



# Современный взгляд на патогенез осложнений сахарного диабета 1 типа, роль антиоксидантной системы

Н. Ю. Власенко, Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Н. А. Полянская, О. А. Савченко, И. А. Киршина

Омский государственный медицинский университет Минздрава России

**Цель обзора:** оценить роль полиморфизма генов антиоксидантной системы в формировании сахарного диабета 1 типа (СД1) и его хронических осложнений.

**Основные положения.** Приводятся данные литературы относительно исследования полиморфизма генов, которые кодируют активность ферментов, обладающих антиоксидантным действием, и их корреляции с развитием микрососудистых осложнений СД1.

**Заключение.** Анализ результатов опубликованных научных исследований свидетельствует о необходимости изучения особенностей функционирования различных компонентов антиоксидантной защиты у больных СД1 в зависимости от возраста дебюта, стажа заболевания, компенсации сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, нейропатия, нефропатия.

## Current Focus on Nosogenesis of Type 1 Diabetes Complications, the Role of Antioxidant System

N. Yu. Vlasenko, E. B. Pavlinova, A. G. Mingairova, N. A. Polianskaya, O. A. Savchenko, I. A. Kirshina

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

**Study Objective:** To evaluate the role of polymorphism of antioxidant genes in formation of type 1 diabetes and its chronic complications.

**Key Points:** The information from literature is provided regarding researches of polymorphism of genes coding the enzyme activity with antioxidant effect and their correlation upon development of microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.

**Conclusion.** The analysis of results of published researches evidences of the necessity to study the peculiarities of functioning of various components of antioxidant defence for type 1 diabetes patients, depending on onset age, length of disease, and diabetes compensation.

**Keywords:** diabetes, antioxidant system, superoxide anion scavenger, glutathione peroxidase, neuropathy, nephropathy.



На сегодняшний день сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее важных проблем всемирного здравоохранения.

В Российской Федерации, по данным Международной федерации диабета (англ. International Diabetes Federation), насчитывается около 12 млн взрослых и 18,5 тысячи детей от 0 до 14 лет с диагнозом «сахарный диабет» [1]. Сахарный диабет 1 типа (СД1) составляет около 10–15% в структуре диабета, однако представляет наиболее тяжелую форму заболевания с высоким риском наследования. СД1 является многофакторным, полигенно наследуемым заболеванием. Актуальность изучения ранних предикторов осложнений СД1 связана с высокой заболеваемостью в детском и юношеском возрасте, тяжестью течения, большим процентом инвалидизации и смертности [1, 2].

СД1 — это аутоиммунное заболевание, возникающее в результате взаимодействия генетических факторов (известно свыше 60 HLA-локусов, кодирующих молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости человека) и неблагоприятных факторов внешней среды: обсуждается роль врожденной краснухи и энтеровирусных инфекций, чужерод-

ных белков в составе продуктов для детского питания (зерновые культуры, казеин), особенностей микробиома, скорости роста и увеличения массы тела в раннем возрасте [3–5].

Одним из важнейших звеньев патогенеза СД и его осложнений являются длительная хроническая гипергликемия и развивающийся на этом фоне окислительный, или оксидативный, стресс [6]. Значимая роль принадлежит также антиоксидантной системе (АОС) и активации процессов перекисного окисления липидов.

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТА

В результате аутоокисления глюкозы возникает окислительный стресс, приводящий к повреждению плазматических мембран тканей-мишеней и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, происходит апоптоз последних, прогрессирует инсулинорезистентность, снижаются секреторные возможности инсулярного аппарата. Главный компонент АОС — сеть ферментов, куда входят супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPx), каталаза (CAT) и параоксоназа [7].

Власенко Наталья Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: vlaso@mail.ru

Киршина Ирина Алексеевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: vlaso@mail.ru

Мингаирова Александра Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: vlaso@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: 123elena@mail.ru

Полянская Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: vlaso@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: vlaso@mail.ru

При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована на оптимизацию баланса окислительных процессов и активацию систем антиокислительной защиты.

Из ферментов АОС прежде всего следует отметить SOD — антиоксидант, являющийся первым звеном защиты, который находится во всех клетках, потребляющих кислород. Задача SOD состоит в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала — супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород. Известны три типа SOD: цитозольная (Cu/Zn-SOD, или SOD1), митохондриальная (Mn-SOD, или SOD2) и внеклеточная (EC-SOD, или SOD3) [7]. Наибольшее количество исследований полиморфизма генов SOD1 и SOD2 посвящено ассоциации с онкозаболеваниями [8, 9]. SOD3 в кровеносных сосудах связана с поверхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом. И. А. Строков и соавт. в своей работе доказали ассоциацию полиморфизма Arg213Gly с диабетической полинейропатией при СД1, одновременно показав, что носители аллеля Gly и генотипа Gly/Gly защищены от воздействия окислительного стресса и раннего развития диабетической полинейропатии при этом заболевании [10].

Следующими компонентами АОС являются CAT и ферменты семейства GPx, при помощи которых происходит разложение перекиси водорода до нетоксичных метаболитов и воды, чем обеспечивается защита тканей от действия активных форм кислорода. Снижение активности GPx может быть связано с дефицитом селена: в данном случае организм становится менее устойчивым к оксидативному стрессу и, как следствие, формируется свободнорадикальная патология, в результате чего повреждаются кардиомиоциты и эндотелий сосудов (это один из механизмов формирования поздних осложнений диабета). Кроме того, окислительный стресс у больных СД1 приводит к снижению инсулинсвязывающей активности клеток за счет полимеризации мембранных структур (в том числе протеинкиназы). Снижаются концентрация восстановленного глутатиона и GPx-активность как в плазме, так и в эритроцитах на фоне активации глутатионредуктазы в эритроцитах, это ведет к дезадаптации и ослабляет протективные механизмы, в частности направленные против отрицательного воздействия гипергликемии [11]. Однако в ранее проведенном исследовании отмечены уменьшение концентрации глутатиона и рост активности GPx в эритроцитах крови у больных СД1 [12]. В работе М. Nemoto и соавт. при исследовании полиморфизма Pro198Leu гена GPx-1 при сахарном диабете 2 типа (СД2) у жителей Японии установлена роль GPx-1 в возникновении генетической предрасположенности к коронарному атеросклерозу при СД2 [13].

Полиморфизм генов АОС влияет на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию АОС, определяя тем самым риск реализации широкого спектра патологических состояний. Доказано наличие наследственной предрасположенности к дисбалансу АОС, однако данные, полученные у представителей разных рас и этнических групп при различных патологических состояниях, весьма противоречивы [7].

### ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

СД является одной из основных причин раннего развития инвалидности и летальных исходов у больных, что в первую очередь обусловлено формированием микро- и макрососудистых изменений. Чаще речь идет о микроангиопатиях, поражениях капилляров, артериол и венул, клиническими

проявлениями которых являются нейропатия, ретинопатия и нефропатия.

Патогенез специфических осложнений СД сложен: он включает в себя нарушения микроциркуляции, свертывающей и фибринолитической систем крови, систем антиоксидантной защиты, обмена белковых компонентов сосудистой стенки и проницаемости сосудов. Скринирование всех осложнений СД1 должно начинаться у заболевших: в детском возрасте — с 11 лет при длительности заболевания 2 года и более, с 9 лет при длительности заболевания 5 лет и более, далее ежегодно; в пубертатном возрасте — сразу при постановке диагноза, далее ежегодно; в постпубертатном возрасте — спустя 5 лет после дебюта СД1, далее ежегодно [14].

Значение генетических факторов в развитии СД и его осложнений в настоящее время общепризнано. Однако требует дальнейшего изучения идентификация генов, предрасполагающих к развитию осложнений при данном заболевании, для своевременного проведения профилактических мероприятий. Большинство исследований взаимосвязи между колебаниями уровня глюкозы и окислительным стрессом при СД были проведены у взрослых и чаще касались СД2 [15, 16]. В ряде работ показано, что колебания уровня глюкозы могут влиять на развитие диабетических осложнений [17], возможно, вызывая окислительный стресс [6].

По данным Е. В. Спициной [18], продукты генов, кодирующих NO-синтазу клеток эндотелия сосудов, GPx и др., могут быть вовлечены в патогенез сосудистых осложнений диабета.

На результаты, полученные у взрослых с СД2, вероятно, оказали влияние курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, а также другие факторы, способные привести к изменению уровня окислительного стресса. Кроме того, различия в течении заболевания могут быть объяснены ингибирующим действием инсулинотерапии на окислительный стресс [19].

В ряде работ показана роль генов транскрипционных факторов, которые участвуют в работе β-клеток, влияя на рост, выживание и синаптические связи в этих клетках, что обуславливает уменьшение секреции инсулина и развитие СД1 [1, 3, 4]. К метаболическим функциям относят выработку специфических реактивных метаболитов, что приводит к окислительному стрессу и, влияя на липиды, белки и другие биологические соединения, влечет за собой серьезное повреждение различных тканей и органов [20]. Мутации генов SOD, CAT и GPx, снижающие их активность, играют большую роль в развитии СД2 [20].

Известно, что развитию диабетических сосудистых осложнений способствуют увеличение гликирования конечных продуктов, повышенная активность полиолового и гексозаминового путей, активация протеинкиназы С. Вероятно, увеличение окислительного стресса является «объединяющим» механизмом в этом процессе. Избыток активных форм кислорода может привести к повреждению ДНК клеток и к эндотелиальной дисфункции [21, 22].

По-видимому, колебания глюкозы влекут за собой дисфункцию митохондриальной цепи переноса электронов, что ведет к увеличенной выработке кислорода и к индукции внутриклеточного окислительного стресса. Остается неясным, почему колебания глюкозы чаще вызывают окислительное повреждение и апоптоз, чем хроническая гипергликемия. Согласно одной из версий колебания уровня глюкозы влияют на экспрессию генов, регулирующих распад

свободных радикалов, снижая их функцию [23]. Другая версия состоит в том, что колебания уровня глюкозы могут влиять на «метаболическую память» эндотелиальных клеток сосудов. Функционирование антиоксидантных путей позволяет эндотелиальным клеткам адаптироваться к воздействию постоянной гипергликемии и поддерживать относительно стабильную степень морфологического и функционального повреждения. В этой модели воздействие на прерывистый вызов высокого уровня глюкозы ухудшит адаптацию и ускорит окислительное повреждение [24].

В одной из последних работ ученых из Китая показано, что не только колебания уровня глюкозы, но и такие факторы, как продолжительность СД1 и возраст ребенка, влияют на уровень АОС. Дети с СД1 имеют более высокий уровень окислительного стресса, при этом в детском возрасте продолжительность СД1 может иметь более сильную корреляцию с ферментами АОС, чем возраст [25].

Повышенное образование свободных радикалов и нарушения в системе антиоксидантной защиты при СД оказывают крайне негативное воздействие на эндотелий, вызывают перекисное окисление липидов и других структурных компонентов клеточных мембран и подавляют выработку основного фактора релаксации сосудов — оксида азота (NO). Эти нарушения, получившие название окислительного стресса, вносят значительный вклад в патогенез всех осложнений СД [26].

При изучении генетической предрасположенности к диабетической нефропатии в качестве генов-кандидатов могут

рассматриваться гены ренин-ангиотензиновой системы и гены антиоксидантной защиты, кодирующие SOD1, SOD2, SOD3 и CAT. Функциональные одиночные нуклеотидные полиморфизмы глутаматцистеинлигазы (GCLC rs17883901), вероятно, связанные с клеточным дисбалансом, снижают риск заболевания почек у пациентов с СД1 [27].

Диабетическая полинейропатия при СД1 сопровождается симптоматикой, значительно снижающей качество жизни у ряда больных. Функциональные нарушения периферической нервной системы наблюдаются уже в дебюте заболевания, что связано с высокой чувствительностью нервных клеток к повышенной концентрации глюкозы [28].


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день во многих работах представлены результаты изучения закономерностей функционирования антиоксидантной системы при сахарном диабете, но исследования чаще касались сахарного диабета 2 типа и были проведены у взрослых. Хотя при диабете наблюдается напряжение антиоксидантной защиты (АОЗ), до настоящего времени недостаточно изучены закономерности изменения свободнорадикальных процессов и особенности функционирования различных компонентов АОЗ у больных сахарным диабетом 1 типа (в зависимости от возраста дебюта, стажа заболевания, компенсации диабета). Наиболее перспективным считается исследование полиморфизма генов, которые кодируют активность ферментов, обладающих антиоксидантным действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas — 7<sup>th</sup> ed. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения — 11.12.2016).
2. Маслова О. В., Сунцов Ю. И., Болотская Л. Л., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2011; 1: 15–8. [Maslova O.V., Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Kazakov I.V. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 15–8. (in Russian)]
3. Петеркова В. А., ред. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике, 2014 год. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 656 с. [Peterkova V.A., red. Sakharnyi diabet u detei i podrostkov: konsensus ISPAD po klinicheskoi praktike, 2014 god. M.: GEOTAR-Media; 2016. 656 s. (in Russian)]
4. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л., ред. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 272 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., red. Sakharnyi diabet u detei i podrostkov: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2013. 272 s. (in Russian)]
5. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016; 387(10035): 2340–2348. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4.
6. de M. Bandeira S., da Fonseca L.J., da S. Guedes G., Rabelo L.A., Goulart M.O., Vasconcelos S.M. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2013; 14(2): 3265–84. DOI: 10.3390/ijms14023265.
7. Колесникова Л. И., Баирова Т. А., Первушина О. А. Гены ферментов антиоксидантной системы. Вестн. РАМН. 2013; 12: 83–8. [Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Geny fermentov antioksidantnoi sistemy. Vestn. RAMN. 2013; 12: 83–8. (in Russian)]
8. Che M., Wang R., Li X., Wang H.Y., Zheng X.F.S. Expanding roles of superoxide dismutases in cell regulation and cancer. Drug Discov. Today. 2016; 21(1): 143–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.10.001.
9. Wilkes J.G., Alexander M.S., Cullen J.J. Superoxide dismutases in pancreatic cancer. Antioxidants (Basel). 2017; 6(3): 66. DOI: 10.3390/antiox6030066.

10. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I., Zotova E.V., Nosikov V.V., Ametov A.S. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. Acta Diabetol. 2003; 40 (Suppl. 2): S375–9. DOI: 10.1007/s00592-003-0123-x.
11. Колесниченко Л. С., Бардымова Т. П., Верлан Н. В., Сергеева Е. С., Сергеева М. П. Глутатионовая антиоксидантная система у больных сахарным диабетом. Сиб. мед. журн. 2009; 1: 31–3. [Kolesnichenko L.S., Bardymova T.P., Verlan N.V., Sergeeva E.S., Sergeeva M.P. Glutathionovaya antioksidantnaya sistema u bol'nykh sakharnym diabetom. Sib. med. zhurn. 2009; 1: 31–3. (in Russian)]
12. Likidilid A., Patchanans N., Poldee S., Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. J. Med. Assoc. Thai. 2007; 90(9): 1759–67.
13. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., Hiki Y., Miyashita Y., Nishioka M. et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. Cardiovasc. Diabetol. 2007; 6(23): 15–21.
14. Дедов И. И., Петеркова В. А., ред. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014. 442 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. M.: Praktika; 2014. 442 s. (in Russian)]
15. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World J. Diabetes. 2015; 6(3): 456–80. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.456.
16. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(10): 18381–406. DOI: 10.3390/ijms151018381.
17. Šoupal J., Škrha J.Jr., Fajmon M., Horová E., Mráz M., Škrha J. et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. Diabetes Technol. Ther. 2014; 16(4): 198–203. DOI: 10.1089/dia.2013.0205.
18. Спицина Е. В. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. Дисс. ... канд. биол. наук. Москва; 2008. 117 с. [Spitsina E.V. Issledovanie assotsiatsii ryada genov-kandidatov

- s diabeticheskoi polineuropatii pri sakharnom diabete tipa 1. Diss. ... kand. biol. nauk. Moskva; 2008. 117 s. (in Russian)].*
19. Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295(14): 1681–7.
  20. Banerjee M., Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Hum. Genet.* 2014; 20(1): 10–9. DOI: 10.4103/0971-6866.132747.
  21. Kolluru G.K., Bir S.C., Kevil C.G. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 2012: 918267. DOI: 10.1155/2012/918267.
  22. Basha B., Samuel S.M., Triggler C.R., Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 481840. DOI: 10.1155/2012/481840.
  23. Schisano B., Tripathi G., McGee K., McTernan P.G., Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011; 54(5): 1219–26. DOI: 10.1007/s00125-011-2049-0.
  24. Azuma K., Kawamori R., Toyofuku Y., Kitahara Y., Sato F., Shimizu T. et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(10): 2275–80.
  25. Meng X., Gong C., Cao B., Peng X., Wu D., Gu Y. et al. Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: comparison of different phases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(5): 1828–36. DOI: 10.1210/jc.2014-2879.
  26. Lindblom R., Higgins G., Coughlan M., de Haan J.B. Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy. *Rev. Diabet. Stud.* 2015; 12(1–2): 134–56. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.134.
  27. Vieira S.M., Monteiro M.B., Marques T., Luna A.M., Fortes M.A., Nery M. et al. Association of genetic variants in the promoter region of genes encoding p22phox (CYBA) and glutamate cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) and renal disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 129. DOI: 10.1186/1471-2350-12-129.
  28. Tang M., Donaghue K.C., Cho Y.H., Craig M.E. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr. Diabetes*. 2013; 14(4): 239–48. DOI: 10.1111/pedi.12039. 

## Библиографическая ссылка:

Власенко Н. Ю., Павлинова Е. Б., Мингаирова А. Г., Полянская Н. А., Савченко О. А., Киршина И. А. Современный взгляд на патогенез осложнений сахарного диабета 1 типа, роль антиоксидантной системы // Доктор.Ру. 2017. № 15 (144). С. 43–46.

## Citation format for this article:

Vlasenko N. Yu., Pavlinova E. B., Mingairova A. G., Polianskaya N. A., Savchenko O. A., Kirshina I. A. Current Focus on Nosogenesis of Type 1 Diabetes Complications, the Role of Antioxidant System. *Doctor.Ru*. 2017; 15(144): 43–46.