

Роль оксидативного стресу в розвитку ускладнень цукрового діабету і практичні аспекти його корекції

Діабетична нейропатія (ДН) – це мікросудинне ускладнення цукрового діабету (ЦД), яке супроводжується масивним пошкодженням усіх компонентів периферичної нервової системи, зокрема нейронів дорсальних корінцевих гангліїв (ДКГ) [1]. Це найпоширеніше ускладнення діабету виникає приблизно в половини пацієнтів із ЦД і асоційоване з високим рівнем захворюваності, передчасної смерті й зниженням якості життя [2]. За оцінками, до 2035 року ЦД вразить 592 млн людей в усьому світі, відповідно, із них у 296 млн може розвинути ДН [3]. Це одним тяжким ускладненням ЦД, яке виникає приблизно у 21% хворих на ЦД, є діабетична ретинопатія (ДР) – провідна причина сліпоті при вперше встановленому діагнозі [4].

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, оксидативний стрес, діабетична ретинопатія, тіоктова кислота, L-карнітин, коензим Q10, Тіокт Q10

З огляду на зростання кількості доказів ролі окисдавного стресу, дисфункції мітохондрій і апоптозу в патогенезі ДН і ДР, а також на відсутність ефективних засобів для лікування цих ускладнень ЦД або їх запобігання [5-7], важливо знайти такі терапевтичні опції, які б комплексно впливали на кожен з описаних патогенетичних ланок. На сьогодні проведено вже чимало досліджень, які свідчать про ефективність застосування таких речовин, як тіоктова кислота (ТК), кофактор Q10 (CoQ10) і L-карнітин.

Біологічне значення й функції ТК, КоQ10 і L-карнітину

Тіоктова кислота – це природна сполука, яка діє як кофактор для низки мітохондріальних ферментів [8]. Вона також є коферментом у циклі Кребса. На відміну від інших нейтральних антиоксидантів, які окислена, так і відновлена форми ТК має потужні антиоксидантні властивості, що забезпечують такі функції [9]:

- захоплення активних форм кисню;
- регенерація ендогенних і екзогенних антиоксидантів, таких як глутатіон і вітаміни С та Е;
- відновлення окислених білків;
- хелатування іонів металів;
- інгібування ядерного фактора κВ;
- регуляція транскрипції генів.

КоQ10 (або убіхінон) — ендогенний синтезований ліпід і вітаміноподібна речовина, яка міститься в майже всіх живих клітинах, насамперед у мітохондріях [10]. КоQ10 забезпечує транспорт електронів у мітохондріальному дихальному ланцюгу і сприяє аеробному клітинному диханню, збільшує продукцію енергії у формі АТФ і посилює антиоксидантну активність мітохондрій [10, 11]. На додаток до своєї унікальної ролі в мітохондріях КоQ10 слугує потужним ліпофільним антиоксидантом, який забезпечує знешкодження вільних радикалів і запобігає перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) [11, 12]. КоQ10 здатний відновлювати і повторно використовувати інші антиоксиданти, такі як вітамін Е та аскорбат [17], а також стимулює ріст клітин і запобігає їх загибелі [13].

L-карнітин — амінокислота, яка синтезується переважно в печінці і нирках із L-лізину і L-метіоніну. Головними функціями L-карнітину є перенесення довголанцюгових жирних кислот крізь мітохондріальний бар'єр, захист мембранної структури і зменшення вироблення лактату [14]. Порушення метаболізму ліпідів при ішемії та анемії може призвести до накопичення ацил-CoA, а той, своєю чергою, — до пошкодження мембранної структури і смерті клітин [15, 16]. Дослідження *in vitro* показали, що ефективність L-карнітину як антиоксиданту забезпечується завдяки його здатності поглинати вільні радикали [17, 18].

Роль ТК, КоQ10 і L-карнітину в профілактиці і лікуванні ускладнень ЦД: дані досліджень

Численні експериментальні і клінічні дослідження показали сприятливий ефект ТК на моделях захворювань, що супроводжуються підвищеним оксидативним стресом, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях, ЦД і його ускладненнях [9]. Згідно з наявною інформацією ТК на тваринних моделях запобігає розвитку мікро- і макросудинних ускладнень ЦД або зменшує їх прояви [10], а також значно зменшує прояви полінейропатії у хворих на ЦД [9, 20, 21] і покращує симптоми ДН [8, 22].

З огляду на здатність КоQ10 інгібувати оксидативний стрес і посилювати роботу мітохондрій, ця речовина має значний потенціал як новий метод лікування ДН. Про користь КоQ10 у лікуванні ДН повідомлялося в експериментальних і клінічних дослідженнях [23-25].

У разі ДН нейрони ДКГ є тканиноно-мішенню. Вони чутливіші до окисдативного стресу через наявність великих мітохондрій із високим рівнем окислювального метаболізму [26]. До того ж кровотік у нейронах ДКГ вищий, ніж у навколишніх тканинах, що вказує на вищий обмін речовин і потребу в кисні. Також було помічено, що ефекти

ПОЛ вираженіші в нейронах ДКГ внаслідок порушення нейротрофічної підтримки і більшої проникності кров'яно-ганглієвого бар'єра [27]. Тому нейрони ДКГ обґрунтовано можуть бути використані в дослідженнях як патогенезу, так і профілактики й лікування нейропатії при ЦД.

Так, у дослідженні Galeshkalami та співавт. нейрони ДКГ використовували для оцінки ефектів KoQ10 (10 мкг/кг, перорально, упродовж 5 тиж) і/або ТК (100 мкг/кг, перорально, упродовж 5 тиж) на стрептоцид-індуковану ДН в шурів. Після проведеного лікування за допомогою огляду тварин на «відкритому майданчику», біохімічного дослідження, твердофазного імуноферментного аналізу і вестерн-блоту оцінювали рухову функцію, рівні біомаркерів оксидативного стресу, рівні АТФ та експресії білків каспази-3 та UCP2. ДКГ досліджували гістологічно за допомогою фарбування гематоксилін-еозином [28].

У результаті було встановлено, що лікування за допомогою ТК і/або КоQ10 достовірно ($p < 0,05$) послаблює індуковане ДН порушення рухової функції внаслідок модуляції амплітуди і швидкості рухів, швидко пригнічує оксидативний стрес, що пов'язано зі зменшенням ПОЛ і вмісту активних форм кисню (АФК) і збільшенням рівнів глутатіону й загальної антиоксидантної здатності в нейронах ДКГ. Було доведено, що ТК і/або КоQ10 запобігають апоптозу й дегенерації нейронів ДРГ, що, імовірно, опосередковується регулюванням експресії білків каспази-3 і UCP2, індукцією синтезу АТФ і поліпшенням змін у нейронах ДРГ, індукованих ДН. Максимальна ефективність зазначалася саме в разі використання комбінації ТК і КоQ10, що підтверджує синергічну (підсилюють один одного) дію ТК та коензиму [28].

Діабетична ретинопатія

Основною ДР є дегенерація гангліозних клітин сітківки (ГКС) [29,30]. У дослідженні Yu Сао та співавт. оцінювали захисні ефекти L-карнітину на ГКС, які зазнавали оксидативного стресу, індукованого гіперглікемією.

Для оцінки загибелі клітин використовували фарбування Hoechst 33258. Функцію мітохондрій визначали за допомогою вимірювання їх мембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$). Експресію білка апоптозу вимірювали за допомогою вестерн-блоту. Для пояснення антиоксидантних властивостей L-карнітину були проведені тести з оцінки акумуляції АФК, ПОЛ, загальної антиоксидантної здатності і ферментів антиоксидантного захисту.

Було встановлено, що L-карнітин інгібує опосередковану гіперглікемією загибель клітин і відновлює функцію мітохондрій, що включає реверсію втрати $\Delta\Psi$ і виділення цитохрому С. Крім того, L-карнітин пригнічує спричинений гіперглікемією апоптоз клітин, на що вказує пригнічення каспази-9, каспази-3 і Bax/Bcl-2. L-карнітин знижував індуковану гіперглікемією продукцію АФК і ПОЛ та, залежно від концентрації, сприяв активації ендогенних антиоксидантних захисних компонентів, у тому числі супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази, покращував загальну антиоксидантну здатність [31].

Ще одне дослідження мало на меті вивчити вплив L-карнітину на інсулінорезистентність, запалення, окисдаивний стрес, антиоксидантний статус і ліпідний обмін у самців шурів, в яких індукували інсулінорезистентність дієтою з високим умістом фруктози (60 г/100 г). Шістдесят самців шурів-альбіносів розділили на 4 групи по 15 шурів у кожній. Група I (група контролю) отримувала звичайну дієту; II група (шурів, яких годували фруктозою) – збагачений фруктозою корм (60 г/100 г); III група (група фруктоза + L-карнітин) – корм із високим умістом фруктози і L-карнітин (300 мг/кг⁻¹ маси тіла на день⁻¹ перорально); IV група (група контролю + L-карнітин) – контрольну дієту і L-карнітин.

На 45-му й 60-му днях лікування були зібрані зразки крові й тканини печінки для визначення рівня глюкози в сироватці крові, інсуліну, резистентності до інсуліну, пірувату, лактату, лептину, загального холестерину, триацилгліцеринів,

фосфоліпідів, вільних жирних кислот, сілової кислоти, фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), оксиду азоту та L-малонного діальдегіду (L-МДА). Крім того, визначали вміст антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) у тканинах печінки.

Отримані результати показали, що дієта з високим вмістом фруктози призводить до значного підвищення концентрації глюкози в сироватці крові, інсуліну, резистентності до інсуліну, ліпідних профілів, пірувату, лактату, лептину, ФНП- α , ІЛ-6, сіалової кислоти, МДА та оксиду азоту і знижує концентрацію сироваткових фосфоліпідів із помітним зниженням активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази у тканинах печінки проти звичайної дієти. Лікування L-карнітином шурів, які перебували на раціоні з великим вмістом фруктози, зменшувало прояви негативного впливу фруктози і супроводжувалося значною нормалізацією всіх показників сироватки крові, а також позитивно впливало на дисліпідемію, запалення і резистентність до інсуліну, зменшувало рівень МДА і посилювало антиоксидантний статус тканин печінки.

Ці результати свідчать на користь того, що L-карнітин ефективно зменшує наслідки оксидативного стресу, запалення, резистентність до інсуліну та асоційовані із цим ускладнення (гіперглікемію, гіперінсулінемію і дисліпідемію) [32].

Практичні аспекти застосування ТК, КоQ10 і L-карнітину для профілактики та лікування ускладнень ЦД

Завдяки позитивному впливу ТК, КоQ10 і L-карнітину на процеси оксидативного стресу,

дисфункції мітохондрій і апоптозу, підтвердженого результатами як експериментальних, так і клінічних досліджень, застосування цієї комбінації для профілактики і лікування мікросудинних ускладнень ЦД є патогенетично обґрунтованим. Засіб, який об'єднує у собі всі ці речовини, представлений на фармринку України компанією «АСІНО в Україні» під торговою назвою Тіокт Q10®. Засіб не містить глютену, глюкози і лактози, тому його можуть безпечно використовувати особи з підвищеною чутливістю до цих речовин або їх непереносимістю.

Синергічний вплив складових Тіокту Q10 сприяє підтриманню нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози й ліпідів, забезпечує цитопротекторний вплив і підтримує нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки [33-37]. Активні компоненти засобу покращують функціональний стан нервових волокон, зупиняють процес їх ураження, а також сприяють відновленню нервових волокон, які цьому підлягають. А завдяки технології M.A.T.R.I.S.[®] (United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170, B2; Date of Patent: May 10, 2016) необхідна концентрація ТК в крові підтримується протягом 8 год, тоді як без зазначеної технології цей час набагато менший – лише 20-40 хвилин.

Тіокт Q10® випускають у формі саше, зручних у використанні, що покращує комплаєнс. Засіб можна розчинити в будь-якій рідині (сік, вода, теплий чай) і використовувати навіть пацієнтам, яким важко ковтати таблетки чи капсули. Властивості засобу Тіокт Q10® та єдина в Україні форма контрольованого вивільнення M.A.T.R.I.S.® дають підстави розглядати його як важливе доповнення до раціону пацієнтів із ЦД для уповільнення прогресування діабетичних ускладнень і покращення якості й тривалості життя в цій популяції хворих.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

UA-TIOK-PUB-042021-032



Тіокт Q10®

Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800 мг¹**

Коензим Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти
800 мг

М.А.Т.Р.І.С.® —
запатентована форма
контрольованого
вивільнення
тіоктової кислоти²

Єдина комбінація
3-х синергічних
компонентів^{1,3,5}
для пацієнтів
з діабетичною
полінейропатією

Зручна
форма
випуску
саше⁴

1. Згідно даних ресурсу [pharmprice.com.ua](#), 10.2019.
2. United States Patent, Pissotti et al., Patent No. US 9,333,170B2; Date of Patent: May 10, 2016.
3. Тонішвілі М. М., Антонова К. В., Вісариадзе А. А., Давидгешидзе полімеризацією глікогену, клініка, підходи к персоналізованої корекції // Медичний світ. — 2017. — № 17. — С. 72–80.
4. Листові саше.

5. Pagano G, Alfio Talamasca A, Castelfo G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.
Тіокт Q10®. Детальна довідка. Склад: ізомерна добова доза кислини альфа-тіоктової кислоти — 800 мг (mg), ацетил-карнітину — 500 мг (mg), коензіму Q10 — 25 мг (mg); додатковий компонент: чистий екстракт з цибулин картоплі, заготовлений у Канаді; пропусковий механізм: стійкий гідролізат, сахароза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, універсальні ароматизувачі; кремію дисперсія; капсулу ефір смаку картоплі жареної картоплі без тваринного жиру. Не містить лактози. Згідно досліджень, не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендації дозування: дозувати по 1 саше на роботу нитки. Виступає як допоміжний засіб лікування, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Препарат споживати після їди. Альфа-тіоктова кислота бере участь в окислювальному декарбоксилюванні піриватату, о-кетогутрату та інших окислювальних процесів, які беруть участь в енергетичному метаболізмі. Альфа-тіоктова кислота широко розповсюджена в природі.

але в основному в зв'язній формі. L-карнітин — амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбувається використання їх для енергії. Карнітин є необхідним для нормального функціонування підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестатку карнітину неможливо жити, жодна кількість накопиться в цитоплазмі і виникне дефіцит енергії, який найбільш виразно проявиться при глибокій та системній мускульній дистрофії. Організм не синтезується. Коензіму Q10 убудований в білкову оболонку мітохондрій, викладає в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціона харчування, як додатковий джерело альфа-тіоктової кислоти, L-карнітину та коензіму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, спрямовують підтримку нормального енергетичного метаболізму, обмін глюкози і ліпідів і займають важливе місце в регуляції функцій і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує енергетичний статус клітин; мають цитопротекторні властивості, підтримують нормальну детоксикаційну функцію печінки. Не використовувати розчин із високою увагою. Не вживайте після тривалої відсутності, зазначеної на упаковці. Перед застосуванням обов'язково консультируйте лікаря. Не є лікарським засобом. Найменування виробника: FRODOZ S.P.A., Strada delle Seinde 414/3, Loc. Galvotto — 47894 Cesenatico (FC) - Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанії Asino Group, бул. Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження Імпортера (приймає претензії від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанії Asino Group, бул. Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33. Інформація в листівку-додаток Детальна довідка Тіокт Q10®.

UM-TOK-MH-02/2020-004