

## ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ У МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ

*Рубан О.А., Ковалевська І.В.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** Вільні радикали – продукти нормального метаболізму, який є природним керованим процесом. При інкорпорації кисню у процеси життєдіяльності організму утворюються активовані похідні молекулярного кисню – активні форми кисню (АФК), які ініціюють реакції вільнорадикального окислення (ВРО), у тому числі й перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що призводять до хімічної модифікації і руйнування біомолекул. Надлишкова продукція АФК та / або порушення нормального функціонування систем антиоксидантного захисту викликають посилене окисне пошкодження біомолекул, та призводить до розвитку дисфункції клітин і тканин організму – окислювального стресу (ОС). Відома роль в ОС рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), які регулюють ліпідний метаболізм, глюкозний та енергетичний гомеостаз. Це, насамперед, викликає активацію п'яти основних сигнальних шляхів, включених у патогенез ускладнень цукрового діабету (ЦД), а саме: поліольного патологічного шляху; збільшеного утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання (AGE); підвищеної експресії рецепторів до AGE та їх активуючих лігандів; активації ізоформ протеїнкінази С (PKC); гексозамінового патологічного шляху. Крім того, АФК ініціює активацію транскрипційного фактора NF-κB, ключового регулятора антиоксидантних ферментів, які здатні ініціювати транскрипцію багатьох генів, які задіяні в апоптозі.

**Мета дослідження.** Беручи до уваги ОС, як один із ключових механізмів виникнення ЦД, розглянуті фармакологічні підходи, які направлені саме на попередження та корекцію окисного стресу.

**Матеріали і методи (пацієнти і методи).** У роботі був застосований аналітичний метод із застосуванням даних літератури щодо фармакологічних досліджень.

**Тема НДР.** Дане дослідження фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету в рамках програми № 2301020 «Дослідження, наукові і науково-технічні розробки, виконання робіт за державними цільовими програмами і державним замовленням, підготовка та підвищення кваліфікації наукових кадрів у сфері охорони здоров'я, фінансова підтримка розвитку наукової інфраструктури та об'єктів, що становлять національне надбання» за темою «Розробка комплексного препарату для лікування цукрового діабету II типу» (Наказ МОЗ України від 17 листопада 2020 № 2651).

**Результати.** Одним із засобів стабілізації рівня концентрації радикалів у межах нормальних значень є ендogenous або екзогенні антиоксиданти, які використовуються для зовнішньої корекції порушень управління процесами утворення, існування та розпаду радикалів. На сьогодні активно вивчається роль антиоксидантів як у терапії ЦД II типу, так і в попередженні його ускладнень, зокрема, при серцево-судинних порушеннях.

Антиоксиданти (АО) – поліфункціональні сполуки різної природи, що перешкоджають або гальмують вільнорадикальне окиснення органічних сполук молекулярним киснем, чи здатні інактивувати вільні радикали шляхом зв'язування та утворення неактивних форм. Вони можуть бути розділені на АО непрямой (опосередкованої) та АО прямої (спрямованої) дії.

АО непрямой дії здатні знижувати інтенсивність ВРО тільки в біологічних об'єктах, але неефективні *in vitro*. Механізми їх дії можуть бути різні: активація (реактивація) антиоксидантних ферментів; пригнічення в організмі реакцій, що призводять до утворення АФК; зміщення реакцій ВРО у бік утворення менш реакційно здатних сполук; селективна індукція генів, що кодують білки систем антиоксидантного захисту і репарації пошкоджень; нормалізація обміну речовин і т.п. Більше того, очевидно, що препарати, які не мають антиоксидантної активності також можуть знижувати інтенсивність процесів ВРО і ступінь окислювального пошкодження *in vivo*. При патології інтенсивність ВРО підвищена у тій чи іншій мірі практично у всіх випадках. Природно, що нормалізація тих чи інших обмінних процесів в організмі повинна призводити до зниження продукції АФК та рівня ВРО. Таким чином, будь-яка речовина, що нормалізує метаболічні процеси в організмі, здатна на рівні організму проявити «антиоксидантний» ефект.

АО прямої дії, навпаки, мають безпосередні антирадикальні властивості, які можна виявити у тестах *in vitro*. Більшу частину широко використовуваних лікарських препаратів антиоксидантної дії складають саме антиоксиданти прямої дії. Їм приділяється основна увага при пошуку нових АО, що мають перспективи клінічного застосування. Це пов'язано з тим, що первинний скринінг таких речовин можна ефективно проводити з використанням відносно простих тест-систем *in vitro*, і з тим, що ефективність АО прямої дії менше залежить від функціонального стану метаболічних систем організму.

На сьогоднішній день існує кілька класифікацій лікарських препаратів – антиоксидантів у залежності від походження, хімічної структури та механізму дії.

За походженням АО класифікують на:

- препарати ненасичених жирних кислот – субстрати вільнорадикального окислення.
- природні антиоксиданти – препарати амінокислот, білків, нуклеїнових кислот та їх похідних, які реагують з продуктами вільнорадикального окислення;
- біоантиоксиданти – препарати вітамінів, гормонів, флавоноїдів;

- модулятори вільнорадикального окислення – препарати, що містять мікроелементи.

За механізмом дії:

- антирадикальні інгібітори – препарати, що містять поліфеноли та ін.;
- препарати антиоксидантів, які руйнують пероксиди – сірковмісні сполуки тощо;
- препарати, що зв'язують каталізатори вільнорадикальних процесів – іони металів змінної валентності;
- лікарські препарати, які інактивують синглетний кисень – вітамінні препарати (токофероли, каротиноїди та ін.).

За хімічною структурою:

донори протону – речовини з легко рухливим атомом водню (феноли, азотовмісні сполуки, тіоли,  $\alpha$ ,  $\beta$ -діеноли, порфірини;

полієни – речовини з декількома ненасиченими зв'язками (ретиноїди (ретиналь, ретиноева кислота, ретинол і його ефіри) і каротиноїди (каротини, лікопін, спіріллоксантін, астацин, астаксантин та ін.);

каталізатори – речовини, здатні каталізувати елімінацію АФК і проміжних продуктів ВРО без утворення нових вільних радикалів. Відомі також під назвою «імітатори ферментів» (імітатори супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГП);

пастки радикалів – речовини, що утворюють при взаємодії з вільними радикалами продукти радикальної природи з обмеженою реакційною здатністю;

комплексоутворювачі (хелатори) – речовини, які інгібують тільки металозалежні реакції ВРО за рахунок зв'язування катіонів металів перехідної валентності, каталізують реакції утворення АФК (трилон Б, версен, комплексон III), десфероксамін, 1,10-батифенантролін, карнозин, ізонікотіноільні сполуки, деякі флавоноїди, карведилол.

Дослідження з точки зору доказової медицини дозволяють зробити висновок про важливість та актуальність створення нових препаратів, які мають антиоксидантні властивості та перспективні для застосування в лікуванні таких захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, нейродегенеративні захворювання, судинні ускладнення при цукровому діабеті, катаракта, аутоімунні та запальні захворювання, захворювання печінки. Найбільший інтерес викликає можливість виявлення АО, які специфічно діють на конкретні ланки процесу ВРО у цілому і ПОЛ зокрема. Важливим при цьому є вибір для подальших доклінічних випробувань таких речовин, які, поряд з високою ефективністю антиоксидантної дії, проявляли б мінімум побічних ефектів.

У терапії ЦД вивчаються АО, представлені, головним чином, вітамінами та кофакторами ферментів. Так, у клініці ЦД досліджуються протекторні властивості вітаміну С, Е, тіоктової кислоти, екстракту гінкго, убіхінону (коензиму Q10), кверцетину тощо.

Тіоктова кислота виявилася безпечною та ефективною у лікуванні пацієнтів похилого віку з ЦД II типу, ускладненим гострим ішемічним інсультом. Вона покращує стан антиоксидантного захисту, нормалізує рівень глюкози та ліпідів у крові, сприяє покращанню функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Крім того, у дослідженні ця речовина у дозі 300 мг (двічі на 1 день, протягом 4 місяців) суттєво покращувала стан субклінічної дисфункції лівого шлуночка у дітей з ЦД I типу, протидіяла розвитку діабетичної кардіоміопатії, зокрема через гальмування генної експресії трансформуючого ростового фактора TGF- $\beta$ , зменшення рівнів NO, TNF- $\alpha$ , Fas-L, MMP-2, тропоніну-I.

Аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок, що найбільш широко у медичній практиці використовуються такі групи АО: донори протонів (токоферол, пробукол, аскорбінова кислота), поліени (ретинол, каротиноїди), які ефективні переважно проти ПОЛ, але слабо захищають від окислювального пошкодження білки та нуклеїнові кислоти. Комплексоутворювачі можуть захищати організм тільки від металозалежних процесів ВРО. Найбільші перспективи клінічного застосування мають представники груп каталізаторів і пасток радикалів: у першу чергу завдяки найбільш універсальній інгібуючій дії на ВРО (ці АО здатні елімінувати АФК, є первинними ініціаторами ВРО в організмі). Крім того, АО-каталізатори не витрачаються при захисних реакціях, а значить, можуть бути використані в істотно менших дозуваннях, ніж АО інших розглянутих вище груп. Одним з представників антиоксидантів цієї групи є кверцетин.

Антиоксидантні властивості кверцетину визначені при вивченні процесів його незворотного комплексоутворення з іонами важких металів. Подальше вивчення механізмів антиоксидантної дії кверцетину показало, що воно обумовлено утворенням неактивних комплексів з іонами заліза, а також безпосередньою взаємодією його з вільними радикалами. У досліджах *in vitro* доведено, що кверцетин є найбільш потужним з біофлавоноїдів інгібітором ліпоксигенази. Також у літературі зазначено про одночасну інгібуючу дію кверцетину на ліпоксигеназу і циклооксигеназу. Крім того, в експерименті виявлено інгібуючу дію кверцетину на синтез простагландинів у мікросомах, на активність ксантиноксидази і ксантиндегідрогенази печінки щурів, мієлопероксидази нейтрофілів людини.

**Висновок.** Отже, численні експериментальні дослідження вказують на перспективу та ефективність впровадження комплексного антиоксидантного лікування ЦД II типу, що дозволяє посилити терапевтичний ефект. Таким чином, доцільним є пошук нових стратегій фармакологічної корекції окисного стресу для попередження розвитку небезпечних ускладнень при ЦД II типу.