

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: ИСТОЧНИКИ ОБРАЗОВАНИЯ, СОСТАВЛЯЮЩИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ

УДК 577.158:616.379—008.64—092

Поступила 5.10.2009 г.



О.В. Занозина, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии;
Н.Н. Боровков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии;
Т.Г. Щербатюк, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Проанализированы новые данные по окислительному стрессу, в частности у больных сахарным диабетом. Выделены особенности свободно-радикального окисления при данной патологии, конкретизированы источники повышенной генерации свободных радикалов, включающие не только шесть путей измененного метаболизма глюкозы, но и последствия гиперинсулиемии, а также нарушения содержания и функциональной активности антиоксидантов в связи с гликозилированием.

Оценена взаимосвязь перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, подчеркнута связь генерации свободных радикалов с карбонильным стрессом и гликозилированием, что можно расценивать как синдром взаимного отягощения.

Приведены различные точки зрения на составляющие окислительного стресса при сахарном диабете типа 2-го типа.

Ключевые слова: свободные радикалы, окислительный стресс, карбонильный стресс, окислительная модификация белков, гликозилирование, антиоксиданты, сахарный диабет 2-го типа.

English

Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2nd type: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity

O.V. Zanozina, c.m.s., assistant of a hospital therapy chair;
N.N. Borovkov, M.D., professor, head of a hospital therapy chair;
T.G. Sherbatyuk, B.D., professor, head of a biology chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

The new data of oxidative stress, particularly in patients with a diabetes mellitus, is analyzed. The free-radical oxidation peculiarities at the given pathology are distinguished, the sources of the free radical increased generation, including not only six ways of the glucose altered metabolism, but the hyperinsulinemia consequences, as well as the antioxidant maintenance and functional activity disturbance because of glycolysis, are concretized.

The intercommunication of the lipid peroxidation and oxidative modification of proteins is assessed; a relationship of the free radical generation with a carbonyl stress and glycolysis is emphasized, which can be assessed as a mutual aggravation syndrome.

The different view points of the oxidative stress components at a diabetes mellitus of the 2nd type are presented.

Key words: free radicals, oxidative stress, carbonyl stress, oxidative modification of proteins, glycolysis, antioxidants, diabetes mellitus of the 2nd type.

Любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода (АФК) и интенсификации свободно-радикального

окисления биосубстратов [1]. Окислительный стресс (ОС) развивается при наличии серьезного дисбаланса продукции свободных радикалов и ослабления ан-

Для контактов: Занозина Ольга Владимировна, тел. раб. 8(831)438-93-83, тел. моб. +7960-172-77-85; e-mail: zwx2@mail.ru.

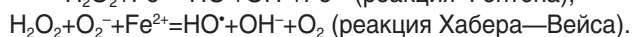
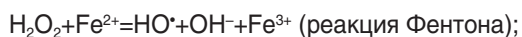
тиоксидантной защиты, что приводит к деструкции на клеточном, тканевом и организменном уровнях [2—5]. Свободные радикалы входят в комплекс причин происхождения различных заболеваний [7], в том числе нейродегенеративных нарушений [8] и, конечно, сахарного диабета [9]. Это дает основание говорить о формировании в настоящее время новой области науки — свободно-радикальной медицины и биологии [9].

При сахарном диабете (СД) ОС представляет собой нарушение в организме баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты, что в различной степени выраженности сопровождается дефицитом инсулина или инсулинорезистентностью (являются одними из обязательных компонентов патогенеза сосудистых осложнений диабета) [9].

Наибольшее количество свободных радикалов в организме относится к соединениям реактивного кислорода. АФК имеют очень короткий период жизни: супероксидный анион-радикал кислорода и алкоксильный радикал — 10^{-6} с, гидроксильный радикал — 10^{-9} с, пероксильный — 10^{-12} с [10].

Супероксидный анион является первым продуктом активации молекулы кислорода и родоначальником всех АФК in vivo [11], сравнительно малоактивен. Гидроперекисный радикал (HO_2^*) обладает более выраженной повреждающей способностью, чем супероксидный анион-радикал. Основным повреждающим агентом в клетке является гидроксил-радикал (OH^*) [12—13], который может разрывать любую С—Н и С—С связь [14—15]. Образование OH^* отмечено в реакциях окисления арахидоновой кислоты, в реакции Хабера—Вейса, при микросомальном окислении, в реакциях с флавиновыми ферментами и коэнзимом Q, однако основным источником OH^* в большинстве биологических систем служит реакция Фентона с участием металлов переменной валентности, главным образом железа [16].

Перекись водорода (H_2O_2) не имеет непарных электронов и не является свободным радикалом. Это соединение может образовываться в клетке непосредственно из кислорода путем его двухэлектронного восстановления ксантинооксидазой и флавиновыми оксидазами, а также в результате дисмутации супероксиданион-радикала (спонтанной или ферментативной) [10, 17]. Суть токсичности перекиси водорода состоит в том, что при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом или в присутствии ионов железа (Fe^{2+}) она способна быстро распадаться с образованием гидроксильного радикала [5, 9]:



К реактивным радикальным соединениям азота относятся монооксид азота (NO^*), диоксид азота (NO_2^*), к реактивным нерадикальным формам — азотистая кислота (HNO_2), нитрозильный катион (NO^+), нитроксильный анион (NO^-), тетроксид диазота (N_2O_4), триоксид диазота (N_2O_3), пероксинитрит (ONOO^-), нитрилкатион (NO_2^+), алкил-пероксинитриты (ROONO). К реактивным радикальным соединениям хлора относится атомный хлор (Cl^*), к реактивным нерадикаль-

ным — гипохлорная кислота (HOCl), хлор (Cl_2), нитрил хлорида (NO_2Cl) [9].

Хотя АФК и оказывают выраженный эндотоксический эффект, основу токсического действия кислородных радикалов составляет сопряженная реакция супероксидного анион-радикала с оксидом азота, результатом которой является образование пероксинитрита: $\text{NO} + \text{O}_2^- = \text{ONOO}^-$ [17]. Это важный момент в механизме передачи сигнала в тканях. Скорость взаимодействия NO с O_2^- в 3 раза выше, чем NO с супероксиддисмутазой (СОД), в связи с чем NO успешно конкурирует с СОД за супероксидный радикал [9, 17]. Пероксинитрит обладает гораздо большей реакционной способностью, чем оксид азота или супероксидный анион-радикал [17]. Он участвует во многих химических реакциях в биологических системах, в том числе в нитрировании остатков тирозина в белках, инициации перекисного окисления липидов, инактивации аконитаз, подавлении транспорта электронов в митохондриях и в окислении биологических тиолов. Пероксинитрит является сильным ДНК-расщепляющим агентом, в итоге возникает апоптоз [17].

АФК постоянно образуются в ходе нормального метаболизма в клетках аэробных организмов в результате их жизнедеятельности.

Основных источников АФК в организме несколько. Во-первых, это оксидазные, или основные, реакции, происходящие в митохондриальной цепи переноса электронов и сопряженные с образованием АТФ. Есть данные, что до 5—10% образовавшихся в митохондриях АФК способны вызывать свободно-радикальные реакции на липидах мембраны [5]. В этом процессе кислород в конечном итоге восстанавливается четырьмя электронами до воды. Однако в процессе химических реакций происходит одноэлектронное восстановление кислорода вследствие «утечки» электронов с начальных и средних участков митохондриальной цепи переноса электронов, причем образовавшийся O_2^* далее восстанавливается до H_2O_2 , при разложении которой возникает OH^* [5].

Во-вторых, это оксигеназные реакции, реализующиеся преимущественно в системе микросомального окисления, содержащей цитохром P-450. В этом случае отсутствует полное восстановление кислорода до воды и образуются активные формы кислорода: супероксидный анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал [9, 10].

В-третьих, токсичные супероксиданион-радикалы генерируются при фагоцитозе [3—6]. Установлено, что при воспалении фагоцитами и Т-киллерами активно продуцируются средние участки митохондриальной цепи переноса электронов, причем образовавшиеся соединения O_2^- , HOCl , NO обладают выраженными бактерицидным и противоопухолевыми действиями [9].

В-четвертых, при аутоокислении гемоглобина в метгемоглобин (в норме 3% ежедневно) происходит образование супероксиданион-радикала [5].

В-пятых, при аутоокислении эндогенных катехоламинов, флавинов, хинонов и тиолов также образуется супероксиданион-радикал [5].

В-шестых, образование свободных радикалов происходит в ксантинооксидазной реакции, в частности при ишемии тканей [5].

В-седьмых, при взаимодействии металлов переменной валентности (железо, медь, магний, марганец) с молекулярным кислородом образуются АФК [5].

Закрывает список эндогенных источников АФК образование синглетного кислорода, который характеризуется тем, что молекула кислорода, получив дополнительную энергию, в частности при дисмутации супероксиданион-радикалов или при распаде гидроперекисей липидов, взаимодействует с биологическими субстратами в 1500 раз активнее триплетного кислорода [5]. Побочными продуктами важнейших метаболических реакций с участием молекулярного кислорода и являются АФК, которые взаимодействуют с нерадикальными соединениями и образуют новые свободные радикалы. Вследствие этого происходит окислительная модификация биополимеров: белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов [3, 5, 9].

АФК участвуют в синтезе простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, в метаболизме белков, липидов, нуклеиновых кислот, гликозаминогликанов, в регуляции проницаемости плазматической мембраны клеток и функции транспортеров и рецепторной передачи сигнала [3, 9, 14, 15]. АФК, взаимодействуя ковалентно, модифицируют протеины, меняя их конформацию (пространственную форму), повышают чувствительность к действию протеолитических ферментов, осуществляя их физиологическую денатурацию [18].

Исследованиями последних лет доказано, что ОС блокирует синтез белка и нуклеиновых кислот, подавляет гликолиз, способствует разобщению окислительного фосфорилирования, ингибирует активность некоторых ферментов, нарушает функцию тканей. Указанные изменения возникают тогда, когда антиоксидантная система не способна нейтрализовать токсическое действие свободных радикалов [9].

Система антиоксидантной защиты представлена специализированными ферментативными системами (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, гемосодержащие пероксидазы) и неферментативными соединениями различной химической природы (хелаты металлов — трансферрин, церулоплазмин, ингибирующие фазу инициации ПОЛ; «улавливатели» свободных радикалов — аскорбат, витамин Е, восстановленный глутатион, коэнзим Q, мочевиная кислота, билирубин), которые прерывают распространение процесса ПОЛ [3, 5, 9, 10].

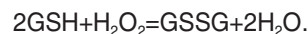
Супероксидный радикал в норме удаляется системой антиоксидантной защиты. В митохондриях он с помощью фермента СОД конвертируется в H_2O_2 , затем расщепляется до H_2O и O_2 глутатионпероксидазой (в митохондриях) или диффундирует в цитоплазму, где детоксицируется каталазой в пероксисомах [19]. В присутствии металлов (Fe, Cu) H_2O_2 может разлагаться с образованием высоко-реактивного гидроксил-радикала (реакция Фентона) [3, 9, 20].

Ферментативные антиоксиданты являются высокоспецифичными. СОД — семейство металлофермен-

тов с различной внутриклеточной локализацией и гетерогенностью. СОД катализируют реакцию дисмутации супероксидного радикала с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода со скоростью в 10 000 раз выше, чем спонтанная дисмутация в физиологических условиях [20]. Существует две изоформы этого фермента — марганецсодержащая и медь-цинк-содержащая. Последняя содержится в высоких концентрациях в островках поджелудочной железы, что, вероятно, обеспечивает гомеостаз; марганецсодержащая форма содержится в митохондриях [9, 19—21].

Вторым ферментом, ускоряющим нейтрализацию H_2O_2 до воды и кислорода, является каталаза. Она относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность, локализуется внутриклеточно, а во внеклеточных жидкостях быстро теряет свою активность. Каталаза менее активна в отношении перекиси водорода, чем глутатионпероксидаза, и неактивна в отношении липопероксидов, однако при ОС начинает играть важную роль в разложении перекиси водорода [19, 22].

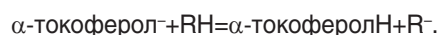
Глутатионпероксидаза обнаруживается в цитозоле и митохондриях, осуществляет разложение H_2O_2 посредством окисления глутатиона (GSH) даже с большей эффективностью, чем каталаза. Реакция имеет следующий вид [20]:



Глутатион является ключевым внутриклеточным антиоксидантом и участвует в биохимических превращениях витаминов С и Е, липоевой кислоты, убихинона, в регуляции тиосульфидного равновесия и синтеза нуклеиновых кислот, в сохранении оптимального состояния и функций биологических мембран, в обмене эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов. Глутатион выступает в качестве резерва цистеина в клетке, принимает участие в регуляции синтеза белков теплового шока, а также в реализации механизмов программируемой клеточной гибели [20].

Глутатион способствует перестройке дикарбонильных производных в гидроксикислоты, в частности метилглиоксала в лактат, проявляя функцию детоксикации, хотя это и не является антиоксидантным эффектом глутатиона [23].

Если образование иона гидроксила все же произошло и индуцировано перекисное окисление, образовавшиеся липидные радикалы могут быть обезврежены при взаимодействии с природным антиоксидантом — витамином Е (α -токоферол), и тогда вместо чрезвычайно реакционно способных липидных радикалов образуется малоактивный — феноксильный радикал витамина Е. При взаимодействии с жирными кислотами вновь идет инициация образования радикалов:



Таким образом, α -токоферол является как антиоксидантом, так и прооксидантом, может поддерживать процессы ПОЛ в организме на определенном стационарном уровне [2—5].

Фенольные антиоксиданты обладают ограниченной

эффективностью, поскольку образующиеся с их участием липопероксидазы крайне нестойки и могут разлагаться с образованием вторичных алкильных радикалов, инициирующих зарождение новых цепных реакций.

Следующая линия защиты — активация фосфолипазы A2 и липопероксидазы — GSH-пероксидазы и глутатион-S-трансферазы, что тормозит механизм разветвления цепи окисления:



Неселеновые глутатион-S-трансферазы способны осуществлять прямое восстановление окисленных ацилов мембранных фосфатидилхолинов (ФХ) при протекании нормальных метаболических процессов, тогда как при патологических состояниях, в условиях накопления продуктов фосфолипазного гидролиза — свободных полиненасыщенных жирных кислот, основная роль в детоксикации мембранных LOOH принадлежит селеновым глутатион-S-трансферазам [24—26].

Восстановление образовавшихся форм антиоксидантов — феноксильного радикала α -токоферола и окисленного глутатиона GSSG — происходит с участием аскорбиновой кислоты при образовании радикалов аскорбата и дегидраскорбата, которые могут вести себя аналогично радикалам α -токоферола.

Таким образом, α -токоферол, аскорбиновая кислота и бета-каротин являются минорными захватчиками АФК, но, вероятно, *in vivo* они и эту функцию не исполняют: так как на 1500 молекул АФК в ЛПНП приходится только 4—5 молекул α -токоферола-захватчика и такая защита вряд ли может быть существенной. К тому же аскорбиновая кислота, α -токоферол и бета-каротин, как и АФК, являются экзогенными участниками метаболизма и в силу этого вряд ли принимают серьезное участие в курировании ОС [18].

Альфа-липоевая кислота играет уникальную, единственную в своем роде роль в антиоксидантной защите. Ее редокс-потенциал (–320 мВ) ниже, чем у системы глутатиона (–280 мВ), следовательно, при уменьшении редокс-потенциала альфа-липоевая кислота может регенерировать глутатион [9], а также сокращать переход цистеина в цистин, что тоже важно для антиоксидантной защиты.

Среди всего перечня антиоксидантов и захватчиков АФК олеиновая жирная кислота — единственная, которая является одновременно как активным антиоксидантом, так и активным захватчиком АФК [18].

Окисление глюкозы в условиях гипергликемии и подавления активности ферментов гликолиза происходит альтернативными путями, включая полиольный путь, гексозаминовый путь, путь неферментативного гликозилирования, в результате чего и генерируются свободные радикалы [27]. Подтверждено, что в образовании источников свободных радикалов при СД участвуют шесть путей метаболизма глюкозы.

Во-первых, активируется аутоокисление глюкозы и ее метаболических интермедиатов (глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата) [27—31], в результате чего образуются реактивные дикарбонильные сахара — метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, запускающие про-

цесс неферментативного, или аутоокислительного, гликозилирования белков с образованием активных форм кислорода [32]. Этот процесс ведет к апоптозу клетки [33, 34], что подтверждает причинно-следственную связь окислительного и карбонильного стрессов [23].

Во-вторых, происходит гликозилирование протеинов и накопление конечных продуктов [9, 27, 28, 35]. Другие белки модифицируются в процессе гликозилирования, включая ЛПНП и коллаген, в том числе имеет место чрезмерное гликозилирование пути «альбумин=альбумин» [31, 36, 37].

В-третьих, активация обмена сорбитола, или полиольного пути метаболизма глюкозы, приводит не только к генерации свободных радикалов, но и к снижению активности восстановленного глутатиона.

В-четвертых, в результате утилизации глюкозы по гексозаминовому пути образуется конечный продукт — уридинфосфат-N-ацетилглюкозамин, который может участвовать в гликозилировании белков по остаткам серина и треонина, что коррелирует с инсулинорезистентностью, а также с продуцированием активных форм кислорода [38].

В-пятых, при подавлении гликолиза одновременно накапливаются триозофосфаты, которые могут превращаться в α -глицерофосфат — предшественник диацилглицерола, с последующей активизацией протеинкиназы C (PKC). Кроме того, накопление триозофосфатов также приводит к образованию карбонильных соединений, участвующих в окислительной модификации белков, липидов и ДНК [39].

В-шестых, происходит повышение процессов окислительного фосфорилирования.

Необходимо отметить, что при СД чрезмерно увеличивается продукция супероксида митохондриальными клетками [40], цитохромом P-450, ксантинооксидазой, РКС-зависимой активацией НАДН/НАДРН-оксидазой [41]. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [9].

В механизмах повышения ОС при диабете участвует и гиперинсулинемия, которая активирует симпатическую нервную систему. Результатом этого является увеличение катехоламинвызванного образования свободных радикалов, как непосредственно, так и через повышение продукции неэтерифицированных жирных кислот. Это усиливает неблагоприятные эффекты гипергликемии [9, 20].

Однако при СД происходит одновременно истощение антиоксидантов [9, 28, 42, 43, 44]. Генерация глутатиона задерживается в присутствии высокого уровня глюкозы [28]. Снижение уровня глутатиона является одной из причин уменьшения активности NO при СД [45].

Показано также, что активация ферментов полиольного пути окисления глюкозы сопровождается падением содержания уровня восстановленного глутатиона диальдегида [39], а также активности глутатиона.

Вследствие нарушения концентрации ионов некоторых металлов и гликозилирования изменяется актив-

ность СОД. Немаловажное значение имеют истощение или гликирование ЛПВП, что значительно изменяет их функцию [46].

В последнее время все большее внимание уделяется окислительной модификации белковых молекул. Считается, что в условиях ОС атаке АФК подвергаются не липиды, а в первую очередь белки плазматических мембран. Подтверждением этому служит так называемый феномен молекулярной памяти липидов, названный так Бергельсоном, характеризующийся тем, что краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя [1]. Подтверждением первичности окислительной модификации белковых молекул является наличие выраженных изменений в области анулярных липидов [1].

Установлено, что окисленные модифицированные белки продуцируют свободные радикалы, истощая клеточные антиоксиданты.

Карбонильные интермедиаты (глиоксаль, метилглиоксаль, 3-деоксиглюкозон) обеспечивают окислительное гликирование белков, формируя конечные продукты неферментативного гликозилирования (КПНГ), которые, в свою очередь, могут быть источниками АФК [23].

Связывание КПНГ с рецепторами на клеточной мембране может приводить к генерации прооксидантного состояния в клетках эндотелия, характеризующегося активацией пострецепторного сигнала, генерацией внутриклеточных супероксидных радикалов и активацией экспрессии генов [20, 47].

Липидная пероксидация и неферментативное гликозилирование включают аналогичные реакции и промежуточные продукты и, вероятно, могут усиливать друг друга. Свободные радикалы, образующиеся при аутоокислении глюкозы, или продукты гликозилирования, могут инициировать пероксидацию липидов в липопротеиновых частицах, способствуя прогрессированию атерогенеза [23].

Рецепторы для продуктов гликозилирования найдены на макрофагах, эндотелиальных клетках — такие рецепторы называются рецепторами КПНГ (рКПНГ). Через взаимодействие КПНГ с рКПНГ следует череда внутриклеточных модификаций, что может быть значимо в развитии атеросклероза [48]: при этом усиливается продукция молекул адгезии, которые являются начальной ступенью в повреждении сосудов [49]. В добавление к этому следует сказать, что инкубация эндотелиальных клеток со специфическими КПНГ приводит к внутриклеточной генерации пероксида водорода через НАДРН-оксидазу — опосредованный механизм [49]. КПНГ-опосредованная индукция ОС также запускает каскад внутриклеточных сигнальных систем (вовлекая р21 и MAP-киназу), приводящих к транскрипции фактора активации [50].

Свободные радикалы активизируют ядерный фактор транскрипции (NF-κB), в итоге индуцируются полиольный путь, диацилглицерол и РКС, неферментативное гликозилирование, выброс цитокинов [9, 20, 28, 38, 42, 48]. Фактор NF-κB является своеобразным мостом

между метаболическими и сосудистыми нарушениями. Он опосредует выделение цитокинов, которые, в свою очередь, приводят к эндотелиальной дисфункции, а также к дефициту секреции и действия инсулина. Свободные радикалы через фактор NF-κB активируют как стресс-чувствительные механизмы развития инсулинорезистентности, так и уменьшение синтеза инсулина [20], особенно на первой стадии глюкозоиндуцированной секреции инсулина [51]. Усиление ПОЛ провоцирует дальнейшие разрывы в структуре митохондриального белка фратаксина в β-клетках поджелудочной железы, что приводит к прогрессированию заболевания [51]. Свободные радикалы увеличивают число мутаций в митохондриальной ДНК, имеющей ограниченные возможности к репарации [52].

Необходимо учесть, что с возрастом накапливаются точечные мутации в митохондриальной ДНК. СД характеризуется глюколипотоксичностью, которая вызывает дисфункцию митохондрий и избыточное образование свободных радикалов, инициирующих апоптоз клеток [52].

Окислительный стресс через ядерный фактор транскрипции активизирует РКС. Эта активация объясняет многие сосудистые нарушения, в том числе изменения сосудистой проницаемости, факторов роста [53], экстрацеллюлярных компонентов матрикса [51], апоптоз [54]. Многие авторы указывают на роль РКС в развитии эндотелиальной дисфункции [9, 23], а также в активации экспрессии гена сосудистого эндотелиального фактора роста, который оказывает влияние на сосудистую проницаемость и ангиогенез [55] через РКС-зависимые пути и стрессактивированные протеинкиназы [56], что способствует развитию микро- и макроангиопатий. Повышением активности РКС можно объяснить активацию адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и ускоренное развитие атероматоза [23].

Исследования показывают, что КПНГ со специфическими рецепторами не только увеличивают разрушение модифицированных протеинов, но и стимулируют сигнальные пути [51, 57], что приводит к изменению эндотелийзависимой вазодилатации, повышению прокоагуляционной активности, индукции молекул адгезии, увеличению вазоконстрикции [58], т.е. возникает дисфункция эндотелия. Гликирование антиоксидантных ферментов усиливает продукцию свободных радикалов и еще более усугубляет выраженность ОС. Наличие гликирования существенно изменяет скорость модифицирования ЛПНП, а значит, и прогрессирование атеросклероза. КПНГ способствуют нарушениям структуры лизина и аргинина, а значит, и нарушению синтеза оксида азота.

Кроме того, установлено, что окисленные модифицированные белки активируют протеолиз, усугубляя деструктивные процессы и воспаление, повреждают ДНК, снижают функцию белков-переносчиков, изменяют активность АТФ-азы, вызывают нарушение каскада дыхательной цепи.

Следовательно, механизмы, лежащие в основе развития как самого СД, так и его осложнений, одни и те же, значит, корректируя их, возможно остановить про-

грессирование заболевания и провести профилактику осложнения (см. рисунок).

Как уже было показано, для СД характерен замкнутый порочный круг образования свободных радикалов и разорвать этот круг возможно только с помощью антиоксидантов. Состояние ОС и активность антиоксидантных ферментов у больных СД изучаются давно. Особый интерес вызывает дисбаланс этих систем при СД 2-го типа (СД 2). Установлено [16, 28], что активация свободно-радикального окисления наблюдается как при впервые выявленном СД 2, так и при длительном течении. Высокий уровень окисления отмечен уже на доклинических стадиях [3].

Некоторые авторы говорят о выраженности свободно-радикального окисления в зависимости от уровня микрососудистых осложнений [51]. G.F. Cahill с соавт. показали, что при наличии ангиопатий у пациентов с СД 2 уровень продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой был на 91% выше, чем в контрольной группе. Без ангиопатий не наблюдалось повышения перекисей [23].

Общепринято, что при декомпенсации СД 2 выраженность ОС максимальна [16, 40, 42, 59—66]. У больных с СД 2 в стадии декомпенсации содержание диеновых конъюгатов в эритроцитах на 37%, а в плазме — на 27% превышает их уровень у здоровых [16]. Другие авторы сообщают о значительной активации у таких больных процессов свободно-радикального окисления (на 153%) в плазме крови и эритроцитах [67].

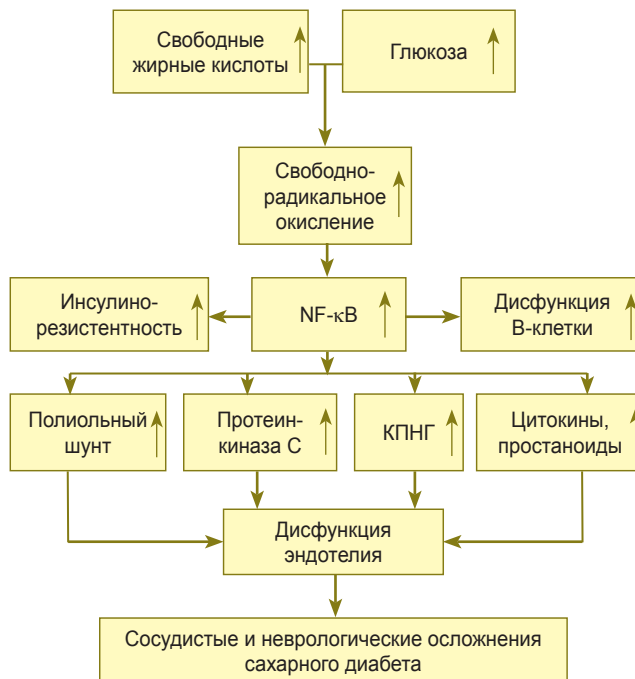
По данным Л.В. Недосуговой и соавт., при декомпенсации СД 2 содержание оксилПНП в плазме крови в 25 раз превышает уровень их в контроле и более чем в 3 раза — у больных ИБС с гиперхолестеринемией, не страдающих СД 2 [23].

Достижение компенсации углеводного обмена сопровождается достоверным снижением содержания липогидропероксидов (на 31%) и малонового диальдегида (на 47%) в ЛПНП плазмы крови и существенным увеличением активности антиоксидантных ферментов (СОД — более чем в 2 раза, глутатионпероксидазы — на 32%) [23].

Согласно данным А.И. Ляйфер с соавт., при СД 2 компенсация обменных процессов не нормализует реакции ПОЛ, но благоприятно влияет на систему противоперекисной защиты [61]. Это поддерживается и другими авторами: только нормализация гликемии не устраняет полностью проявления ОС: у компенсированных пациентов показатели ОС выше значений у здоровых лиц [23, 61, 62].

Существование сложной трехуровневой антиоксидантной защиты в нормальных условиях сводит к минимуму опасность свободно-радикальной агрессии [23]. Тем не менее показано, что снижение активности СОД более чем на 50% приводит к неуправляемому свободно-радикальному окислению и гибели клетки [68].

Не существует единой точки зрения на содержание антиоксидантов у больных СД 2. Антиоксидантная защита у диабетических пациентов неадекватна, уровень антиоксидантов часто снижен [69]. Уровень витамина С меньше, чем у пациентов без диабета;



Потенциальная взаимосвязь свободно-радикального окисления и основных механизмов развития осложнений при сахарном диабете

это дало основание считать, что при ОС требуется повышенный уровень витамина С [69]. Уровень этого витамина также снижен у пациентов с заболеванием периферических сосудов, поэтому он должен обязательно присутствовать в терапии таких больных [70]. С другой стороны, Н. Pasaoglu с соавт. заметили, что нет корреляции между ПОЛ и активностью антиоксидантов (СОД, глутатионпероксидазы, витамина С), а также между гликированным гемоглобином и уровнем глюкозы [71].

Позднее было показано, что различная склонность (чувствительность) пациентов с СД 2 к микро- и макрососудистым осложнениям может быть прямо связана с эндогенным антиоксидантным статусом [42]. Это свидетельствует о том, что повышенная потребность в эндогенных антиоксидантах в процессе ОС приводит к истощению эндогенного антиоксидантного статуса [42]. Между этническими группами существуют различия в антиоксидантной защите: эндотелиальные повреждения и осложнения более выражены в индо-азиатской популяции по сравнению с европейцами [43].

Уменьшение антиоксидантной емкости плазмы представлено в больших исследовательских работах, и именно этот показатель авторы считают наиболее существенным в характеристике окислительного стресса у больных СД 2 [16].

J.T. Salonen с соавт. обнаружили отклонение в плазме уровня токоферола после начала СД 2 [72]. P. Thorpalle с соавт. сообщали об уменьшении у больных СД 2 эндогенных антиоксидантов (глутатиона) в эритроцитах, что авторы объяснили как результат увеличенной продукции свободных радикалов у таких больных [73].

P. Rösen с соавт. представили данные о том, что де-

фицит токоферола есть у пожилых больных и особенно у больных диабетом [74].

По мнению одних авторов, значимых различий в значениях СОД в группе исследования и в контрольной группе не существует [75]. Другие утверждают, что активность СОД хоть мало, но снижена ($p > 0,05$) [71]. О.М. Смирнова и Т.В. Никонова доказали, что активность СОД и глутатионпероксидазы в эритроцитах у больных СД 2 соответственно в 1,40 и 1,33 раза ниже, чем у здоровых [16]. Недавно проведенные исследования подтверждают следующий факт: у пациентов с СД 2 наблюдается значительное снижение СОД (на 45,7%) при сохраненной активности каталазы, что может сопровождаться недостаточной дисмутацией супероксидного анион-радикала, участвующего в образовании других АФК, и инициацией реакций свободно-радикально окисления, приводящих в дальнейшем к выраженному ОС. При достижении компенсации наблюдалось частичное восстановление активности СОД (на 39,9%) и каталазы (на 24,1%) [76].

К противоположному выводу пришла третья группа ученых: у больных СД 2 находят повышение активности СОД и снижение каталазы, однако после 3 мес лечения соотношение меняется [65].

Процентное содержание в эритроцитах больных сахарным диабетом низкоактивной гликированной формы CuZnСОД было выше, чем в контроле [23].

По данным К.С. Вhуан, Д.К. Вhуан, у пациентов, страдающих СД 2 инсулинпотребной формы, не обнаружено изменений в активности каталазы в эритроцитах [23]. По данным других авторов [77], у больных СД 2 отмечают: активация ПОЛ; изменения антиоксидантной защиты, что выражается в угнетении активности большинства ее ферментов (восстановленного глутатиона, каталазы); тенденция к снижению сульфгидрильных групп белков (глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Одновременно с этим обнаружен достоверно более высокий уровень глутатионредуктазы, что авторы расценили как компенсаторную реакцию в ответ на активацию процессов ПОЛ.

Таким образом, данные об активности антиоксидантных ферментов у больных СД 2 в доступной литературе весьма противоречивы, что требует дальнейших исследований.

Заключение. Окислительный стресс при сахарном диабете представляет собой замкнутый порочный круг в связи с увеличением источников образования свободных радикалов, потенцированием механизма их токсического действия и изменением активности антиоксидантной системы, что ведет к повреждению тканей.

«Одной из основных, если не главных, задач лечения сахарного диабета является борьба с окислительным стрессом и его производным — карбонильным стрессом» — так определил основное направление свободно-радикальной медицины в диабетологии проф. М.И. Балаболкин [9]. Большую значимость в этой борьбе будут иметь вещества, которые не только нормализуют гипергликемию, но и ограничивают образование свободных радикалов, одновременно блокируя основные патогенетические пути развития и прогрессирова-

ния заболевания и повышая активность антиоксидантной системы.

Литература

1. Ю.И. Губский и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). Журнал АМН Украины 2008; 814(7): 49—54.
2. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Литера; 2003; 240 с.
3. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. Сахарный диабет 2002; 4: 5—16.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М: ИК Наука/Интерпериодика; 2001; 343 с.
5. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н. Новгород; 2000; 23 с.
6. Щербатюк Т.Г. Свободнорадикальные процессы и их коррекция у животных с экспериментальными опухолями. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Н. Новгород; 2003.
7. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий. М: Издательство института биомедицинской химии РАН; 1995; 271 с.
8. Mecocci P. et al. Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients. Neurology 1998; 51(4): 1014—1017.
9. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей. М: Медицина; 2005; 512 с.
10. Фадеева Н.И. Влияние состояния антиоксидантной защиты на частоту развития и течение диабетической ангиопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2000.
11. Зиятдинова Г.К., Будников В.М., Погорельцев В.И. Оценка интегральной антиоксидантной емкости плазмы крови по ее реакции с супероксидным анион-радикалом. Клиническая лабораторная диагностика 2005; 6: 12—15.
12. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 4(7): 21—28.
13. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. М: Медицина; 2006; 243 с.
14. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журнал 2000; 6(12): 13—19.
15. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М: Наука; 1972; 252 с.
16. Смирнова О.М., Никонова Т.В. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете. Под ред. И.И. Дедова. М: Медицина; 2003; 40 с.
17. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М: Медпрактика; 2004; 179 с.

18. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты. Клиническая лабораторная диагностика 2005; 6: 3—12.
19. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. Сообщение I. Патофизиология оксидативного стресса. Нефрология и диализ 2004; 1(6): 47—53.
20. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Reviews 2002; 23(5): 599—622.
21. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб: Фолиант; 2000; 104 с.
22. Mates J., Perez-Gomez C., Nunez de Castro. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999; 32: 595—603.
23. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции. Дис. ... докт. мед. наук. М; 2006.
24. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Сборник трудов национальной научн.-практ. конф. с международным участием. 2001, 19—22 сентября. Смоленск; 2001.
25. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М: РКНПК МЗ РФ; 2001; 78 с.
26. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. М: Медпрактика; 2006; 40 с.
27. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Применение убихинона (коэнзима Q) в терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. Сахарный диабет 2007; 4: 37—42.
28. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991; 40: 405—412.
29. Wolf P.A. Prevention of stroke. Lancet 1998; 352: 15—18.
30. Wolff S.P. Diabetes mellitus and free radicals. Br Med Bull 1993; 49: 642—652.
31. Wolff S.P., Jiang Z.Y., Hundt J.V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. Free Radic Biol Med 1991; 10: 339—352.
32. Phillips S., Thornalley P. The formation of methylglyoxal from triose phosphates. Investigation using a specific assay for methylglyoxal. Eur J Biochem 1993; 212: 104—105.
33. Che W., Asahi M., Takahashi M., Kaneto H., Okado A., Higashiyama S., Taniguchi N. Selective induction of heparin-binding epidermal growth factor by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in rat smooth muscle cells: the involvement of reactive oxygen species formation methylglyoxal and a possible implication for atherogenesis in diabetes. J Biol Chem 1997; 272: 18453—18459.
34. Okado A., Kawasaki Y., Hasuike Y., Takahashi M., Teshiva T., Fujii J., Taniguchi N. Induction of apoptosis cell death by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in macrophage-derived cell lines. Biochem Biophys Res Commun 1996; 225: 219—224.
35. Ceriello A. Hyperglycaemia: the bridge between non-enzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complication. Diabetes Nutr Metab 1999; 12: 42—46.
36. Bourdon E., Loreau N., Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. FASEB J 1999; 13: 233—244.
37. Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J., Matsuoka T., Fujitani Y., Umayahara Y., Hanafusa T., Matsuzawa Y., Yamasaki Y., Hori M. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic β -cells against glucose toxicity. Diabetes 1999; 48: 2398—2406.
38. Ahmed N., Thornalley P.J. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета. РМЖ; 2009.
39. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кумскова Е.М. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2. Кардиологический вестник 2008; 3(1).
40. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813—820.
41. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes 2000; 49: 1939—1945.
42. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complication. Diabetes Care 1996; 19: 257—267.
43. Wen Y., Sahni A., Rea C., Zhang X., Khokher M.A., Singh B.M. Differential antioxidant status among Indo-Asians compared with Caucasians with and without diabetes. Diabetes Care 2000; 22: 254—255.
44. Uptichard J.E., Sutherland W.H., Mann J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 733—738.
45. Jacob S., Ruus P., Hermann R., Tritschler H.J., Maerker E., Renn W., Augustin H.J. Oral administration of RAC-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. Free Radic Biol Med 1999; 27: 309—314.
46. Ren S., Shen G.X. Impact of antioxidants and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1688—1693.
47. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end products (AGEs) induced activation of NF- κ B is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. Diabetes 1997; 46: 1481—1490.
48. Chappay O., Dosquet C., Wautier M.P., Wautier J.L. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. Eur J Clin Invest 1997; 27: 97—108.
49. Wautier J.L., Wautier M.P. Blood cells and vascular cell interactions in diabetes. Clin Hemorheol Microcirc 2001; 25: 49—53.
50. Lander H.M., Tauras J.M., Ogiste J.S., Hori O., Moss R.A., Schmidt A.M. Activation of the receptor for advanced gly-

- cation end products triggers a p21(ras)-dependent meto- gen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 17810—17814.
51. Rösen P., Nawroth P.P., King G., Müller W., Tritschler H.-J., Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(3): 189—212.
 52. Assal J.P. et al. Митохондриальная дисфункция и сахарный диабет. *Международный журнал «Метаболизм»* 2005; 6(42): 36.
 53. Touyz R.M., Schiffrin E. Growth factors mediate intracellular signaling in vascular smooth muscle cells through protein kinase C-linked pathway. *Hypertension* 1997; 30: 1440—1447.
 54. Li P.-F., Maasch C., Haller H., Diatz R., von Harsdorf R. Requirement for protein kinase C in reactive oxygen species-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 100: 967—973.
 55. Williams B., Gallacher B., Patel H., Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Diabetes* 1997; 46: 1497—1503.
 56. Chandel N.S., Trzyna W.C., McClintock D.S., Schumacker P.T. Role of oxidants in NF- κ B activation and TNF-gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *J Immunol* 2000; 165: 1013—1021.
 57. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end products (AGEs) induced activation of NF- κ B is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46: 1481—1490.
 58. Jenkins J. Alicia, Best D. James, Klein L. Richard, Lyons J. Timothy. Lipoproteins, glycooxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 349—368.
 59. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2001; 1: 47—52.
 60. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Поршенников И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии. *Сахарный диабет* 1999; 4: 11—14.
 61. Ляйфер А.И., Солун М.Н. Система перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий. *Проблемы эндокринологии* 1993; 1: 57—59.
 62. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2006.
 63. Никифоров О.Н., Сазонова О.В., Суханова Л.Я., Князькова Л.Г., Галенок В.А. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии* 1997; 43(5): 16—18.
 64. Панкратова М.А., Пирожков С.В., Балаболкин М.И., Литвицкий П.Ф. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена. *Сахарный диабет* 2006; 2: 12—15.
 65. Aydin A., Orhan H., Sayal A., Ozata M., Sahin G., Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry* 2001; 34: 65—70.
 66. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000; 49(12): 27—29.
 67. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Amer J Med* 1991; 91: 2—13.
 68. McVeigh G.E., Brennan G.M., Johnston G.D., McDermott B.J., McGrath L.T., Henry W.R., Andrews J.W., Hayes J.P. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771—776.
 69. Will J.C., Byers T. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev* 1996; 54: 193—202.
 70. MacRury S.M., Muir M., Hume R. Seasonal and climatic variation in cholesterol and vitamin C: effect of vitamin C supplementation. *Scott Med J* 1992; 37: 49—52.
 71. Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 211—218.
 72. Salonen J.T., Nyyssonen K., Tuomainen T.P. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentration: a four year follow up study in men. *Br Med J* 1995; 311: 1124—1127.
 73. Thornalley P., McLean A.C., Lo T.W., Benn J., Sonksen P.H. Negative association between erythrocytes, reduced glutation concentration and diabetic complication. *Clin Sci* 1996; 91: 572—582.
 74. Rösen P., Toeller M. Vitamin E in diabetes: increased oxidative stress and its prevention as a strategy to prevent vascular complication? *Int Vit Nutr Res* 1999; 69: 206—213.
 75. Memisogullari R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 291—296.
 76. Басов А.А. Сравнительная характеристика антирадикальной активности различных классов антиоксидантных средств в условиях окислительного стресса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2007.
 77. Баранов В.Л., Нагибович О.А., Крылова О.Л. Баланс перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с нефропатией на фоне сахарного диабета 2 типа. В кн.: Тезисы докладов III Всерос. диабетологического конгресса. 2004, 24—27 мая. М; 2004; с. 471.