

ОГЛЯДИ

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗОФОРМ ВІТАМІНУ Е ТА МАРКЕРІВ АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні результати)*

Горшунська М. Ю.

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
maryanagr@mail.ru*

Вітамін Е був відкритий у 1922 році в лабораторії Герберта М. Еванса (Herbert M. Evans), Університет Каліфорнії, Берклі, США, як рослинний фактор, який попереджує плацентарну геморагію та скасовує дієтично-обумовлену стерильність у щурів [1]. Термін «вітамін Е» використовують стосовно восьми споріднених сполук природного (рослинного) походження, до яких належать чотири токоферола (насичені форми вітаміну Е) та чотири токотриєнола (ненасичені форми вітаміну Е з ізопреноїдним боковим ланцюгом), позначені як α -, β -, γ - та δ - [2].

Натепер є достатня кількість доказів селективного накопичення α -токоферолу та, у значно меншій кількості, γ -токоферолу у плазмі та тканинах ссавців [2–5]. Це, в першу чергу, пов'язано зі слабким розпізнаванням інших форм вітаміну Е печінковим α -токоферол-транспортним протеїном, що веде до їх достатньо швидкої елімінації з кровоплину. Після кишкової абсорбції вітамін Е, як жиророзчинний компо-

нент, потрапляє до хіломікронів та лімфатичним шляхом секретується у системну циркуляцію. Під впливом ліпопротеїнази (ЛПЛ) частина токоферолів та токотриєнолів (будь-які їх гомологи) зі складу хіломікронів потрапляє у позапечінкові тканини, а ремнанти хіломікронів транспортують вітамін Е, що залишився, у печінку. Тут за допомогою α -токоферол-транспортного протеїну більша частина α -токоферолу потрапляє до складу новоутворених ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тоді як надлишок α -токоферолу та інші форми вітаміну Е екскретуються з жовчу. Слід підкреслити, що α -токоферол-транспортний протеїн є критично важливим для здоров'я людини, оскільки мутації цього білка призводять до важкого дефіциту вітаміну Е, що характеризується неврологічними порушеннями, такими як атаксія, та раптовою смертю, якщо не буде забезпечено надлишкового надходження вітаміну Е, яке компенсує відсутність/недостатність роботи α -токоферол-

*Роботу виконано в рамках укладеного договору про сумісну наукову діяльність без взаємних фінансових зобов'язань між Харківською академією післядипломної освіти, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології, м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами».

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 25.01.2015.

транспортного протеїну [6]. У свою чергу, ЛПДНЩ після попадання в кровоплин конвертуються під дією ЛПЛ у ліпопротеїни проміжної, а потім і низької щільності (ЛПНЩ), при цьому частина поверхневих компонентів, включно з α -токоферолом, потрапляють у ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). Поряд з вказаною дією ЛПЛ, α -токоферол здатний потрапляти до периферичних тканин внаслідок взаємодії ліпопротеїнів з відповідними тканинними рецепторами.

Найбільш відома функція вітаміну Е — антиоксидантна, яка пов'язана з попередженням поширення ланцюгової реакції перекисного окиснення ліпідів [7]. В якості жиророзчинного антиоксиданту вітамін Е більшою мірою діє у клітинних мембранах та ліпопротеїнах, де перериває процеси утворення вільних радикалів поліненасичених жирних кислот, але за певних патологічних умов (хронічний оксидативний стрес із виснаженням тканинного репаративного пулу низькомолекулярних антиоксидантів, таких як вітамін С, відновлений глутатіон та ін., зокрема, за наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу [8, 9]) він також здатний демонструвати прооксидантні властивості [6, 10].

В той же час нещодавно було визначено, що вітамін Е (різні його гомологи з різною ефективністю) регулює клітинний сигналінг та експресію широкого кола генів. Так, у 1991 році групою під керівництвом Анджело Азці (Angelo Azzi) вперше були комплексно описані не пов'язані з антиоксидантними функції α -токоферола у клітинному сигналінгу, що знаходили свою реалізацію в інгібуванні активності протеїнкінази С в гладеньком'язових клітинах [11]. У подальшому було визначено, що α -токоферол модулює два головних шляхи сигнальної трансдукції, сфокусованих на протеїнкіназі С та фосфатидилінозитол-3-кіназі [12]. Родина протеїнкіназ С складається з приблизно 11 ізоформ, широко представлених в тканинах ссавців. Доведено, що надекспресія меншою мірою двох ізоформ протеїнкінази С, а саме, α та $\beta 2$, опосередковує індукцію високими рівнями вільних радикалів активації транскрипційного нуклеарного фактора NF- κ B [13]. В цілому, протеїнкі-

назу С залучено до регуляції таких процесів, як проникність ендотелію, вазоконстрикція, синтез / оновлення позаклітинного матриксу, клітинний ріст, ангиогенез, активація цитокінів та адгезія лейкоцитів. За патологічних умов, що супроводжуються оксидативним стресом, в тому числі, за ЦД, висока активність протеїнкінази С асоційована зі змінами в'язкості крові, потовщенням базальної мембрани, розростанням позаклітинного матриксу, підвищеною проникністю судин, порушенням ангиогенезом, посиленням апоптозом та змінами активності таких ферментів, як ендотеліальна NO-синтаза, Na^+ - K^+ -АТФаза, фосфоліпаза А2, фосфатидилінозитол-3-кіназа та мітогенактивовані протеїнкінази [13, 14]. Доведено, що посилену роботу деяких ізоформ протеїнкінази С за умов ЦД залучено в патогенез діабетичної ретинопатії, нефропатії та серцево-судинних захворювань, що дозволяє розцінювати її в якості одного з об'єктів терапевтичного впливу, в тому числі, з використанням антиоксидантів [13–15].

Привертає увагу той факт, що α -токоферол регулює активність протеїнкінази С в різних типах клітин включно з моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, фібробластами та мезангіальними клітинами, що призводить до таких важливих, у тому числі антиатерогенних подій, як інгібування агрегації тромбоцитів, гальмування продукції оксиду азоту в ендотеліальних клітинах (завдяки впливу на NO-синтази) та супероксиданіону у нейтрофілах і макрофагах (завдяки інактивації НАДФ(Н)-оксидази), а також гальмування проліферації гладеньком'язових клітин [16]. Крім того, наявні як *in vitro*, так і *in vivo* дані щодо здатності α -токоферолу на посттрансляційному рівні інгібувати 5-ліпоксигеназу, що впливає на запальний процес та тромбоутворення, а також активувати протеїнфосфатазу 2А (яка обертає реакції протеїнкінази С) та діацилгліцеролкіназу (яка інактивує діацилгліцерол — потужний активатор протеїнкінази С).

Однак особливу увагу останнім часом привертає здатність різних форм вітаміну Е впливати на експресію генів у печінці з довгостроковими наслідками у позапечінкових

тканинах. Відомо, що частина генів регулюється завдяки α -токоферолу як за рахунок впливу на вищевказані кінази, так і, додатково, іншими шляхами [12, 17, 18]. Гени, які залежать від впливу α -токоферолу, можна поділити на п'ять груп:

1) гени, продукти яких залучено у процеси поглинання та деградації різних форм вітаміну Е (α -токоферол-транспортний протеїн, цитохром P450, важка субодиниця γ -глутаміл-цистеїнсинтетази, глутатіон-S-трансфераза);

2) гени, продукти яких беруть участь у поглинанні ліпідів та розвитку атеросклерозу (скевенджер-рецептори (Scavenger receptors) SR-BI та SR-AI/II, CD36);

3) гени, продукти яких беруть участь у модуляції позаклітинних білків та розростанні тканин (тропоміозин, колаген- α 1, матриксна металопротеїназа (ММП)-1 та ММП-19, фактор росту сполучної тканини);

4) гени, продукти яких пов'язано з адгезією та запаленням (Е-селектин, інтегрини, глікопротеїн IIb, інтерлейкін (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-1b, трансформуючий фактор росту- β);

5) гени, продукти яких залучено у регуляцію клітинного сигналіngu та клітинного циклу (проліфератором пероксисом активований рецептор гамма (PPAR- γ), мітогенактивовані протеїнкінази, циклін D1, циклін Е, регулятор апоптозу Bcl2-L1 (B-cell lymphoma), p27, CD95 та 5 α -стероїдредуктаза 1 типу).

При цьому слід відзначити, що транскрипція p27, Bcl2, α -токоферол-транспортного протеїну, цитохрома P450, важкої субодиниці гамма-глутаміл-цистеїнсинтетази, тропоміозину, ІЛ-2 та фактора росту сполучної тканини активується під впливом однієї або декількох форм вітаміну Е, тоді як транскрипція інших вказаних генів — гальмується. Наявні також свідчення, що дефіцит вітаміну Е призводить до активації у гепатоцитах зв'язування з ДНК такого важливого стрес-реактивного транскрипційного фактору, як NF- κ B, що має результатом індукцію прозапальних процесів та зниження транскрипції генів, продукти яких відносяться до антиоксидантної системи захисту і регуляції апоптозу [12, 19].

В експериментах на щурах було дове-

дено, що велика кількість генів у головному мозку також знаходиться під регуляторним впливом α -токоферолу. Ці чутливі до вітаміну Е гени кодують білки, асоційовані з гормонами та їх метаболізмом, ростом нервової тканини, апоптозом, дофамінергічною нейротрансмісією та елімінацією β -амілоїду і кінцевих продуктів посиленого глікозилювання [20].

Ряд даних з експериментів *in vivo* також засвідчують той факт, що вітамін Е індукує зміни стероїдогенезу шляхом впливу на гомеостаз холестерину у сім'яниках та наднирниках. У цьому контексті гени, які кодують білки, залучені до захоплення (рецептор ЛПНЩ) та синтезу холестерину *de novo* (наприклад, 7-гідроксистерол-редуктаза, 3-гідрокси-3-метілглутарил коензим А синтаза, фарнезилпірофосфат-синтетаза та ін.), як прекурсорів усіх стероїдних гормонів, визначено в якості чутливих до вітаміну Е молекулярних мішеней [21].

Новим нещодавно відкритим механізмом впливу вітаміну Е на метаболічні процеси у клітинах є регуляція кількості окремих мікроРНК — класу малих некодуючих РНК, які у своїй зрілій формі є одноланцюговими та містять 22 нуклеотиди. Зрілі мікроРНК на посттранскрипційному рівні впливають на експресію генів шляхом зв'язування з 3'-ділянкою мРНК, що інгібує її трансляцію у білок [22]. Доведено, що одна мікроРНК здатна зв'язуватися з приблизно 100 різними мішеневими мРНК, що дозволяє посттранскрипційне «мовчання» великої кількості різних генів та навіть, потенційно, окремих шляхів за допомогою однієї єдиної мікроРНК [23]. У експериментах *in vitro* показано, що дефіцит вітаміну Е призводить до зниження вмісту мікроРНК-122a, залученої до регуляції метаболізму ліпідів, та мікроРНК-125b, безпосередньою мішенню якої є фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [24, 25]. Таким чином, низькі рівні мікроРНК-125b призводять до підвищеної продукції ФНП- α та посиленої прозапальної відповіді [25, 26]. Слід підкреслити, що за останні два роки з'явилися докази патогенетичної ролі дисбалансу мікроРНК, які регулюють запальний процес, стосовно розвитку ЦД 1 та 2 типів [27, 28].

Слід відзначити, що рослинні джерела вітаміну Е вміщують його ізомери з різним співвідношенням. У зв'язку з цим традиційні дієти, притаманні тій чи іншій країні, можуть суттєво розрізнятися за вмістом кожної з восьми форм вітаміну Е. Так, було визначено, що провідною формою вітаміну Е у дієті, характерній для мешканців США, є γ -токоферол, який за умов надмірного надходження з їжею, незважаючи на численні регуляторні механізми, здатний сягати у циркуляції суттєвих величин [29]. Останнє обумовило підвищену дослідницьку активність стосовно визначення особливостей метаболізму, біологічної дії та можливого впливу на здоров'я людини цієї мінорної форми вітаміну Е.

Було доведено, наприклад, що попри значно меншу, ніж у α -токоферолу антиоксидантну активність, γ -токоферол більш ефективно знижує агрегацію тромбоцитів та попереджує внутрішньоартеріальне формування тромбів, а також інгібує синтез циклооксигеназою-2 прозапальних простагландинів у макрофагах та ендотеліальних клітинах [30]. Крім того, γ -токоферол натепер розглядають як потенційний агент щодо попередження процесів пухлиноутворення [8]. Слід також зазначити, що γ -токоферол, на відміну від α -токоферолу, здатний реагувати з активними формами азоту, такими як пероксинітрит — суттєвою складовою у розвитку ендотеліальної дисфункції [31]. З іншого боку, в експериментах *in vitro* та *in vivo* було показано, що γ -токоферол у фізіологічних концентраціях демонструє протилежні α -токоферолу прозапальні та проатерогенні властивості, пов'язані з посиленням трансендотеліальної міграції лімфоцитів, залежної від адгезивних молекул [32]. Так, за нормальних умов α -токоферол гальмує викликану хемокінами або адгезивними молекулами активацію ендотеліальної α -ізоформи протеїнкінази С, внаслідок чого блокується трансміграція моноцитів у ендотелій та, відповідно, розвиток дисфункції останнього [33]. Однак за фізіологічних концентрацій γ -токоферол знімає цей інгібуючий ефект α -токоферолу, що потребує додаткової уваги дослідників під час планування та/або інтерпретації результатів випро-

бувань із залученням токоферолів [33, 30]. В той же час надфізіологічні (від 10 до 50-кратних) концентрації γ -токоферолу, яких можна досягти тільки підшкірним або внутрішньом'язовим введенням, індукують антизапальні ефекти та знімають вищевказані викликані дієтичними рівнями прозапальні метаболічні зсуви у клітинах ендотелію [32].

Враховуючи все вищенаведене стають зрозумілими постійні спроби застосування різних форм вітаміну Е в якості протективного та/або терапевтичного засобу в лікуванні патологічних станів, пов'язаних з оксидативним стресом та хронічним запаленням, таких як кардіоваскулярні захворювання, рак, нейродегенеративні порушення та ЦД.

Одна з сучасних характеристик ЦД 2 типу визначає його як передчасний коронаркардіосклероз, асоційований з гіперглікемією. Це акцентує увагу лікарів на підвищеному кардіоваскулярному ризику, який детермінує високу в порівнянні з популяцією (у 2–4 рази) смертність цих хворих [32]. Враховуючи мультифакторіальність патогенезу ЦД 2 типу та його тісний зв'язок зі складовими метаболічного синдрому, важливе місце серед яких посідає оксидативний стрес, стає очевидною необхідність призначення багатокomпонентної терапії (модифікація стилю життя та харчування, медикаментозна терапія), спрямованої на нормалізацію провідних чинників ризику розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень. Попередження розвитку серцево-судинних хвороб останнім часом було однією з найпоширеніших областей застосування терапії з залученням вітаміну Е, головним чином — синтетичного або природного α -токоферолу. Достатньо давно відомо, що атеросклероз та асоційовані серцево-судинні захворювання є наслідком оксидативних модифікацій циркулюючих ліпопротеїнів (в першу чергу, ЛПНЩ) — процесу, який здатний інгібуватися α -токоферолом, а також комплексних порушень ліпідного метаболізму, судинної функції та регуляції запалення, які, за останніми даними, також знаходяться під впливом вітаміну Е [8, 17, 18]. У цілому ряді клінічних досліджень, проведених як на здорових добровольцях, так

за залученням хворих на ЦД 2 типу, було доведено антизапальний ефект вживання α -токоферолу стосовно моноцитів і маркерів запалення включно з білками гострої фази та інтерлейкінами [35–37]. Крім того, отримані клінічні докази можливості гальмування атеросклеротичного процесу за допомогою вітаміну Е як окремо, так і у комбінації з іншими антиоксидантами (β -каротин, вітамін С) [37–39].

Так, епідеміологічні дослідження свідчать про зниження ризику кардіоваскулярної хвороби у осіб, що приймали високі дози антиоксидантних вітамінів, тоді як низькі дози не виказували помітного ефекту [40]. Дослідження стосовно вторинної профілактики (CHAOS, SPACE) довели переваги від вживання α -токоферолу, але більш великі рандомізовані довгострокові дослідження із додатковим призначенням α -токоферолу особам з високим кардіоваскулярним ризиком (HOPE, GISSI, PPP, MRC/BHF Heart Protection Study), у тому числі, хворим на ЦД 2 типу (Micro-HOPE), не змогли виявити суттєвого зниження ризику [38, 41, 42].

Крім того, слід відзначити, що застосування надвисоких доз токоферолів, незважаючи на доведений виразний антизапальний ефект та усунення прозапальних наслідків дії γ -токоферолу, за деякими даними призводило до підвищення ризику гіпертонічних кризів, геморагічного інсульту та збільшення загальної смертності [43–45], а за даними інших дослідників, навпаки, значуще знижувало ризик нефатального інфаркту та раптової смерті [37]. Стосовно вищевказаного необхідно також уточнити, що наявні розбіжності в отриманих результатах терапевтичного впливу співставних доз вітаміну Е можуть бути пов'язані з декількома факторами. Так, ефективність препарату вітаміну Е суттєво залежить від джерела його походження — природного, або синтетичного. Доведено, що біологічний потенціал вітаміну Е з природних джерел приблизно у 1,36 разів вище, а біодоступність у 2 рази вище, ніж у синтетичного, оскільки синтетичний складається з суміші усіх стереоізомерів, які мають різні фармакодинамічні / фармакокінетичні, токсикологічні та тканинспецифічні біологічні властиво-

сті [46]. Крім того, різні природні джерела мають неоднаковий набір та співвідношення форм токоферолів та токотриєнолів, що впливає на досягнуті плазмові та тканинні рівні α -токоферолу [47]. Також у клінічних дослідженнях не завжди враховувався можливий самостійний вплив плацебо, якщо, наприклад, це була соєва олія, яка містить високі рівні γ -токоферолу.

Таким чином, незважаючи на інтенсивність проведення досліджень ефективності використання вітаміну Е відносно гальмування та/або попередження розвитку серцево-судинних захворювань, дотепер залишається багато нерозв'язаних питань, не в останню чергу пов'язаних також зі змінами характеру харчування (так звана вестернізація дієти), особливостями фонових компонентів дієти, які залежать від технічних процесів виготовлення їжі (кількість окиснених компонентів, типи використаної олії), впливом поліпрагмазії та ін.

Для оцінки циркуляторних рівнів і кореляційних зв'язків з маркерами запалення та атерогенезу для α - та γ -токоферолу у хворих на ЦД 2 типу та контрольних осіб харківської популяції було проведено наступне клінічне дослідження. Обстежено 31 пацієнта (ж/ч: 21/10), хворого на ЦД 2 типу, середнього віку, переважно суб- та декомпенсованого за показниками глікемічного контролю та ліпідного профілю, з надлишковою масою тіла або ожирінням (табл. 1), антидіабетична фармакотерапія яких включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. У 23 хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 23 — полінейропатії, у 15 — ретино-, у 7 — енцефалопатія). У 13 хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), сполучену з есенціальною гіпертонією у 9 випадках, у 10 хворих — ізольовану есенціальну гіпертонію. Зразки крові були взяті повторно протягом 6-місячного періоду спостереження ($n = 80$). В якості контролю було обстежено 8 здорових осіб відповідного віку. Біохімічні та хроматографічні дослідження було проведено на базі Національного інституту охорони здоров'я та довкілля (м. Білтховен, Нідерланди). У статистичному аналізі отриманих даних застосовано тест Колмогорова-

Смірнова, непарний t-тест та рангову кореляцію Спірмена.

У обстежених хворих на ЦД 2 типу порівняно до контрольних здорових осіб відповідного віку було визначено більші рівні γ -токоферолу на тлі статистично незмінних рівнів α -токоферолу (див. табл. 1). Виявлені прямі кореляційні зв'язки з тригліцидами, холестеринном, апопротеїном В та ЛПНЩ по-

яснюються переважною локалізацією в циркуляції натщесерце обох форм токоферолу у складі ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (табл. 2). В той же час, якщо враховувати суттєве підвищення рівнів вищевказаних ліпопротеїнів за умов діабетичної дисліпідемії, можна стверджувати про відносну нестачу α -токоферолу внаслідок зниження його абсолютної кількості у розра-

Т а б л и ц я 1

Клініко-біохімічна характеристика обстежених

| Показники | Хворі на ЦД 2 типу, n = 31 | Контрольна група, n = 8 |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| Вік, роки | 54,12 ± 1,90 | 53,28 ± 2,25 |
| Тривалість діабету, роки | 7,80 ± 1,26 | — |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 31,70 ± 1,05 p < 0,05 | 25,84 ± 0,9 |
| Обвід стегон/обвід талії | 0,92 ± 0,02 p < 0,05 | 0,79 ± 0,05 |
| Систолічний тиск, мм рт. ст. | 133,50 ± 3,20 p < 0,05 | 108,75 ± 1,92 |
| Діастолічний тиск, мм рт. ст. | 78,85 ± 1,60 | 75,12 ± 1,43 |
| Глікемія натще, ммоль/л | 11,72 ± 0,88 p < 0,001 | 5,04 ± 0,19 |
| Інсулін, пмоль/л | 108,72 ± 7,18 p < 0,001 | 51,41 ± 11,41 |
| НОМА-індекс інсулінорезистентності, ум. од. | 8,89 ± 0,76 p < 0,001 | 1,77 ± 0,41 |
| Тригліциди, ммоль/л | 1,83 ± 0,16 p < 0,002 | 1,23 ± 0,26 |
| Вільні жирні кислоти, ммоль/л | 0,46 ± 0,03 | 0,34 ± 0,07 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,54 ± 0,20 | 5,88 ± 0,26 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,66 ± 0,17 | 3,78 ± 0,22 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,05 ± 0,05 p < 0,01 | 1,54 ± 0,17 |
| ФНП- α , мкг/л | 6,32 ± 1,39 p < 0,05 | 2,97 ± 1,31 |
| С-реактивний білок, мг/л | 3,62 ± 0,46 p < 0,001 | 1,18 ± 0,44 |
| Міжклітинні адгезивні молекули, мкг/л | 425,65 ± 16,58 p < 0,001 | 336,16 ± 13,58 |
| Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Нв | 19,50 ± 3,93 p < 0,001 | 50,52 ± 4,44 |
| α -Токоферол, мкмоль/л | 34,93 ± 1,22 | 36,20 ± 3,41 |
| γ -Токоферол, мкмоль/л | 3,13 ± 0,26 p < 0,01 | 2,03 ± 0,22 |

П р и м і т к а. p — вірогідність розбіжностей по відношенню до контрольної групи.

хунку на одну молекулу ліпопротеїну. Крім того, це дозволяє припустити наявність тканинного дефіциту α -токоферолу, особливо за умов хронічного оксидативного стресу. Обидва токоферолу були функціонально пов'язані з ФНП- α , що може бути результатом цілого комплексу подій, які супроводжують патогенез ЦД 2 типу, але виключно для γ -токоферолу було визначено пряму асоціацію з С-реактивним білком на тлі від'ємного зв'язку з антиатерогенним показником холестерину ЛПВЩ, що підтверджує його мультифункціональний внесок до атерогенного процесу у обстежених хворих на ЦД 2 типу. В той же час для γ -токоферолу виявлено слабку зворотню асоціацію з міжклітинними адгезивними молекулами, яка залежала від об'єму та складу вибірки та

потребує для коректного аналізу подальших досліджень з диференціацією пацієнтів за наявності та відсутності ендотеліальної дисфункції та/або маніфестної серцево-судинної хвороби. Слід підкреслити, що кореляційні зв'язки зі складовими антиоксидантного захисту були виявлені тільки для α -токоферолу (див. табл. 2), що пояснюється його безпосередньою участю в активації роботи провідного антиоксидантного фермента — супероксиддисмутази (прямий зв'язок), та у процесі відновлення окисненого глутатіону (зворотний зв'язок) з утворенням головного внутрішньоклітинного низькомолекулярного антиоксиданту [3, 6, 18].

Більш високі рівні γ -токоферолу, виявлені у хворих на ЦД 2 типу, можливо, є наслідком гальмування його метаболізму та

Т а б л и ц я 2
Статистично значущі корелятивні зв'язки (рангові коефіцієнти по Спірману) між α - і γ -токоферолом та іншими біохімічними показниками у хворих на ЦД 2 типу (k = 64)

| Показники | α -токоферол | γ -токоферол |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Глікемія натще | $r_s = 0,387$ $p = 0,002$ | $r_s = 0,286$ $p = 0,025$ |
| НОМА-індекс інсулінорезистентності | $r_s = 0,329$ $p = 0,01$ | $r_s = 0,259$ $p = 0,044$ |
| Вільні жирні кислоти | $r_s = 0,500$ $p < 0,001$ | $r_s = 0,303$ $p = 0,018$ |
| Апопротеїн В | $r_s = 0,511$ $p < 0,001$ | $r_s = 0,414$ $p = 0,001$ |
| Тригліцериди | $r_s = 0,468$ $p < 0,001$ | $r_s = 0,434$ $p < 0,001$ |
| Загальний холестерин | $r_s = 0,603$ $p < 0,001$ | $r_s = 0,380$ $p = 0,003$ |
| ХС ЛПНЩ | $r_s = 0,342$ $p = 0,007$ | $r_s = 0,292$ $p = 0,022$ |
| ХС ЛПВЩ | — | $r_s = -0,262$ $p = 0,041$ |
| ФНП- α | $r_s = 0,230$ $p = 0,048$ | $r_s = 0,277$ $p = 0,048$ |
| С-реактивний білок | — | $r_s = 0,399$ $p < 0,001$ |
| Міжклітинні адгезивні молекули | — | $r_s = -0,219$ $p = 0,047$ |
| Супероксиддисмутаза | $r_s = 0,275$ $p = 0,017$ | — |
| Окиснений глутатіон | $r_s = -0,273$ $p = 0,018$ | — |

елімінації у печінці за умов конкурентного фармакологічного навантаження при поліпрагмазії на систему цитохрому P450 [48]. Зокрема, відомо, що статини, які останнім часом знаходять більш широке використання, здатні підвищувати циркуляторні рівні саме γ -токоферолу [49]. Не виключено також можливий вплив поганого глікемічного контролю та виразного ступеня дисліпідемії на формування високих циркуляторних рівнів γ -токоферолу у обстежених хворих, головним чином, завдяки посиленому утворенню активних форм кисню та їх впливу на метаболізм цієї форми токоферолу [8, 30].

Таким чином, γ -токоферол виявився мінерною формою вітаміну Е в українській (харківській) популяції. Однак зважаючи на доведені іншими дослідниками та підтверджені кореляційними зв'язками прозапальні та проатерогенні властивості γ -токоферолу,

виявлення його підвищених рівнів у обстежених хворих на ЦД 2 типу обґрунтовує необхідність враховування цього компоненту при корекції дієти пацієнтів даної категорії з метою попередження подальшого підвищення його циркуляторних рівнів та, відповідно, ризику судинних ускладнень. Так, рекомендовано обмежити у дієті хворих на ЦД 2 типу продукти з високим вмістом γ -токоферолу, такі як арахіс, соя та їх олії. Крім того, виявлений у хворих на ЦД 2 типу відносний дефіцит α -токоферолу за наявності прямих асоціацій цього вітаміну з компонентами антиоксидантного захисту свідчить про необхідність зниження прооксидантних впливів як за рахунок компенсації вуглеводного та ліпідного обміну, так і за допомогою призначення комплексної антиоксидантної терапії.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Evans HM, Bishop KS. *Science* 1922; 56:650-651.
- Mustachich DJ, Bruno RS, Traber MG. *Vitam Horm* 2007; 76:1-21.
- Herrera E, Barbas C. *J Physiol Biochem* 2001; 57:43-56.
- Traber MG. *Annu Rev Nutr* 2007; 27:347-362.
- Manolescu B, Atanasiu V, Cercasov C, et al. *J Med Life* 2008; 1:376-382.
- Niki E, Traber MG. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:207-212.
- Muller L, Theile K, Bohm V. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:731-742.
- Poltorak VV, Krasova NS, Gorshunskaja MJu. *Probl Endokryn Patologii'* 2012; 3:91-103.
- Gorshunskaja MJu. *Probl Endokryn Patologii'* 2012; 3:113-124.
- Galli F, Azzi A. *Biofactors* 2010; 36:33-42.
- Boscoboinik D, Szewczyk A, Azzi A. *Arch Biochem Biophys* 1991; 286:264-269.
- Azzi A, Gysin R, Kempna P, et al. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1031:86-95.
- Das Evcimen N, King GL. *Pharmacol Res* 2007; 55(6):498-510.
- Geraldes P, King GL. *Circ Res* 2010; 106:1319-1331.
- Giacco F, Brownlee M. *Cir Res* 2010; 107:1058-1070.
- Azzi A. *Eur J Nutr* 2004; 43(1):118-125.
- Rimbach G, Moehring J, Huebbe P, Lodge JK. *Molecules* 2010; 15:1746-1761.
- Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, et al. *Ageing Res Rev* 2014; 15:81-101.
- Morante M, Sandoval J, Gómez-Cabrera MC, et al. *Free Radic Res* 2005; 39(10):1127-1138.
- Rota C, Rimbach G, Minihane AM, et al. *Nutr Neurosci* 2005; 8:21-29.
- Barella L, Rota C, Stocklin E, Rimbach G. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1031:334-336.
- Boyd SD. *Lab Invest* 2008; 88:569-578.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. *Cell* 2005; 120:15-20.
- Esau C, Davis S, Murray SF, et al. *Cell Metab* 2006; 3:87-98.
- Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. *J Immunol* 2007; 179:5082-5089.
- Gaedicke S, Zhang X, Schmelzer C, et al. *FEBS Lett* 2008; 582:354-346.
- Hamar P. *Nucleic Acid Ther* 2012; 22(5):289-294.
- Kadamkode V, Banerjee G. *Microrna* 2014; 3(2):86-97.
- Wagner KH, Kamal-Eldin A, Elmadfa I. *Ann Nutr Metab* 2004; 48(3):169-188.
- Reiter E, Jiang Q, Christen S. *Mol Aspects Med* 2007; 28(5-6):668-691.

31. Patel A, Liebner F, Mereiter K, et al. *J Org Chem* 2007; 72:6504-6512.
32. Cook-Mills JM, McCary CA. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010; 10(4):348-366.
33. Berdnikovs S, Abdala-Valencia H, McCary C, et al. *J Immunol* 2009; 182:4395-4405.
34. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. *Diabetologia* 2001; 44(2):S14-S21.
35. Devaraj S, Jialal I. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(9):1212-1220.
36. Jiang Q. *Free Radic Biol Med* 2014; 72:76-90.
37. Wood AD, Strachan AA, Thies F, et al. *Br J Nutr* 2014; 112(8):1341-1352.
38. Montero D, Walther G, Stehouwer CD, et al. *Obes Rev* 2014; 15(2):107-116.
39. Rafrat M, Bazyun B, Sarabchian M A, et al. *Health Promot Perspect* 2012; 2(1):72-79.
40. Salonen RM, Nyssönen K, Kaikkonen J, et al. *Circulation* 2003; 107(7):947-953.
41. Kritharides L, Stocker R. *Atherosclerosis* 2002; 164(2):211-219.
42. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002; 360(9326):23-33.
43. Ward NC, Wu JH, Clarke MW, et al. *J Hypertens* 2007; 25:227-234.
44. Saremi A, Arora R. *Am J Ther* 2010; 17:e56-e65.
45. Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
46. Lodge JK. *J Plant* 2005; 162:79-96.
47. Devaraj S, Jialal I. *Nutr Rev* 2005; 63(8):290-293.
48. Lemaire-Ewing S, Desrumaux C, Neel D, Lagrost L. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(5):631-640.
49. Werba JP, Cavalca V, Vaglia F, et al. *Atherosclerosis* 2007; 193(1):70-74.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗОФОРМ ВІТАМІНУ Е ТА МАРКЕРІВ АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні результати)

Горшунська М. Ю.

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
mgyuapagr@mail.ru*

Огляд присвячено біологічній ролі двох найбільш поширених форм вітаміну Е, а саме, альфа- та гамма-токоферолу. Акцентована увага на здатності вітаміну Е впливати на роботу генів, а також на його потенційній участі у регуляції процесів, асоційованих з розвитком судинних захворювань. Визначено, що гамма-токоферол є мінорною формою вітаміну Е в українській (харківській) популяції. Однак за визначених у гамма-токоферола прозапальних та проатерогенних властивостей його підвищення у обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу обґрунтовує необхідність корекції дієти пацієнтів даної категорії. Виявлений у обстежених хворих відносний дефіцит альфа-токоферолу засвідчує перспективність застосування комплексної антиоксидантної терапії з метою попередження/гальмування розвитку серцево-судинних ускладнень.

К л ю ч о в і с л о в а: альфа-токоферол, гамма-токоферол, цукровий діабет 2 типу, атерогенез.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗОФОРМ ВИТАМИНА Е И МАРКЕРОВ АТЕРОГЕНЕЗА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
(обзор литературы и собственные результаты)**

Горшунская М. Ю.

*Харьковская медицинская академия послыдипломного образования, г. Харьков
maryanagr@mail.ru*

Обзор посвящен биологической роли двух наиболее распространенных форм витамина Е, а именно, альфа- и гамма-токоферола. Акцентируется внимание на способности витамина Е влиять на работу генов, а также на его потенциальном участии в регуляции процессов, ассоциированных с развитием сосудистых заболеваний. Определено, что гамма-токоферол представляет собой минорную форму витамина Е в украинской (харьковской) популяции. Однако на фоне обнаруженных у гамма-токоферола провоспалительных и проатерогенных свойств его повышение у обследованных больных сахарным диабетом 2 типа обосновывает необходимость коррекции диеты пациентов данной категории. Выявленный у обследованных больных относительный дефицит альфа-токоферола свидетельствует о перспективности применения комплексной антиоксидантной терапии с целью предупреждения/торможения развития сердечно-сосудистых осложнений.

К л ю ч е в ы е с л о в а: альфа-токоферол, гамма-токоферол, сахарный диабет 2 типа, атерогенез.

**INTERRELATION OF VITAMIN E ISOFORMS AND ATHEROGENESIS MARKERS IN
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
(literature review and own results)**

M. Y. Gorshunskaya

*Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Kharkiv
maryanagr@mail.ru*

The review is dedicated to the biological role of two the most commonly encountered vitamin E forms, i. e. alpha tocopherol and gamma tocopherol. Literature data provide evidence of vitamin E capability to have influence on gene activity as well as processes associated with cardiovascular complications progression. In our study gamma tocopherol was determined as minor form of vitamin E in Ukrainian (Kharkiv) population. However increase of gamma tocopherol in examined patients with type 2 diabetes mellitus on the background of identified proinflammatory and proatherogenic characteristics of gamma tocopherol makes the case for dietary adjustment in such patients' cohort. Relative deficit of alpha tocopherol revealed in examined patients gives evidence of perspective of complex antioxidative therapy administration for cardiovascular complications progression prevention/suppression.

К e y w o r d s: alpha tocopherol, gamma tocopherol, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.