



УДК 616.379-008.64:[616-008.9:544.362]-053.2-085

## КОРЕКЦІЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

*Майданник В.Г., Шевченко Т.А., Корнійко Є.Ю., Герасимчук К.А.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії №4, м. Київ*

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у дітей залишається найважливішою проблемою сучасного суспільства. Сьогодні ЦД можна віднести до захворювань з порушенням вільнорадикальних процесів в організмі [1]. Пусковим механізмом розвитку оксидативного стресу (ОС) є дисбаланс продукції вільних радикалів та послаблення антиоксидантної системи (АОС) [2]. ОС є однією із причин розвитку багатьох захворювань, при яких активні форми кисню проявляють свою токсичність у зв'язку із інтенсивною їх продукцією та послабленням антиоксидантної системи [3]. Вплив ОС простежується на різних етапах розвитку ЦД: секреторної дисфункції та аутоімунної деструкції  $\beta$ -клітин, інсулінорезистентності периферичних тканин, пошкодження ендотеліоцитів і нейронів, що призводять до розвитку діабетичних ангіопатій і нейропатії [4, 5, 6]. При ЦД одночасно із гіперпродукцією ВР відбувається виснаження системи антиоксидантного захисту [8, 9, 10]. Якщо в дебюті ЦД активність антиоксидантних ферментів дещо знижена, то при тривалому перебігу захворювання у хворих різко погіршуються антиоксидантні властивості крові і значно активуються процеси ПОЛ. Однією з проблем сучасної дитячої ендокринології є профілактика пізніх ускладнень у дітей, хворих на ЦД 1 типу, з якими пов'язаний високий рівень інвалідизації і смертності. З літературних джерел відомо, що ОС сприяє розвитку і прогресуванню пізніх ускладнень ЦД.

### Мета дослідження

Вивчити стан окисного гомеостазу, а саме – продуктів окислення ліпідів (ПОЛ) і показників антиоксидантної системи у дітей, хворих на ЦД 1 типу після проведення корекції оксидативного стресу.

### Матеріали і методи

Для визначення параметрів ОС нами обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу віком від 5 до 17 років ( $13,6 \pm 3,06$ ), із тривалістю захворювання від 1 місяця до 14 років ( $4,69 \pm 3,49$ ). Із них 47 хлопчиків та 43 дівчат. Загально клінічне обстеження проводилось на базі міського дитячого ендокринологічного відділення ДКЛ №6 м. Києва. Всім дітям, хворим на ЦД 1 типу, обстеження та лікування призначалося згідно з «Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу».

Дослідження продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)-малоновий діальдегід (МДА) та показників АОС (СОД, каталаза, відновний глутатіон) проводили за допомогою методу спектрофотометрії в лабораторії НДІ експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця.

При проведенні аналізу був використаний ліцензійний статистичний пакет SPSS Statistics Base v.22. Враховуючи результати параметричного і непараметричного аналізу статистично значущим вважали результат при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

Дослідження стану МДА та основних ферментів, забезпечуючи антиоксидантний захист (СОД, каталаза, відновний глутатіон) проводили у 90 дітей хворих на ЦД 1 типу. За норму брали встановлений рівень МДА  $0,64 \pm 0,06$  мкМоль/л, СОД  $2,9 \pm 0,58$  у.од., каталази  $3,98 \pm 0,71$  мкат/л відновного глутатіону –  $0,7 \pm 0,27$  мМоль/л, що визначили у 20 практично здорових дітей.

Для корекції виявлених порушень ОС 30 дітям, хворим на ЦД 1 типу, на фоні базисної терапії призначали курс лікування препаратом «Тівортин» (діючою речовиною якого є L-аргінінова кислота). 60 дітей, хворих



на ЦД 1 типу, які не отримували «Тівортин», склали групу контролю. Виробником препарату «Тівортин» є «Юрія-Фарм», зареєстрований в Україні і дозволений для використання у дітей з 3-х років (реєстраційне посвідчення UA/8954/01/01, наказ МОЗ №1123 від 23.12.13 – розчин для інфузії). Тівортин» має антиоксидантні, антигіпоксичні, мембраностабілізуючі та цитопротекторні властивості. Він проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. Також «Тівортин» пригнічує синтез асиметричного диметиларгініна – потужного ендogenous стимулятора ОС. «Тівортин» призначали у дозі 5 мл/кг/добу (але не більше 100 мл/добу) дітям віком до 12 років, старше 12 років – 100 мл/добу, внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 крапель/хв в перші 10-15 хв., потім швидкість збільшували до 30 крапель/хв. На час дослідження загальний стан дітей був задовільний і залишався таким упродовж прийому препарату. Під час лікування «Тівортином» та після його

проведення в жодної дитини не було виявлено побічних токсичних чи алергічних проявів препарату, що свідчить про безпеку його застосування у цієї категорії дітей.

Вивчення стану показників ОС (МДА, СОД, каталази, відновного глутатіону) проводили у дітей, хворих на ЦД 1 типу, до і після лікування «Тівортином». До прийому препарату: рівень МДА у дітей становив  $3,84 \pm 0,42$  мкмоль/л (95% ВІ 2,69–4,74), СОД –  $1,9 \pm 0,5$  ум.од. (95% ВІ 0,91–2,85), каталази –  $3,65 \pm 0,58$  мкат/л (95% ВІ 2,66–4,42), відновного глутатіону –  $0,54 \pm 0,1$  мМоль/л (95% ВІ 0,3–0,69). Після проведення курсу терапії препаратом рівень МДА достовірно зменшився до  $2,16 \pm 0,37$  мкмоль/л (95% ВІ 1,92–3,61)  $p < 0,01$ , СОД підвищився до  $3,42 \pm 0,61$  ум.од. (95% ВІ 1,56–4,2), каталази достовірно підвищився до  $5,52 \pm 0,63$  мкат/л (95% ВІ 4,3–6,66)  $p < 0,05$ , а глутатіону відновного до  $0,79 \pm 0,19$  мМоль/л (95% ВІ 0,69–1,22) (рис. 1 та рис. 2).

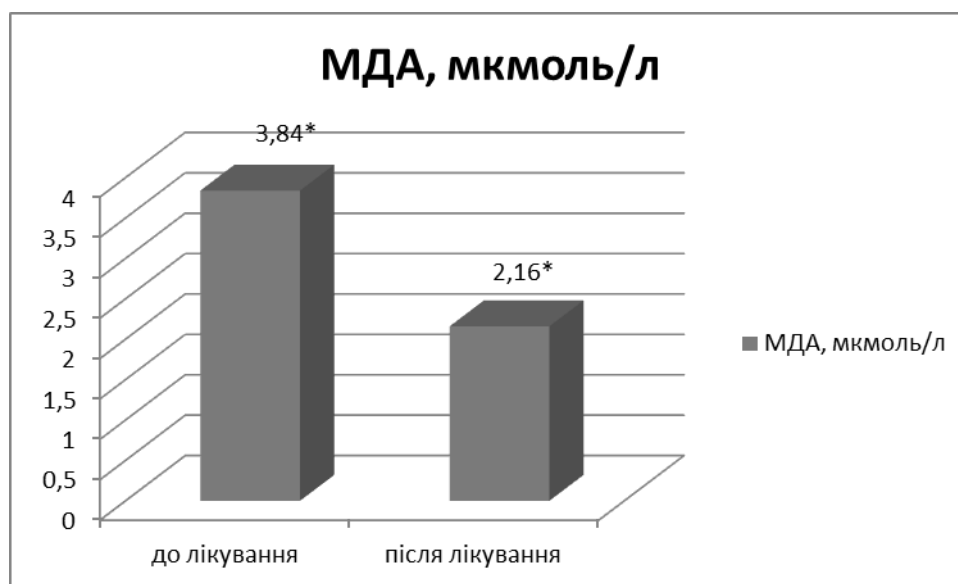


Рис. 1. Рівень МДА у дітей, хворих на ЦД 1 типу, до та після прийому «Тівортину»

Примітка: \* $p < 0,01$  достовірно відхилення при порівнянні результатів МДА до та після лікування

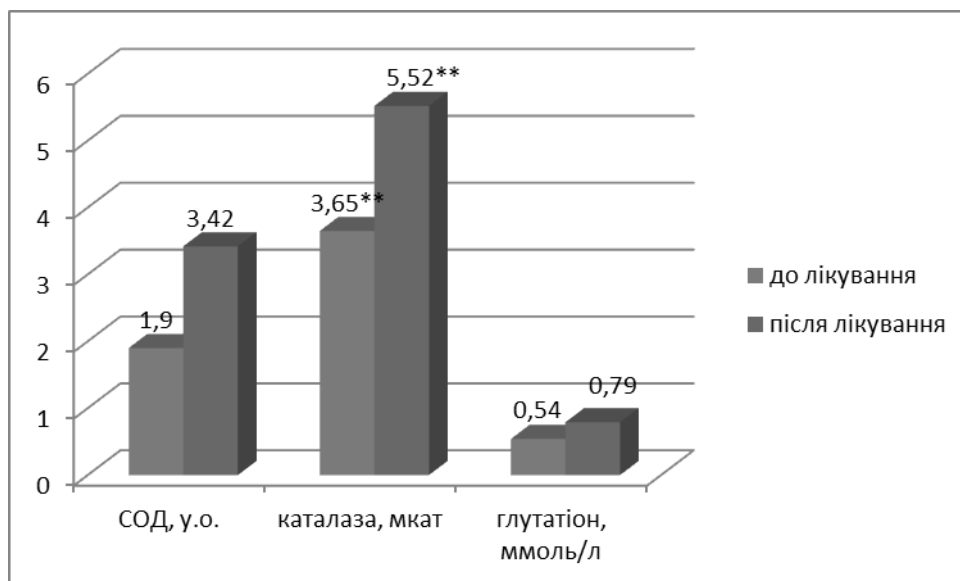


Рис. 2. Показники АОС у дітей, хворих на ЦД 1 типу, до та після прийому «Тівортину»

Примітка: \* $p < 0,01$  достовірне відхилення при порівнянні результатів каталази до та після лікування

При дослідженні показників ОС у дітей, хворих на ЦД 1 типу, що не отримували «Тівортин», помітних змін в показниках не було відзначено, а підвищення СОД, відновного глутатіону були не достовірні. Так, рівень МДА на 1-й день дослідження становив  $3,3 \pm 0,28$  мкМоль/л (95% ВІ 2,83-4,21), СОД –  $1,52 \pm 0,38$  у.о. (95% ВІ 1,44-2,12), каталази –  $3,94 \pm 0,38$  мкат/л (95% ВІ 3,41-4,33), відновного глутатіону –  $0,49 \pm 0,11$  мМоль/л (95% ВІ 0,36-0,77). На 8-й день дослідження рівень МДА збільшився до  $3,65 \pm 0,27$  мкМоль/л (95% ВІ 2,96-4,23)  $p < 0,01$ , СОД підвищився до  $1,7 \pm 0,28$  у.о. (95% ВІ 1,52-2,09), каталази не змінився  $3,94 \pm 0,43$  мкат/л (95% ВІ 3,53-4,81)  $p < 0,05$ , глутатіону відновного підвищився до  $0,61 \pm 0,15$  мМоль/л (95% ВІ 0,55-1,81).

Достовірні позитивні зміни показників оксидативного стресу, АОС на фоні прийому «Тівортину» в порівнянні з групою контролю, в якій суттєвих змін не спостерігалось, свідчать про покращення стану окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, та вказує на ефективність дії препарату.

Ефективність та відсутність побічних алергічних чи токсичних дій на організм дитини дає підставу для рекомендації включення препарату «Тівортину» до комплексної терапії дітей з цукровим діабетом 1 типу.

## Висновки

1. Цукровий діабет у дітей залишається найважливішою медико-соціальною проблемою сучасного суспільства. ЦД відносять до захворювань з порушенням вільнорадикальних процесів в організмі, які призводять до розвитку оксидативного стресу, пусковим механізмом розвитку якого стає дисбаланс продукції вільних радикалів та послаблення антиоксидантної системи.

2. На фоні прийому «Тівортину» відзначено покращення стану окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, а саме – достовірне зменшення рівня МДА з  $3,84 \pm 0,42$  мкМоль/л до  $2,16 \pm 0,37$  мкМоль/л  $p < 0,01$ , достовірне підвищення рівня каталази з  $3,65 \pm 0,58$  мкат/л до  $5,52 \pm 0,63$  мкат/л,  $p < 0,05$ , підвищення рівня СОД з  $1,9 \pm 0,5$  у.о. до  $3,42 \pm 0,61$  у.о. та підвищення відновного глутатіону з  $0,54 \pm 0,1$  мМоль/л до  $0,79 \pm 0,19$  мМоль/л. У той же час у групі контролю значних змін показників ОС та АОС в динаміці не було виявлено.

3. Достовірні позитивні зміни показників оксидативного стресу та АОС на фоні прийому «Тівортину» порівняно із групою контролю, в якій суттєвих змін не було, може свідчити про ефективність дії препарату.

4. Ефективність «Тівортину» та відсутність побічних дій на організм дітей дають підставу для включення препарату до комплексної терапії дітей з ЦД з метою корекції ОС.



**Резюме.** Вступ. Цукровий діабет (ЦД) у дітей залишається найважливішою проблемою сучасного суспільства. На теперішній час більшість авторів відносять ЦД до захворювань з порушенням вільнорадикальних процесів в організмі.

Мета досліджень: вивчити стан окисного гомеостазу, а саме – продуктів окислення ліпідів малонового діальдегід і показників антиоксидантної системи, такі як каталаза, глутатіон, супероксиддисмутаза у дітей, хворих на ЦД 1 типу, після проведення корекції оксидативного стресу.

Матеріали і методи. Нами обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу. Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, відповідно до протоколу ведення хворих з ЦД 1 типу на базі ендокринологічного відділення ДКЛ №6, м. Києва. Маркери окисного гомеостазу: малоновий діальдегід, відновний глутатіон, супероксиддисмутаза, каталазу визначали до та після прийому «Тівортину» за допомогою методу спектрофотометрії.

Результати. На фоні прийому «Тівортину» відзначено покращення стану окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу. Достовірно зменшився рівень МДА з  $3,84 \pm 0,42$  мкМоль/л до  $2,16 \pm 0,37$  мкМоль/л  $p < 0,01$ , достовірно підвищився рівень каталази з  $3,65 \pm 0,58$  мкат/л до  $5,52 \pm 0,63$  мкат/л,  $p < 0,05$ , СОД з  $1,9 \pm 0,5$  у.о. до  $3,42 \pm 0,61$  у.о. та відновного глутатіону з  $0,54 \pm 0,1$  мМоль/л до  $0,79 \pm 0,19$  мМоль/л.

Висновки. На фоні прийому «Тівортину» відзначено покращення стану окисного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в той же час у групі контролю значних змін показників ОС та АОС в динаміці не було виявлено. Достовірні позитивні зміни показників оксидативного стресу та АОС на фоні прийому «Тівортину» в порівнянні із групою контролю, в якій суттєвих змін не було, може свідчити про ефективність дії препарату.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, окисний гомеостаз, оксидативний стрес, аргінінова кислота

### Correction of oxidative stress in children with type 1 diabetes

*Maidannyk V.G., Shevchenko T., Kornijko L., Gerasymchuk K.*

**Summary.** Introduction. Diabetes in children remains a major problem in modern society. At present, most authors diabetes relate to diseases in violation of free-radical processes in the body.

Objective. The aim of our study was to examine the state of oxidation homeostasis, namely products of lipids (LPO) and antioxidant system parameters in children with type 1 diabetes after correction of oxidative stress.

Materials and methods. We examined 90 children with type 1 diabetes. All patients were conducted general clinical examination, under the protocol of patients with type 1 diabetes at the endocrinology department Children's Clinical Hospital №6, Kyiv. Markers of oxidative homeostasis: malonic dialdehyde (MDA), reducing glutathione, superoxide dismutase (SOD), catalase were determined before and after taking the "Tivortin" using spectrophotometry method.

Results. In children after receiving "Tivortine" was noted improvement of oxidative homeostasis. Significantly decreased the MDA level with  $3,84 \pm 0,42$  Umol/l to  $2,16 \pm 0,37$  Umol/l  $p < 0,01$ , increased level of catalase with  $3,65 \pm 0,58$  Mkat/l to  $5,52 \pm 0,63$  Mkat/l,  $p < 0,05$ , SOD with  $1,9 \pm 0,5$  cu to  $3,42 \pm 0,6$  cu. and glutathione with  $0,54 \pm 0,1$  Mmol/l to  $0,79 \pm 0,19$  Mmol/l.

Conclusions. After taking the drug Tivortiny in children with Type 1 diabetes noted positive changes in oxidative homeostasis compared to control group. What can demonstrate the effectiveness of the drug.

**Key words:** type 1 diabetes, oxidative homeostasis, oxidative stress, acid arginine

### ЛІТЕРАТУРА

1. Varvarovska J., Racek J., Stozicky F., Soucek J., Trefil L., Pomahacova R. (2003). Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. *J. Diabetes Complications* 17(1):7-10.
2. Evans, P., Halliwell B. Micronutrients: Oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.* 2001, 85 (Suppl. 2), S. 67-S74.
3. Роль свободнорадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета I типа: монография [Текст] / А.А. Савченко, Н.М. Титова, Т.Н. Субботина, Ф.А. Гершкорон, В.Т. Манчук, Е.В. Альбрант. – Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2012. – 269 с.



4. Tiwari B.K., Pandey K.B., Abidi A.B., Rizvi S.I. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *Journal of Biomarkers*. Volume 2013, Article ID 378790, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/378790>
5. McGrowder D. A., Anderson-Jackson L., Crawford T.V. Biochemical Evaluation of Oxidative Stress in Type 1 Diabetes. Chapter 8 Open access. *Type 1 Diabetes*. Edited by Alan P. Escher and Alice Li, ISBN 978-953-51-1017-0, 624 pages, Publisher: InTech, Chapters published February 27, 2013 under CC BY 3.0 license
6. Zhao F. and Wang Q. The protective effect of peroxiredoxin II on oxidative stress induced apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells// *Cell & Bioscience* 2012, 2:22 <http://www.celandbioscience.com/content/2/1/22>
7. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense// *World Allergy Organ J.* 2012 Jan; 5(1): 9–19.
8. Matough F.A., Budin S.B., Hamid Z.A., Alwahaibi N., Mohamed J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *SQU Med J*, February 2012. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 5-18.
9. Asmat U. et al. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2016. – № 24. – P. 547–553.
10. Ergul Belge Kurutas. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal* (2016) 15:71, DOI 10.1186/s12937-016-0186-5