

# ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МАКРОАНГИОПАТИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФЛАВОНОИДОВ (обзор литературы и собственные результаты)\*

Горбенко Н. И., Иванова О. В., Бориков А. Ю.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков  
iper\_biochem@ukr.net

Сахарный диабет (СД) остается единственным неинфекционным заболеванием, распространенность которого в конце 20 и в начале 21 века приобрела характер пандемии. За последние три десятилетия число больных СД увеличилось с 30 млн в 1985 году до 382 млн в 2014 году, причем данная тенденция к росту продолжает усиливаться. По прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF), число больных СД к 2035 году достигнет 592 млн, т.е. будет диагностироваться у каждого десятого жителя планеты [1]. В Украине на сегодня зарегистрировано 1 млн 138 тыс. человек с диагнозом «сахарный диабет», тогда как реальное число больных может быть значительно выше [2].

Существуют две основные формы СД: 1 тип — возникает вследствие аутоиммунной деструкции панкреатических бета-клеток, что приводит к развитию абсолютной инсулиновой недостаточности; 2 тип — характеризуется нарушенной секрецией инсулина и сниженной чувствительностью тканей к действию гормона, составляя при этом 85–95 % всех случаев заболевания СД [3].

Причиной пандемического роста, прежде всего 2 типа СД, помимо повышенной генетической чувствительности определенных этнических групп, также называют факторы окружающей среды, малоподвижный образ жизни и избыточное питание [3].

Одним из последствий эпидемического характера данного заболевания является значительное повышение материальных затрат как для пациентов, так и для системы здравоохранения, которые возрастают почти в два раза по сравнению с лицами без СД. Моральное и социальное бремя СД в основном обусловлено развитием поздних сосудистых осложнений, которые существенно снижают продолжительность и качество жизни больных [4].

Как известно, СД вызывает не только микроангиопатии (связанные с тремя основными диабетическими осложнениями, а именно диабетической ретинопатией, нефропатией и нейропатией), но и являются одним из важнейших факторов риска для макроангиопатий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания [4].

\*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Вивчення впливу таблеток «Квертин» на біоенергетичні процеси та оксидантний статус мітохондрій серця у щурів із метаболічним синдромом» (шифр теми № 5–10 от 01 февраля 2010 г.).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 27.04.2016.

В результате исследований Framingham и MERIT было показано, что у больных с СД в два-четыре раза выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и в три раза выше общий уровень смертности по сравнению с общей популяцией [5, 6].

СД может привести к ряду сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИБС, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, которая является одной из наиболее распространенных причин смерти пациентов, возникающей вследствие ИБС и диабетической кардиомиопатии [7].

Поскольку основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД в 65 % случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, современная фармакотерапия СД прежде всего должна быть направлена на их профилактику и лечение.

Результаты многоцентровых клинических исследований подтвердили предположение, что гипергликемия является основным фактором, который индуцирует развитие диабетических микроангиопатий, а интенсивный гликемический контроль позволяет затормозить их клиническую манифестацию у больных СД 1 и 2 типа [8, 9]. В то же время широкомасштабные проспективные исследования среди больных как 1, так и 2 типом СД показали, что тщательный гликемический контроль замедляет, однако не предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений [10, 11].

В настоящее время выдвинута гипотеза, согласно которой «оксидативный стресс», определяемый как стойкое увеличение уровня свободных радикалов вследствие дисбаланса в их продукции и утилизации, является универсальным механизмом, объединяющим различные патогенетические механизмы диабетических сердечно-сосудистых осложнений [12].

Активные формы кислорода (АФК) и реактивные формы оксида азота являются двумя основными формами свободных радикалов, которые в определенных количествах являются молекулами сигнальной трансдукции, обеспечивающими защиту клеток. В то же время значительное повышение уровня АФК приводит к модификации/деградации биологических макромоле-

кул, например, нуклеиновых кислот (дегенерация ДНК), липидов (окисление липидов) и белков (дегенерация мембранных белков), тем самым, вызывая дисфункцию или гибель клеток, что приводит к нарушению функции тканей и патологическим изменениям [13].

При нормальных физиологических условиях АФК детоксифицируются в результате взаимодействия с различными восстанавливающими и секвестрирующими агентами, включая тиоредоксин, глутатион и токоферол, или ферментами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и тиоредоксинредуктаза [14].

Ингибиторы и скевенджеры АФК могут ограничить накопление этих реактивных частиц. Усиление оксидативного стресса может возникать в результате сверхпродукции АФК и/или сниженной эффективности систем ингибиторов и скевенджеров [14].

Оксидативный стресс, индуцируемый гипергликемией, является важным патофизиологическим звеном в развитии диабетических макрососудистых осложнений. Предполагают, что как развитие, так и их прогрессирование обусловлено увеличением продукции АФК [14].

Известно, что диабет приводит к структурным и функциональным нарушениям в миокарде. Так, гипертрофия кардиомиоцитов, кардиальное воспаление, фиброз, увеличение апоптоза и метаболические нарушения присутствуют при диабетической кардиомиопатии [15]. При этом АФК также участвует во всех стадиях развития сердечной недостаточности, от гипертрофии сердца к фиброзу, сократительной дисфункции и функциональной недостаточности. Длительное воздействие оксидативного стресса при СД индуцирует хроническое воспаление и фиброз в тканях сердца и сосудов, что приводит к формированию и прогрессированию в них патологических состояний [16, 17].

Установлено, что АФК образуются в тканях человека из нескольких внутриклеточных источников, включая митохондриальную цепь переноса электронов, NADPH-оксидазу, ксантин-оксидазу, разобщенную NO-синтазу и метаболические пути арахидоно-

вой кислоты (метаболизм 12/15 липоксигеназы). Источники различаются по своей патологической роли, и их значение зависит от конкретного заболевания и органа. Так, митохондриальная цепь переноса электронов, NADPH-оксидаза и ксантинооксидазы считаются основными источниками продукции АФК в кардиомиоцитах, в то время как NADPH-оксидаза, ксантинооксидаза и разобщенная NO-синтаза являются основными источниками в клетках сосудов [14].

При СД цепь патологических реакций начинается с генерации активных форм кислорода на митохондриальном уровне в результате повышенного внутриклеточного метаболизма глюкозы и возрастания градиента протонов на внутренней мембране митохондрий, что способствует продукции АФК в эндотелиальных клетках сосудов, а также в миокарде. Хроническое увеличение продукции АФК в митохондриях приводит к катастрофическому циклу повреждения ДНК и функции митохондрий, дальнейшему усилению генерации АФК и клеточному повреждению [18, 19].

Кроме того, АФК непосредственно ухудшают контрактильную функцию, модифицируя белки, ответственные за процессы возбуждения и сокращения в кардиомиоцитах, а также активируют широкий спектр сигнальных киназ и транскрипционных факторов, индуцирующих гипертрофию и апоптоз в сердце [20].

Свободные радикалы также стимулируют пролиферацию сердечных фибробластов и активируют матриксные металлопротеиназы, что приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса и развитию сердечной недостаточности [20].

Помимо этого, оксидативный стресс, индуцируя дисфункцию скелетных мышц, может усиливать интолерантность и инсулинорезистентность, что способствует повышению гипергликемии [21].

Избыточная продукция супероксид-аниона приводит к активации пяти основных биохимических путей, лежащих в основе патогенеза диабетических осложнений: полиолового пути, усиленного образования конечных продуктов неферментативного гликозилирования и повышенной экспрессии их ре-

цепторов, активации изоформ протеин-киназы С и гексозаминового пути [22].

Оксидативный стресс также непосредственно инактивирует два важнейших антиатеросклеротических фермента: эндотелиальную NO-синтазу и простаглицлино-синтазу, что сопровождается нарушенным ангиогенезом и активацией провоспалительных путей. Кроме того, АФК активируют транскрипционный ядерный фактор NF- $\kappa$ B — ключевой регулятор антиоксидантных ферментов, способных инициировать транскрипцию генов, участвующих в апоптозе [23, 24].

Считают, что пики гипергликемии, которые часто повторяются и индуцируют острые взрывы митохондриальной продукции  $O_2^-$ , могут вызвать эпигенетические изменения в митохондриальной ДНК, которые приведут к постоянной генерации АФК в дыхательной цепи даже после достижения нормогликемии (феномен «метаболической памяти») [22, 25]. При этом происходит модификация ядерного хроматина (метилирование ДНК, модификация гистонов) и дисрегуляция микро-РНК в цитоплазме, приводящие к изменениям генной экспрессии [26].

Таким образом, оксидативный стресс при СД имеет мультифакторный генез, включая, прежде всего, митохондриальную дисфункцию, изменение активности NO-синтазы, а так же кардиальную и васкулярную дисфункцию вследствие хронического воспаления, фиброза, апоптоза, пролиферации гладкомышечных волокон сосудов и повышения жесткости артерий [14].

Основываясь на этой гипотезе, использование антиоксидантов, которые способны тормозить продукцию  $O_2^-$  на митохондриальном уровне, может быть альтернативным направлением терапии диабетических сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время исследован ряд соединений и лекарственных средств с антиоксидантными свойствами и потенциальной эффективностью в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относятся известные в кардиологии препараты, такие как статины, ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, каждый из которых помимо прямых кардиотропных свойств

также обладает антиоксидантной активностью [27,28].

Принимая во внимание известную антиоксидантную активность витамина С и Е, проводились активные изучения их возможных кардиопротекторных свойств, которые, однако, не были подтверждены в результате рандомизированных клинических исследований, что может быть связано с неспецифической природой таких агентов, которые ингибируют как позитивный, так и негативные эффекты АФК [28–31].

В настоящее время особое внимание в фармакотерапии СД и его осложнений уделяется применению препаратов на основе естественных компонентов, которые содержат комплексы биологически активных веществ, структурно подобных метаболитам организма, и обладают более низкой токсичностью по сравнению с синтетическими лекарственными средствами.

Учитывая важную роль оксидативного стресса в патогенезе СД и его сосудистых осложнений, большим антидиабетическим потенциалом могут обладать флавоноиды, которые характеризуются выраженной способностью защищать организм от свободных радикалов и других прооксидантных соединений [32, 33].

Флавоноиды представлены огромным классом фенольных соединений (около 6 тысяч), которые содержатся в фруктах, овощах, орехах, зернах, шоколаде, чае, сое, красном вине и других растительных продуктах [34].

Предполагают, что диета с высоким содержанием флавоноидов может снизить риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний не только за счет антиоксидантных свойств, а также вследствие позитивного влияния на уровень гликемии, утилизацию глюкозы, секрецию инсулина и иммунную систему [35–38].

Долгое время основным механизмом позитивного влияния полифенолов на сердечно-сосудистую систему считалась их прямая антиоксидантная активность, основанная на взаимодействии с АФК как радикальной, так и нерадикальной природы, включая  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $HOCl$ ,  $NO$ , а также с продуктами окисления биомолекул, такими как липиды,

белки и нуклеиновые кислоты. В то же время, низкая биодоступность полифенолов (1 мкМ) ставит под сомнение возможность их прямого антиоксидантного действия *in vivo*, которое было показано *in vitro* при использовании супрафизиологических доз (100– 400 мкМ).

Современная концепция предполагает, что полифенолы реализуют свою защитную функцию косвенно, активируя эндогенную систему антиоксидантной защиты путем модуляции экспрессии генов. Интересно, что в этом случае молекулярный механизм действия полифенолов в большей мере связан с их прооксидантными свойствами. Было показано, что полифенолы могут легко окисляться, особенно в присутствии металлов с переменной валентностью, с образованием  $O_2^-$  и  $H_2O_2$ , а также смеси семихинонов и хинонов, которые, в свою очередь, являются потенциально токсичными.

Прооксидантные свойства низких концентраций полифенолов могут приводить к позитивным эффектам, стимулируя эндогенную систему антиоксидантной защиты. Предполагают, что оксидативный стресс низкой интенсивности, индуцированный полифенолами, активирует нуклеарный E2-родственный фактор 2 (Nrf2), который регулирует экспрессию более 200 генов, содержащих в своем промотере антиоксидант-респонсивный элемент (ARE). Среди ферментов, синтез которых регулируется Nrf2, следует особо выделить глутамил-цистеин лигазу (скорость-лимитирующий фермент в синтезе глутатиона), глутатионпероксидазу, тиоредоксин и тиоредоксинредуктазу, супероксиддисмутазу и гемоксигеназу-1 [39]. Кроме того, полифенолы обладают широким спектром действия на сердечно-сосудистую систему, который не ограничивается их влиянием на окислительно-восстановительный баланс.

На сегодняшний день накоплено большое количество фактов позитивного влияния растительных полифенолов при диабетических сосудистых патологиях. Показано, что полифенолы ингибируют ангиогенез, клеточную миграцию и пролиферацию сосудов, а также снижают агрегацию тромбоцитов и препятствуют развитию гипертензии.

Вышеперечисленные эффекты растительных полифенолов связаны с их способностью стимулировать продукцию основных вазодилататоров, таких как оксид азота (II), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) и простаглицлины, а также снижать синтез вазоконстрикторов, например эндотелина-1. Более того, полифенольные соединения ингибируют экспрессию двух основных проангиогенных факторов — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2). Один из механизмов действия полифенолов в эндотелиальных клетках основан на  $Ca^{2+}$ -опосредованной активации фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа Akt сигнального пути, что приводит к повышению экспрессии и активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), а также синтезу EDHF. В клетках гладких мышц полифенолы ингибируют митогенактивируемую протеинкиназу p38, что приводит к снижению экспрессии VEGF. Последнее может быть связано как с влиянием полифенолов на окислительно-восстановительный баланс, так и включать редокс-независимые механизмы.

Следует отметить, что хотя эти эффекты характерны для широкого спектра полифенолов, клеточный ответ и его интенсивность может сильно варьировать в зависимости от химической структуры конкретного соединения. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве этих экспериментов использовались низкие (микромольные) концентрации полифенолов [40].

В последнее время, особое внимание исследователей привлекает кверцетин, который является представителем флавоноидов, и его производные (рутин, дигидрокверцетин) как потенциальные препараты для лечения и профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Ряд исследований продемонстрировали несколько механизмов в реализации антидиабетических эффектов кверцетина, таких как снижение липидной пероксидации, повышение активности антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы), ингибиро-

вание инсулинзависимой активации фосфоинозитол-3-киназы и снижение абсорбции глюкозы в кишечнике вследствие инактивации глюкозного транспортера GLUT2.

Показано, что кверцетин непосредственно может улучшать гликемический контроль, повышая утилизацию глюкозы периферическими тканями и снижая продукцию глюкозы печенью. При этом активируется инсулин-независимый сигнальный путь с участием АМФ-зависимой протеинкиназы (АМПК), которая усиливает транслокацию транспортера глюкозы GLUT 4 в скелетных мышцах, а также ингибирует ключевые ферменты глюконеогенеза в печени [41].

В результате экспериментальных исследований было установлено, что кверцетин ослабляет экспрессию маркеров оксидативного стресса и воспаления, таких как Nrf2, гемоксигеназа-1 и ядерный фактор- $\kappa$ B, в связи с чем можно предположить, что его противовоспалительный эффект в жировой ткани может приводить к снижению массы тела.

Кроме того, кверцетин может повышать окислительную емкость митохондрий, и, следовательно, способствовать более эффективной утилизации глюкозы и жирных кислот, путем повышения экспрессии фактора транскрипции PGC-1 $\alpha$ , который является одним из ключевых регуляторов митохондриальной функции и биогенеза. Интересно, что повышение экспрессии PGC-1 $\alpha$ , снижение массы висцерального жира и повышение чувствительности к инсулину наблюдалось только при введении низкой дозы кверцетина (50 мг/кг), тогда как более высокая доза (600 мг/кг) не обладала подобным действием [42].

Ведущую роль в развитии макрососудистых осложнений играет неферментативное гликозилирование белков, которое сопровождается накоплением конечных продуктов гликозилирования (AGEs) и развитием оксидативного стресса. В опытах *in vitro* было показано, что кверцетин непосредственно ингибирует образование AGEs. С другой стороны, низкие концентрации кверцетина в сыворотке крови в экспериментах *in vivo* не позволяют говорить об эффективности этого прямого механизма [43].

В то же время, существует ряд данных о нейро- и нефропротекторных свойствах кверцетина в условиях экспериментального диабета [44]. Возможно, что в данном случае, протективный механизм действия кверцетина связан, с его способностью ингибировать экспрессию рецептора AGEs (RAGE) в иммунокомпетентных клетках, их лигандов HMGB1 в клетках мишенях, ингибировать активность NF- $\kappa$ B сигнального пути, и таким образом защищать клетки тканей от апоптоза, индуцированного гипергликемией [45, 46].

Специфическим осложнением СД является диабетическая кардиомиопатия (ДКМП), которая остается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. ДКМП характеризуется развитием оксидативного стресса, нарушением инсулинового сигналинга в миокарде, митохондриальной дисфункцией, эндоплазматическим стрессом, нарушением кальциевого гомеостаза и коронарной микроциркуляции, активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS), а также провоспалительным состоянием. Эти патофизиологические изменения приводят к развитию фиброза, гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции и, в конечном итоге, к сердечной недостаточности. Интересно, что развитие некоторых форм ДКМП может происходить вне зависимости от состояния коронарных сосудов и наличия гипертензии, но тесно связано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [47].

Ранее было показано, что дигидрокверцетин (таксифолин) повышает активность эндогенных антиоксидантных ферментов, активируя Nrf2/ARE путь, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, улучшает структуру миокарда и восстанавливает диастолическую функцию в сердце мышей со стрептозотоциновым диабетом. Интересно, что дигидрокверцетин также снижал уровень ангиотензина II в миокарде и ингибировал активность NADPH-оксидазы [48]. В этой же работе было показано, что дигидрокверцетин снижает глюкозо-индуцированный апоптоз в сердечных миоцитах H9c2 *in vitro*, что сопровождалось снижением уровня АФК, вос-

становлением митохондриального мембранного потенциала, ингибированием активности каспазы-3 и -9, изменением экспрессии белков, регулирующих апоптоз, и торможением выхода цитохрома Cyt C из митохондрий в цитозоль.

Другая группа исследователей продемонстрировала, что введение гликозилированного кверцетина (рутина) крысам со стрептозотоциновым диабетом приводит к снижению маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови (МВ-креатинкиназы, лактатдегидрогеназы-1, аспартатаминотрансферазы), снижению перекисного окисления липидов и повышению активности супероксиддисмутазы в сердце. Рутин также снижал экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-6) в тканях миокарда, ингибировал каспазу-3 и повышал соотношение Bcl-2/BAX, что свидетельствует о его антиапоптотических свойствах [49].

Одним из ведущих механизмов апоптотической или некротической гибели кардиомиоцитов в условиях ишемии/реперфузии, в том числе, индуцированной диабетом, является активация неспецифической митохондриальной поры (mitochondrial permeability transition pore [mPTP]). Основным индуктором открытия mPTP является повышение концентрации  $Ca^{2+}$  в матриксе митохондрий, что приводит к изменению проницаемости внутренней митохондриальной мембраны, а затем и внешней, набуханию митохондрий и высвобождению протеинов митохондриального матрикса в цитозоль. Среди последних присутствует целый ряд белков, активирующих проапоптотический сигналинг, как например цитохром Cyt C, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и Smac/DIABLO.

Обращает на себя внимание то, что факторы, способствующие открытию mPTP, характерны для митохондриальной дисфункции, которая является одним из основных признаков ДКМП, а именно, развитие оксидативного стресса в митохондриях, снижение митохондриального трансмембранного потенциала и, как следствие, уменьшение концентрации адениловых нуклеотидов (АДФ и АТФ), а также повышение pH митохондриального матрикса [50].

В последнее время было показано, что влияние кверцетина на индукцию mPTP носит двойственный характер и зависит от концентрации этого флавоноида. При этом низкие концентрации кверцетина способствуют некоторой резистентности по отношению к факторам, индуцирующим открытие mPTP, тогда как высокие концентрации, наоборот, способствуют ее индукции [51]. Выявленная способность низких доз кверцетина оказывать антиапоптотический эффект в кардиомиоцитах может быть одним из механизмов в реализации его кардиопротекторных свойств.

Помимо прямого позитивного влияния на сердечную мышцу, кверцетин также способствует снижению основных факторов кардиометаболического риска на стадии предиабета и манифестного СД.

При изучении кверцетина на модели СД 2 типа у крыс отмечалось снижение общего холестерина, глюкозы, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности с одновременным повышением холестерина липопротеинов высокой плотности. Предполагают, что выявленный антидиабетический эффект кверцетина связан с его способностью ингибировать фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу-1, который в настоящее время рассматривают в качестве новой терапевтической мишени для лечения СД 2 типа [52].

В результате исследований кверцетина у крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высококалорийной диетой, установлено, что его пероральное использование в дозе 50 мг/кг в течение 8 недель приводит к улучшению толерантности к углево-

дам и чувствительности к инсулину, снижению абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии и восстановлению продукции оксида азота [53].

Показано, что кверцетин восстанавливает биоэнергетические процессы в сердечной мышце за счет нормализации скорости АДФ-стимулированного дыхания митохондрий в присутствии НАД-зависимого субстрата, предотвращает развитие оксидативного стресса вследствие снижения содержания ТБК-активных продуктов и повышения уровня глутатиона и активности супероксиддисмутазы в митохондриях кардиомиоцитов в условиях метаболического синдрома [54].

Нормализация метаболических показателей под воздействием кверцетина сопровождалась улучшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы у крыс с метаболическим синдромом за счет восстановления нормального сердечного ритма и атриовентрикулярной проводимости, положительного влияния на систолическую и диастолическую активность сердца и торможения развития синусовой тахикардии и ишемических процессов в миокарде [54].

Таким образом, анализ литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о перспективности использования природного антиоксиданта кверцетина и его аналогов, имеющих улучшенную биодоступность, с целью профилактики и лечения СД и его сердечно-сосудистых осложнений в качестве как монотерапии, так и в комбинации с другими антидиабетическими средствами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. IDF Diabetes Atlas, 6<sup>th</sup> ed, *Brussels*, 2013: 160 p.
2. Herman WH, Zimmet P. *Diabetes Care* 2012; 35(5):943-944.
3. *Diabetes: An Old Disease, a New Insight*, Ed. Shamim I. Ahmad BSc, *Springer New York*, 2013: 272 p.
4. Fowler MJ. *Clin Diabetes* 2008; 26:2-5.
5. Kannel WB, McGee WB. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
7. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. *Circulation* 2009; 119(13):1728-1735.
8. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 14(2):125-131.

9. Bloomgarden ZT. *Diabetes Care* 2008; 31:1913-1919.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
11. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
12. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. *Pharmacol Ther* 2014; 142:375-415.
13. Rani V, Deep G, Singh RK, et al. *Life Sci* 2016, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851532>.
14. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. *Int J Mol Sci* 2015; 16:25234-25263.
15. Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, et al. *Diabetes* 2015; 64:618-630.
16. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2115-2125.
17. McQueen AP, Zhang D, Hu P, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39:882-892.
18. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. *Pharmacol Ther* 2014; 142:375-415.
19. Raaz U, Toh R, Maegdefessel L, et al. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20:914-928.
20. Tsutsui H, Kinugawa Sh, Matsushima Sh. *Am J Physiol Heart Circ* 2011; 301:H2181-H2190.
21. Ohta Y, Kinugawa S, Matsushima S, et al. *Am J Physiol Heart Circ* 2011; 300:H1637-H1644.
22. Giacco F, Brownlee M. *Circ Res* 2010; 107(9):1058-1070.
23. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. *Circulation* 2006; 114:597-605.
24. Kumar S, Prasad S, Sitasawad SL. *PLoS One* 2013; 8(7):1-12.
25. Packer E, Lester C, Cadenas E. *Free Radical Res* 2007; 41(9):951-952.
26. Togliatto G, Dentelli P, Brizzi MF. *J Diab Res* 2015; 2015:451-455.
27. Tousoulis D, Psaltopoulou T, Androulakis E, et al. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29:75-88.
28. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, Shah AM. *Circ Res* 2012; 111:1091-1106.
29. Keith ME, Jeejeebhoy KN, Langer A, et al. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:219-224.
30. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. *JAMA* 2005; 293:1338-1347.
31. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, et al. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:347-350.
32. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 933-956.
33. Kandaswami C, Middleton JrE. *Adv Exp Med Biol* 1994; 366:351-376.
34. Vinayagam R, Xu B. *Nutr Metab* 2015; 12:60-68.
35. Pandey KB, Rizvi SI. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2:270-278.
36. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. *J Diab Metab Dis* 2013; 12:43-47.
37. Hanhineva K, Torronen R, Bondia-Pons I, et al. *Int J Mol Sci* 2010; 11:1365-1402.
38. Hajiaghaalipour F, Khalilpourfarshbafi M, Arya A. *Int J Biol Sci* 2015; 11:508-524.
39. Li J, Ichikawa T, Janicki JS. *Exp Opin Ther Targets* 2009; 7:787-794.
40. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, et al. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2:1-10.
41. Eid HM, Nachar A, Thong F, et al. *Pharmacogn Mag* 2015; 41:74-81.
42. Henagan TM, Lenard NR, Gettys TW, et al.: available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089365>.
43. Alam MM, Ahmad I, Naseem I. *Int J Biol Macromol* 2015; 79:336-343.
44. Gomes IB, Porto ML, Santos MC, et al. *Lipids Health Dis* 2014; 13:184-194.
45. Dhumale SS, Waghela BN, Pathak C. *IUBMB Life* 2015; 67:361-373.
46. Shi Y, Liang XC, Zhang H, et al. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34:1140-1148.
47. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR, et al. *Nature Rev Endocrinol* 2016; 12:144-153.
48. Sun X, Chen RC, Yang ZH, et al. *Food Chem Toxicol* 2014; 63:221-232.
49. Yong Wang, Zhi Ming Ge, Wei Kang, et al. *Exp Ther Med* 2015; 9:451-455.
50. Halestrap AP, McStay GP, Clarke S J. *Biochimie* 2002; 84:153-166.
51. De Marchi U, Biasutto L, Garbisa S, et al. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1787:1425-1432.
52. Torres-Piedra M, Ortiz-Andrade R, Villalobos-Molina R, et al. *Eur J Med Chem* 2010; 45:2606-2612.
53. Borikov OJu, Gorbenko N I. *Probl Endokryn Patologii'* 2009; 4:64-70.
54. Gorbenko NI, Shalamaj AS, Borikov OJu. *Farmakologija ta Likars'ka Toksykologija* 2011; 5:74-76.



**ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ЯК ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ МЕХАНІЗМ У РОЗВИТКУ  
ДІАБЕТИЧНОЇ МАКРОАНГІОПАТІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ  
ЗА ДОПОМОГОЮ ФЛАВОНОЇДІВ  
(огляд літератури та власні результати)**

Горбенко Н. І., Іванова О. В., Бори́ков О. Ю.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
iprep\_biochem@ukr.net*

В огляді літератури висвітлено сучасні уявлення про роль оксидативного стресу в патогенезі діабетичних серцево-судинних ускладнень. Проаналізовано основні причини надлишкової продукції активних форм кисню за умов гіперглікемії, а також розглянуто основні механізми їх пошкоджуючої дії на морфологічний стан міокарда та ендотелію. Розглянуто перспективність використання природних антиоксидантів, зокрема флавоноїдів, з метою профілактики і лікування діабетичних макроангіопатій. Зроблено ретроспективний аналіз власних досліджень, присвячених вивченню впливу кверцетину на основні фактори кардіометаболічного ризику при синдромі інсулінорезистентності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, оксидативний стрес, антиоксидантна терапія, флавоноїди, кверцетин.

**ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕСС КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ  
В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МАКРОАНГИОПАТИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ  
ЕГО КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФЛАВОНОИДОВ  
(обзор литературы и собственные результаты)**

Горбенко Н. И., Иванова О. В., Бори́ков А. Ю.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков  
iprep\_biochem@ukr.net*

В обзоре литературы освещены современные представления о роли оксидативного стресса в патогенезе диабетических сердечно-сосудистых осложнений. Проанализированы основные причины избыточной продукции активных форм кислорода в условиях гипергликемии, а также рассмотрены основные механизмы их повреждающего действия на морфологическое состояние миокарда и эндотелия. Рассмотрена перспективность использования природных антиоксидантов, в частности флавоноидов, с целью профилактики и лечения диабетических макроангиопатий. Сделано ретроспективный анализ собственных исследований, посвященных изучению влияния кверцетина на основные факторы кардиометаболического риска при синдроме инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, флавоноиды, кверцетин.

**OXIDATIVE STRESS AS THE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN THE  
DEVELOPMENT OF DIABETIC MACROANGIOPATHY AND PERSPECTIVES OF  
ITS CORRECTION BY FLAVONOIDS**

N. I. Gorbenko, O. V. Ivanova, A. Y. Borikov

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
iprep\_biochem@ukr.net*

The review elucidates the role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic cardiovascular complications. It was analyzed the main reasons for excessive production of reactive oxygen species in the conditions of hyperglycemia and the basic mechanisms of their damaging effect on the morphological and functional state of the myocardium and endothelium. It was considered the perspective of natural antioxidants, such as flavonoids, for the prevention and treatment of diabetic macroangiopathy. It was made a retrospective analysis of own researches devoted to the quercetin effect on the main factors of cardiometabolic risk at the insulin resistance syndrome.

**Keywords:** diabetes mellitus, oxidative stress, antioxidant therapy, flavonoids, quercetin.