* Postprandial glycemia and cardiovascular disease in diabetes mellitus [Text] / B. L. Wajchenberg // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 212–221.
15. *Dröge W.* Free radicals in the physiological control of cell function [Text] / W. Dröge // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 47–95.
16. 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. (17)
17. 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. (27)
18. *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. (28)
19. Advanced glycation endproducts change glutathione redox status in SH-SY5Y human neuroblastoma cells by a hydrogen peroxide dependent mechanism [Text] / W. Deuter-Conrad, C. Loske, R. Schinzel [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2001. — Vol. 312. — P. 29–32. (29)
20. Roles of the AGE–RAGE system in vascular injury in diabetes [Text] / Y. Yamamoto, S. Yamagishi, H. Yonekura [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 902. — P. 163–170. (30)
21. *Das Evcimen, N.* The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes [Text] / N. Das Evcimen, G. L. King // *Pharmacol. Res.* — 2007. — Vol. 55, № 6. — P. 498–510. (35)
22. *Turrens, J. F.* Mitochondrial formation of reactive oxygen species [Text] / J. F. Turrens // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 552, Pt. 2. — P. 335–344. (36)
23. *Patel, S.* Role of NF- κ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications [Text] / S. Patel, D. Santani // *Pharmacol. Rep.* — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 595–603.
24. *Valen, G.* Nuclear factor kappa-B and the heart [Text] / G. Valen, Z. Q. Yan, G. K. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38, № 2. — P. 307–314.

25. *Fang, Z. Y.* Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications [Text] / Z. Y. Fang, J. B. Prins, T. H. Marwick // *Endocrinol. Rev.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 543–567.
26. *Baker, R. G.* NF- κ B, inflammation and metabolic disease [Text] / R. G. Baker, M. S. Hayden, S. Ghosh // *Cell. Metabol.* — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 11–22.
27. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy [Text] / F. B. Valiatti, D. Crispim, C. Benfca [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 55, № 2. — P. 106–113.
28. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications [Text] / F. Chiarelli, A. Spagnoli, F. Basciani [et al.] // *Diabet. Med.* — 2000. — Vol. 17. — P. 650–656.
29. *Mironidou-Tzouveleki, M.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus [Text] / M. Mironidou-Tzouveleki, S. Tsartsalis, C. Tomos // *Curr. Drug. Targets.* — 2011. — Vol. 12, No 1. — P. 107–114.
30. Vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy [Text] / T. Lenz, T. Haak, J. Malek [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* — 2003. — Vol. 26, № 5–6. — P. 338–343.
31. *Wirotko, B.* Vascular endothelial growth factor and diabetic complications [Text] / B. Wirotko, T. Y. Wong, R. Simó // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2008. — Vol. 27, № 6. — P. 608–621.
32. Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage [Text] / T. Deguchi, T. Hashiguchi, S. Horinouchi [et al.] // *Diabet. Med.* — 2009. — Vol. 26, № 3. — P. 247–252.
33. *Stocker, R. Jr.* Role of oxidative modifications in atherosclerosis [Text] / R. Stocker, J. F. Keaney // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1381–1478.
34. Differential effects of cyclosporine A, methylprednisolone, mycophenolate, and rapamycin on CD154 induction and requirement for NF κ B: implications for tolerance induction [Text] / S. T. Smiley, V. Csizmadia, W. Gao [et al.] // *Transplantation.* — 2000. — Vol. 70, № 3. — P. 415–419.
35. *Yin, M. J.* The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I κ B kinase [Text] / M. J. Yin, Y. Yamamoto, R. B. Gaynor // *Nature.* — 1998. — Vol. 396. — P. 77–80.
36. *Barnes, P. J.* Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases [Text] P. J. Barnes, I. M. Adcock // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, № 9678. — P. 1905–1917.
37. *Hall, G.* Regulating the regulator: NF- κ B signaling in heart [Text] / G. Hall, J. D. Hasday, T. B. Rogers // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2006. — Vol. 41, № 4. — P. 580–591.
38. Inhibition of nuclear factor κ B by phenolic antioxidants: interplay between antioxidant signaling and inflammatory cytokine expression [Text] / Q. Ma, K. Kinneer, J. Ye, B. J. Chen // *Mol. Pharm.* — 2003. — Vol. 64, № 2. — P. 211–219.
39. *Zhang, W. J.* α -Lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells [Text] / W. J. Zhang, B. Frei // *FASEB.* — 2001. — Vol. 15. — P. 2423–2432.
40. *Houston, M. C.* The role of cellular micronutrient analysis, nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals in the prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease [Text] / M. C. Houston // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 4, № 3. — P. 165–183.
41. *Golbidi, S.* Antioxidant therapy in human endocrine disorders [Text] / S. Golbidi, I. Laher // *Med. Sci. Monit.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. RA9–24.
42. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [Text] / S. Yusuf, G. Dagenais, J. Pogue [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 3. — P. 154–160.
43. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial [Text] / M. Sacco, F. Pellegrini, M. C. Roncaglioni [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, № 12. — P. 3264–3272.
44. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial [Text] / M. Boaz, S. Smetana, T. Weinstein [et al.] // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9237. — P. 1213–1218.
45. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [Text] / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 5. — P. 383–393.
46. 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.
47. Antioxidant therapy: current status and future prospects [Text] / O. Firuzi, R. Miri, M. Tavakkoli, L. Saso // *Curr. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 3871–3888.
48. *Golbidi, S.* Antioxidants in the treatment of diabetes [Text] / S. Golbidi, S. A. Ebadi, I. Laher // *Curr. Diabetes Rev.* — 2011. — Vol. 7, № 2. — P. 106–125.
49. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials [Text] / D. Ziegler, M. Reljanovic, H. Mehnert, F. A. Gries // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — Vol. 107, № 7. — P. 421–430.
50. *Singh, U.* Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes [Text] / U. Singh, I. Jialal // *Nutr. Rev.* — 2008. — Vol. 66, № 11. — P. 646–657.

51. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) [Text] / D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau [et al.] // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, № 12. — P. 1425–1433.
52. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy [Text] / M. Reljanovic, G. Reichel, K. Rett [et al.] // *Free Radic. Res.* — 1999. — Vol. 31, № 3. — P. 171–179.
53. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy [Text] / D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau [et al.] // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22, № 8. — P. 1296–1301.
54. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie [Text] / D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad [et al.] // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20, № 3. — P. 369–373.
55. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial [Text] / A. S. Ametov, A. Barinov, P. J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 770–776.
56. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis [Text] / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler [et al.] // *Diabet Med.* — 2004. — Vol. 21, № 2. — P. 114–121.
57. *Foster, T. S.* Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy [Text] / T. S. Foster // *Diabetes Educ.* — 2007. — Vol. 33. — P. 111–117.
58. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study [Text] / M. Morcos, V. Borcea, B. Isermann [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2001. — Vol. 52. — P. 175–183.
59. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress [Text] / T. Heitzer, B. Finckh, S. Albers [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 31. — P. 53–61.
60. Kamenova, P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid [Text] / P. Kamenova // *Hormones (Athens)*. — 2006. — Vol. 5. — P. 251–258.
61. *Maritim, A. C.* Effects of α -lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [Text] / A. C. Maritim, R. A. Sanders, J. B. Watkins III // *J. Nutr. Biochem.* — 2003. — Vol. 14. — P. 288–294.
62. *Obrosova I. G.* Early changes in lipid preoxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: effect of DL α -lipoic acid [Text] / I. G. Obrosova, L. Fathallah, D. A. Greene // *Europ. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 398. — P. 139–146.
63. Diabetes-induced changes in lens antioxidant status, glucose utilization and energy metabolism: effect of DL α -lipoic acid [Text] / I. G. Obrosova, X. Cao, D. A. Greene, M. J. Stevens // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41. — P. 1442–1450.
64. Efficacy of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneural blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of sciatic nerve [Text] / L. J. Coppey, J. S. Gellett, E. P. Davidson [et al.] // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1927–1937.
65. The effects of treatment with α -lipoic acid or evening primrose oil on vascular haemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat [Text] / I. Ford, M. A. Cotter, N. E. Cameron, M. Greaves // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50. — P. 868–875.
66. *Piotrowski, P.* Neuronal death in the rat hippocampus in experimental diabetes and cerebral ischemia treated with antioxidants [Text] / P. Piotrowski, K. Wierzbicka, M. Smialek // *Folia Neuropathol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 147–154.
67. α -Lipoic acid protects diabetic apolipoprotein E-deficient mice from nephropathy [Text] / X. Yi, V. Nickleit, L. R. James, N. Maeda // *J. Diabet. Complications*. — 2011. — Vol. 25, 3. — P. 193–201.
68. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and the increase in heart mitochondrial superoxide production [Text] / A. E. Midaoui, A. Elimadi, L. Wu [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16. — P. 173–179.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС В ПАТОГЕНЕЗІ ДІАБЕТИЧНИХ МІКРО- ТА МАКРОСУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ЯК МІШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунська М. Ю.¹

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
¹Харківська медична академія післядипломної освіти

Огляд присвячено патогенетичній ролі вільних радикалів у розвитку специфічних та неспецифічних судинних ускладнень цукрового діабету. Обґрунтовується перспективність застосування антиоксидантних терапевтичних засобів, зокрема α -ліпоєвої кислоти, з метою відновлення редокс-гомеостазу та усунення негативних наслідків його дисбалансу.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет, діабетичні ускладнення, вільні радикали, стрес-чутливі сигнальні шляхи, α -ліпоєва кислота.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРО- И МАКРОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.¹

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;
¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обзор посвящен патогенетической роли свободных радикалов в развитии специфических и неспецифических сосудистых осложнений сахарного диабета. Обосновывается перспективность применения антиоксидантных терапевтических средств, в частности α -липоевой кислоты, в целях восстановления редокс-гомеостаза и устранения негативных последствий его дисбаланса.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет, диабетические осложнения, свободные радикалы, стресс-чувствительные сигнальные пути, α -липоевая кислота.

OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF DIABETIC MICRO- AND MACROANGIOPATHY AS A TARGET FOR THERAPEUTIC IMPACT

V. Poltorak, N. Krasova, M. Gorshunsk¹

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;
¹Kharkiv Postgraduate Medical Academy

The review is devoted to the pathogenic role of oxidative stress in specific and nonspecific diabetic vascular complications development. Perspectives of antioxidant therapy, in particular, α -lipoic acid, in order to restore redox homeostasis and eliminate the negative consequences of its imbalance are grounded.

K e y w o r d s: diabetes mellitus, diabetic complications, free radicals, stress-activated signaling pathways, α -lipoic acid.