

УДК 615.038.001:577

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

*Кокошкина О. А., Коломийчук С. Г.*

В настоящее время среди эндокринной патологии сахарный диабет занимает первое место по распространенности, и каждые 10 – 15 лет количество больных с сахарным диабетом удваивается. Характерным для сахарного диабета является частая инвалидность и высокая смертность населения [1]. Инсулинзависимый сахарный диабет, как хроническое гипергликемическое состояние, очень часто сопровождается такими осложнениями, как микро- и макроангиопатии, ретинопатии и полинейропатии [2; 3; 4]. Диабетическая ретинопатия является одним из наиболее распространенных сосудистых осложнений диабета, составляя 70% поражений глаза, а диабетическая катаракта около 30% [5]. Известно, что у больных сахарным диабетом поражение периферических сосудов наблюдается в 30 раз чаще, чем у пациентов того же возраста без сахарного диабета [6].

Большую роль в развитии диабетических ангиопатий играет нарушение углеводного и липидного обмена, а также процессов свободнорадикального окисления липидов крови и стенок сосудов [1; 7]. Установлено, что длительное повышение глюкозы в крови способствует развитию процессов гликозилирования белков плазмы крови, базальных мембран и мембран эритроцитов [8]. Гликозилирование апопротеинов у транспортных форм липидов плазмы крови вызывает изменения их структурно - функциональных свойств, что приводит к накоплению в крови пре- $\beta$ - и  $\beta$ -липопротеидов и повышению атерогенности липидного спектра [9]. Эти изменения при стрептозотоциновом диабете у крыс сопровождаются повышением в крови содержания общих липидов, триглицеридов, холестерина и  $\beta$ -липопротеидов [10]. Гликозилирование липопротеинов особенно активно протекает при повышении уровня глюкозы в крови, в частности у больных сахарным диабетом [10]. Если в норме у человека гликозилировано 1,3-2% лизиновых остатков липопротеинов низкой плотности, то у больных диабетом это значение увеличивается в 2 – 3 раза [11]. Очевидно, большая часть гликозилированных липопротеинов образуется в крови, однако нельзя исключить возможность гликозилирования и в отдельных органах и тканях [12]. В результате

комбинированного действия двух процессов – гликозилирования и пероксидации, липопротеины имеют более высокий атерогенный потенциал [13]. Модифицированные липопротеины приобретают патологические свойства при нарушении равновесия их образования и катаболизма [10].

Учитывая то обстоятельство, что эритроциты чувствительны к окислительному стрессу, из-за повышенного содержания в мембране полиненасыщенных жирных кислот, высокой концентрации кислорода в клетке и отсутствия возможности ресинтезировать поврежденные структуры [14], обнаруженное повышение в крови крыс со стрептозотоциновым диабетом содержания диеновых конъюгатов, кетодиенов, триенов и конечных продуктов окисления липидов – шиффовых оснований и малонового диальдегида, снижение уровня восстановленного глутатиона, активности глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы, свидетельствует об активации процессов свободнорадикального окисления в клетке [10; 15]. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах приводит к нарушению микроциркуляции и образованию макроангиопатий у больных сахарным диабетом [16; 17].

Изменения в гормональном, углеводном, липидном обмене, системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты эритроцитов при стрептозотоциновом диабете у животных соответствуют изменениям у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [10; 18; 19].

Известно, что интенсификация полиолового пути обмена глюкозы при экспериментальном стрептозотоциновом диабете вызывает развитие таких осложнений, как ретинопатия и диабетическая катаракта. Активация альдозоредуктазы и ингибирование сорбитолдегидрогеназы, как следствие уменьшения соотношения НАД\НАДН и НАДФ\НАДФН в эпителиальных клетках хрусталика, обуславливают накопление сорбитола и фруктозы и развитие гиперосмолярности [20; 21]. Изменение осмолярности вызывает гидратацию клеток, в частности эпителия хрусталика, потерю ионов  $K^+$ , аккумуляцию ионов  $Na^+$  и набухание хрусталика. Описанная последовательность является универсальной как для хрусталика, так и для сосудов и периферических нервов, т.е. для тканей, у которых развиваются патологические состояния, характерные для сахарного диабета [22; 23; 24; 25].

Таким образом, современные механизмы патогенеза осложнений диабета, в частности при периферической нейропатии, не исчерпываются только активацией полиолового пути обмена глюкозы. В тканях диабетических животных активируются свободнорадикальные, пероксидные процессы и усиливается неферментативное гликозилирование белков. Деструктивное действие активных кислородных метаболитов проявляется в повышенной частоте конформационных изменений макромолекул вследствие

окислительной модификации белков и поражения мембранных структур клетки [12; 25; 26; 27].

Исследование клеток различных типов, характеризующихся различной чувствительностью к инсулину и глюкозе, свидетельствует о тканевой специфичности изменений метаболизма в процессе развития диабетической патологии [23]. При аллоксановом диабете отмечалось изменение уровня различных форм никотинамидных коферментов в зависимости от ткани и возрастной группы крыс [28]. Важная роль при развитии диабетических осложнений отводится также метилглиоксалу и ацетоацетату – продуктам промежуточного метаболизма глюкозы и жирных кислот. Обнаружена взаимосвязь между увеличением уровня метилглиоксала, снижением содержания тиамин и нарушением толерантности к глюкозе [29].

Известно также, что длительный дефицит витамина  $D_3$  может быть одной из причин возникновения сахарного диабета. При экспериментальном аллоксановом диабете отмечалось снижение уровня активных метаболитов витамина  $D_3$ , что может быть обусловлено нарушением его всасывания в слизистой оболочке тонкого кишечника, транспорта из ретикулоцитов в гепатоциты и ингибированием витамин- $D_3$ -25-гидроксилазных систем печени [30; 31].

При сахарном диабете, особенно в состоянии декомпенсации заболевания, нарушается обеспеченность организма витаминами группы В, в частности рибофлавином и никотиновой кислотой, что приводит к ослаблению процессов их превращения в коферментные формы [32; 33; 34]. Поэтому значительная роль в комплексной терапии инсулинзависимого сахарного диабета отводится витаминотерапии, которая способствует компенсации процессов метаболизма. В ряде работ показан позитивный эффект использования витаминов и витаминных комплексов для коррекции нарушений при сахарном диабете [31; 33; 35; 36; 37; 38].

У животных с гипергликемией, как результат D-гиповитаминоза, назначение витамина  $D_3$  улучшало клиренс глюкозы и повышало уровень инсулина. Введение физиологической дозы витамина  $D_3$  предупреждало развитие сахарного диабета у животных, о чем свидетельствует сохранение на толерантном уровне содержания глюкозы и инсулина и отсутствие повреждений  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [31].

Известно, что дегидроаскорбиновая кислота имеет диабетогенное действие и повышение ее уровня усложняет протекание диабета. Применение никотинамида способствовало коррекции нарушенного соотношения дегидроаскорбиновой кислоты к аскорбиновой кислоте в эритроцитах при стрептозотоциновом диабете у крыс [15].

Введение никотинамида, в качестве предшественника НАД, при

стрептозотоциновом диабете у крыс нормализовало активность ферментов антиоксидантной системы, содержание восстановленного глутатиона и продуктов перекисного окисления липидов в крови и печени [15; 35].

Установлено, что у животных с выраженной гипергликемией использование никотинамида имело выраженное коррегирующее влияние на активность ферментов полиолового пути посредством изменения окислительно-восстановительного состояния свободных НАД(Ф)-пар. Увеличение соотношения НАДФ\НАДФН ингибирует альдозоредуктазу, а НАД\НАДН активирует сорбитол-дегидрогеназу, что уменьшает содержание сорбитола и глюкозы, способствуя предупреждению прогрессирования патологического процесса [23; 25]. При этом уменьшалось содержание гликозилированного гемоглобина и 2,3-дифосфоглицерата, что способствовало нормализации кислородно-транспортной функции крови [23].

Предварительное введение крысам витаминного комплекса, содержащего никотинамид, тиамин, рибофлавинмононуклеотид, пантотенат, пиридоксин, и липоевую кислоту, в значительной степени предупреждало изменение уровня флавиновых и никотинамидных коферментов при последующем действии аллоксана. Наибольший эффект обнаружен у молодых и старых животных [28].

Учитывая интенсификацию процессов перекисного окисления липидов в тканях при сахарном диабете [37; 39; 40; 41; 42], весьма перспективным является использование препаратов с антиоксидантным и мембранно-стабилизирующим действием.

Препарат “матолоТ” содержащий каротиноид ликопин, существенно увеличивал антиоксидантную активность и нормализовывал показатели липидного обмена в крови а также некоторые показатели протеиназно-ингибиторного баланса в крови, и слезной жидкости, снижая выраженность микроангиопатий при аллоксановом диабете у кроликов [41].

Применение липохромина, в состав которого входят антиоксидантные компоненты – токоферолы, аскорбиновая кислота и β-каротиноиды, существенно улучшало состояние антиокислительной системы и снижало содержание токсичных гидропероксидов у больных с диабетическими ангио- и ретинопатиями [42].

Важно отметить, что применение препаратов, имеющих различные механизмы действия, фенсукцинала (антиоксидант) и минидиаба (стимулирует выделение инсулина β-клетками поджелудочной железы), положительно влияло на восстановительные процессы в клеточных структурах микрососудов сетчатки, активируя в них белковый синтез, уменьшая альтерацию сосудов и нейронов сетчатки при стрептозотоциновом диабете у мышей и крыс [43].

В последнее время определенное внимание уделяется использованию

пептидных биорегуляторов – эпиталамину, кортексину, ретилину (комплексы полипептидов, выделенные из органов телят с молекулярной массой не более 10 кД) в качестве препаратов, повышающих активность антиокислительной системы, чувствительность тканей к эндогенному инсулину, снижающих гликемию, глюкозурию и уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом [44]. Следует также отметить, что пептидные биорегуляторы воздействуя на процессы межклеточной регуляции, способствуют восстановлению регуляторных механизмов синтеза белка и восстановлению нарушенных структур сосудистой стенки.

Таким образом, биологически активные вещества, оказывающие антиокислительное и мембранно-стабилизирующее действие, нормализующие обменные процессы в организме и сокращающие сроки достижения клинической и метаболической компенсации диабета без существенного изменения суточной дозы экзогенных сахаропонижающих препаратов [33; 36], могут быть предложены для комплексной терапии больных сахарным диабетом.

#### **Список литературы**

1. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1987.
2. Williamson J.R., Chang K., Frangos M. Et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications // *Diabetes*. – 1993. – V. 42. – P. 801–813.
3. King G.L., Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1996. – V. 25. – №4. – P. 255–269.
4. Сергієнко О.О. Патогенез діабетичних ангіопатій // *Практ. діабетологія*. – К.: Вид-во Укр. Ін-ту ендокринології та обміну речовин АМН, 1997. – С. 29–39.
5. Kohner E.M., Porta M., Nyer S.L. Pathogenesis of diabetic retinopathy and cataract // *Textbook of Diabetes*. Pickup J., Williams G. eds. – Oxford. 1991. – P. 564–574.
6. Салтыков Б.Б., Великов В.К., Шубина О.И., Зеленчук Н.И. О частоте развития микроангиопатий при инсулинзависимом сахарном диабете (по данным морфологического исследования биоптатов кожи) // *Архив патологии*. – 1985. – №2. – С. 47-51.
7. Звершановский Ф.А., Жулкевич И.В., Данилишина В.С., Жулкевич Г.Д. Показатели липидного обмена и их связь с нарушениями микроциркуляции при сахарном диабете // *Пробл. эндокринологии*. – 1987. – Т. 38. – №4 – С. 15–18.
8. Веролович В.П., Макашев Ж.К., Петренко Е.П. Зависимость резистентности эритроцитов от активности антиокислительных ферментов // *Гематология и трансфузиология*. – 1985. – №5. – С. 31–35.
9. Аметов А.С., Петрова Н.В., Винницкая Н.А., Топчиашвили В.З. Атерогенность липидного спектра плазмы крови на фоне сахароснижающей терапии у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Пробл. эндокринологии*. – 1995. – Т. 41. №3. – С. 13–16.
10. Тржецинський С.Д., Красько М.П. Стан гормонального, вуглеводного, ліпідного обміну та вільнорадикального окислення у тварин із експериментальним діабетом // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія* – 2001. – №2. – С. 83–88.

11. Schmid-Schonbein H., Volger E. Red cell aggregation and red cell deformability in diabetes // *Diabetes*. – 1979. – V. 25 – P. 104 – 107.
12. Yue D.K., McLennan S., Turtle J.R. Non-enzymatic glycosylation of tissue protein in the rat // *Diabetologia*. – 1983. – V. 24. – P. 337 – 381.
13. Lyons T.J. Glycation and oxidation. A role in the pathogenesis of atherosclerosis // *Amer. J. Cardiol*. – 1993. – 71. – P. B26-B31.
14. Frada O.G., Tappel A.L., Leibovitz B.E. et al. // *Lipids*. – 1990. – V. 25. – №2. – P. 111 – 114.
15. Оліярник О.Д., Великий М.М., Махневич Т.Р. Особливості Гальмування активності каталази 3-амино-1,2,4-триазолом в еритроцитах і печінці щурів зі стрептозотоциновим діабетом // *Український біохімічний журнал*. – 1999. – Т. 71 – №1. – С. 77 – 82.
16. Jain S.K., McVie R., Duett J. Et al. Eritrocyte membrane lipid peroxidation and gylsilated hemoglobin in diabets // *Diabetes*. – 1989. – V. 38. – P. 1539 – 1542.
17. Kennedy L., Mehl T.D., Elder E. Et al. Nonenzymatic glycosylation of serum and plasmaproteins // *Diabetes*. – 1982. – №31. – P. 52 – 56.
18. Ефимов А.С., Науменко В.Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями // *Пробл. эндокринологии*. – 1985. – Т. 31. – №1. – С. 6 – 9.
19. Дебов И.И., Горельшчева В.А., Романовская Г.А. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная ферментативная защита у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом // *Пробл. эндокринологии*. – 1992. –Т. 38. – №6. – С. 32 – 33.
20. Gabbay K.H. Nyl sorbitol pathway and the complications of diabetes // *New Engl. J. Med*. – 1973. – V. 288. – P. 831 – 836.
21. Кривко Ю.Я. Діабетична ретинопатія. Обмін сорбітолу в кришталику ока щурів при стрептозотоциновому діабеті // – 2001, – №2. – С. 80 – 83.
22. Mazzanti L., Mutus B. Diabetes-induced alterations in platelet metabolism // *Clinical Biochemistry*. – 1997. – V. 30. – №7. – P. 509 – 515.
23. Федик М.Я. Нікотинамідні коферменти у корекції метаболічних порушень при експериментальному стрептозотоциновому діабеті у щурів: Автореф. дисс.. канд. біол. наук: 03.00.04 / Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. – Київ, 1998. – 19 с.
24. Кучмеровська Т.М. Діабетична нейропатія // *Ендокринологія*. – 1999. – Т. 4. – №2. – С. 159 – 167.
25. Кривко Ю.Я., Козицький З.Ю., Сергієнко О.О., Кучмеровська Т.М., Великий М.М. Діабетична нейропатія. Метаболізм сорбітолу у тканині сідничного нерва при стрептозотоциновому діабеті // *Український Біохімічний журнал* – 2001. – Т. 73. – №2. – С. 69 – 73.
26. Barlett S. Barbara and Stadtman R. Earl. Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress // *The Journal of. Biological Chemistry*. – 1997. – V. 272. – P. 20313-20316.
27. Sastre Juan, Pallardo V. Federico, and Vina Jose. Mitochondrial Oxidative Stress Plays a Key Role in Aging and Apoptosis // *Critical Review* – 2000. – P. 427 – 432.
28. Карпов Л.М., Савлучинская Л.Г., Ахмед Абдулла Саммак, Ершова О.Н., Сорокин А.В., Будняк А.К., Кокошкина О.А. Аллоксановый диабет у крыс разного возраста с различной обеспеченностью витаминами группы “В” // *Прискорене старіння та шляхи його профілактики (Одеса, 18 – 19 жовтня 2001 р.)*. – Тез. доп. – К., 2001. – С.144 – 145.

29. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия – 1998. – Т. 63. – №11. – С. 1470 – 1479.
30. Стефанов М.В., Апуховская Л.И. Особенности обмена витамина D<sub>3</sub> в клетках печени при экспериментальном сахарном диабете // Украинский биохимический журнал – 1996. – Т. 68. – №1. – С. 66 – 72.
31. Апуховська Л.І. Фізіологічна функція вітаміну D<sub>3</sub> і його обмін в організмі та за деяких патологій // Український Біохімічний журнал. – 2000. – Т. 72. – №4 – 5. – С. 138 – 146.
32. Карпов Л. М. Реализация специфической активности функционально связанных витаминов группы В, их производных и комплексов при различных состояниях организма: Дис. докт. биол. наук: 14.00.25.7 – Одесса, 1994. – 505 с.
33. Карабун П.М. “Мульти - Табс” в комплексном лікуванні хворих на цукровий діабет // Лікування та діагностика. – 1997. – Спец. вип. №1. – С. 22.
34. Будняк О.К. Порушення обміну рибофлавіну та його функцій у тварин і можливість їх корекції: Автореф. дисс...канд. біол. наук: 03.00.04 / Харківський національний університет ім В.Н. Каразіна МОНУ. – Харків, 2001. – 20 с.
35. Великий М.М., Бурда В.А., Біронт Н.Б., Оліярник О.Д., Великий А.М. Вплив нікотинаміду на активність ферментів антиоксидантного захисту при експериментальному діабеті // Український біохімічний журнал. – 1996. – Т. 68. – №2. – С. 109-114.
36. Тронько Н.Д., Большова Е.В., Кульчицкая Н.О., Попова В.В. Применение мультивитаминов “Мульти - Табс” в комплексном лечении сахарного диабета I типа у детей и подростков // Лікування та діагностика – 1997. Спец. вип. №1. – С. 20 – 21.
37. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК “Наука/Интерпериодика”, 2001. – 344 с.
38. Карпов Л. М., Абдулла Саммак Ахмед, Васильева Т. В., Погосова О. Б., Петросян А. Л. Застосування полівітамінних препаратів для корекції порушень обміну у щурів з аллоксановим діабетом // Вісник ОНУ. Серія біологія – 2001. – Т. 6. – Вип. 1. – С. 166– 170.
39. Костюк Е.П. Клеточные механизмы развития диабетических нейропатий // Нейрофизиология. – 1998. – Т. 30. – №2. – С. 151 – 160.
40. Zingg Jean-Marc, Ricciarelli Roberta, and Azzi Angelo. Scavenger receptors and modified lipoproteins: fatal attractions // Critical Review – 2000. – P. 397 – 401.
41. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Кузнецова Т.П., Давыдова Н.Г., Олферьев А.М., Кост О.А., Никольская И.И., Капитанов А.Б. Экспериментальное обоснование использования ликопинсодержащего препарата “Томатол” в комплексном лечении диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии – 2000. – Т. 116. – №5. – С. 31 – 34.
42. Михейцева И.Н., Кашинцева Л.Т. Оксидантный и антиоксидантный статус больных с диабетическими изменениями глазного дна и его коррекция препаратом липохромином // Офтальмологический журнал. – 2001. – №2. – С. 29 – 33.
43. Кашинцева Л.Т., Мальцев Э.В., Думброва Н.Е., Полтораки В.В., Гладких А.И., Горбенко Н.И., Нестерук Н.И., Ильина С.И. Изменения обочек глаза при экспериментальном диабете и их фармакологическая коррекция // Офтальмологический журнал. – 1997. – №5. – С. 366 – 371.
44. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов в офтальмологии // Вестник офтальмологии – 1999. – Т. 115. – №5. – С. 42 – 45.

Поступила в редакцию 20.03.2003 г.