УДК 616.379-008.64-06:616.71-007.234]-085.31'792:[616-018.1-008.9+616.71-008.9]]-07
DOI: 10.15587/2519-4798.2019.155320

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ ТІОТРІАЗОЛІНОМ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОСТЕОПОРОЗУ, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ АНТРОПОГЕННОГО НАВАНТАЖЕННЯ

© В. І. Кривенко, О. І. Бородавко

Мета дослідження. *Оцінити вплив тіотріазоліну на показники оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону.*

Матеріали та методи. *У період з 2016–2017 рр., на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, обстежено 44 хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживали у місті Запоріжжі. 22 хворих отримували стандартну базисну терапію цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, а 22 хворих додатково отримували тіотріазолін. Групи пацієнтів були співставними за віком, статтю, тривалістю цукрового діабету 2 типу. Усім хворим проводили дослідження концентрації маркерів оксидативного стресу (нітротирозин, 8-гідроксигуанін) та кісткового метаболізму (остеокальцин та дезоксипіридинолін).*

Результати. *У хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які отримували базисну терапію з додаванням тіотріазоліну зареєстровано достовірне зниження концентрації показників оксидативного стресу. Так, у пацієнтів другої групи зареєстровано вірогідне зменшення у сироватці крові рівня нітротирозину у 5,5 разів ($p<0,05$) та 8-гідроксигуаніну – у 2,1 рази ($p<0,05$). При оцінці маркерів кісткового обміну, у хворих другої групи рівень остеокальцину підвищився на 24 % ($p<0,05$), а концентрація дезоксипіридиноліну достовірно знижувалась у осіб обох груп, але у групі з додаванням тіотріазоліну його показник знизився на 30 %, а у першій групі лише на 16 % ($p<0,05$).*

Висновки. *У хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, яким додатково до базисної терапії був включений тіотріазолін, у добовій дозі 600 мг, протягом 3 місяців зареєстровано достовірне зниження маркерів оксидативного стресу. Під впливом базисної терапії з додаванням тіотразоліну спостерігається достовірне підвищення кісткоутворення та зменшення кісткової резорбції у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу*

Ключові слова: *тіотріазолін, оксидативний стрес, кістковий метаболізм, цукровий діабет 2 типу, остеопороз*

1. Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та остеопороз (ОП) посідають вагомі місця серед захворюваності та причин смертності в Україні та світі [1]. За даними літератури відомо, що оксидативний стрес (ОС) є важливою ланкою патогенезу, як ЦД 2 типу, так і ОП [2]. Також, проживання у екологічно забрудненому регіоні сприяє активації вільно-радикального окислення [3]. Тому, у хворих з поєднаним перебігом даних захворювань, які постійно проживають в умовах великого промислового міста, є актуальною проблемою пошук препаратів із антиоксидантними властивостями.

Одним із таких препаратів є тіотріазолін, який активно застосовується у терапії багатьох захворювань [4]. Ефект тіотріазоліну обумовлений антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протишемічними та імуномодулюючими властивостями. Тіотріазолін підсилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окислення у циклі Кребса [5]. Антиоксидантний ефект реалізується за рахунок підвищення рівня каталази, зниження гіперпродукції супероксидрадикалу, пероксинітриту та тим самим попередженням окисної модифікації білкових структур рецепторів, іонних каналів [6]. Вищезазначені ефекти вказують на перспективність більш широкого використання його у клінічних умовах.

2. Обґрунтування дослідження

Оскільки ЦД 2 типу впливає на кістковий метаболізм, за рахунок розвитку ОС та накопичення кінцевих продуктів глікозування [7], доцільним є призначення препаратів з антиоксидантими властивостями. Наведені позитивні ефекти тіотріазоліну свідчать про те, що призначення його у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП може бути патогенетично обґрунтоване. Так як, у літературі ми не знайшли дані щодо ефективності використання тіотріазоліну в лікувальній практиці у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОП, його впливу на показники ОС та кістковий метаболізм, це спонукає до проведення даного дослідження.

Вищенаведені результати свідчать про доцільність призначення антиоксидантної терапії хворим з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону.

3. Мета дослідження

Оцінити вплив тіотріазоліну на показники оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону.

4. Матеріали і методи дослідження

У період з 2016–2017 рр., на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету обстежено 44 хворих (24 жінки та 20 чоловіків) з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживали у м. Запоріжжя (промисловий регіон). Середній вік обстежених хворих 59,2±4,1 років. Середня тривалість ЦД 2 типу 6,1 (3,1; 9,0) років. Середній рівень глюкози 10,7±2,2 ммоль/л. Середній рівень HbA1c 8,6 (7,8; 10,6) %.

Критерії включення у дослідження: підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, верифікований діагноз ЦД 2 типу (згідно наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012), вік від 50 до 70 років. Критерії виключення: ЦД 1 типу, вторинно інсулінозалежний ЦД, прийом глюкокортикостероїдів понад 3 місяці, порушення функції щитоподібної залози, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, системні захворювання сполучної тканини, жінки з передчасною (до 45 років) або штучною менопаузою.

Верифікація ОП проводилась згідно наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 та рекомендацій Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.) [7]. Усім пацієнтам проводилась ультразвукова денситометрія на ультразвуковому денситометрі Omnisense 7000 (BeamMedLtd, Ізраїль) по трьох кістках: проксимальна фаланга III пальця кисті, дистальний відділ 1/3 променевої кістки, середина великогомілкової кістки. Оцінка стану кісткової тканини проводилась за критеріями ВООЗ: нормальний стан – Т-критерій >–1,0 SD, остеопенія – Т-критерій – від –1,0 до –2,5 SD, ОП – Т-критерій <–2,5 SD [8].

Інтенсивність ОС оцінювали за рівнем нітротирозину (набір реактивів фірми Hycult Biotech, Нідерланди) та 8-гідроксигуаніну (набір реактивів фірми Enzo Life Sciences, Швейцарія) у сироватці крові, який досліджували імуноферментним методом на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США). Нітротирозин вказує на патологічну активність пероксинітриту та є маркером окисного ушкодження білків [9]. 8 гідроксигуанін є продуктом неферментативного окислення гідроксиксил-радикалом дезоксигуанозину, одного з чотирьох нуклеотидів ДНК та являється найбільш чутливим маркером ушкодження нуклеїнових кислот [10].

Усім хворим проводили дослідження рівня остеокальцину (набір реактивів фірми Immunodiagnostic Systems Limited, Англія), дезоксипіридиноліну сечі (набір реактивів фірми Quidel Corporation, США). Пацієнтам з ЦД 2 типу визначали рівень глюкози натще та глікозильований гемоглобін (HbA1c) у сироватці крові на біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія).

Пацієнти отримували базисну терапію ЦД 2 типу пероральними цукрознижуючими препаратами групи сульфонілсечовини та метформіну. Лікування остеопорозу проводилось за допомогою бісфосфонатів та препаратів кальцію у комбінації з вітаміном D.

Методом рандомізації хворі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП розподілені на 2 групи: 1 група 22 хворих (10 чоловіків та 12 жінок), які отримували стандартну базисну терапію ЦД 2 типу (згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012) та ОП (згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006); 2 група – 22 хворих (10 чоловіків та 12 жінок), яким додатково до базисної терапії призначали тіотріазолін у таблетках 200 мг 3 рази на добу протягом 12 тижнів. Групи пацієнтів були співставленні за віком, статтю, тривалістю ЦД 2 типу та ступеню вираженості ОП за Т-індексом.

Для оцінки ефективності терапії проведено дослідження хворих 1 та 2 груп через 3 місяці від початку лікування.

У роботі дотримано принципи біоетики: основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Статистична обробка проводилась за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 13.0» for Windows (Stat Soft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Аналіз показників на нормальність розподілу проводили методом Шапіро-Уілка. Дані описової статистики представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення при нормальному розподілі ознаки, а при розподілі, що відрізняється від нормального – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Порівняння параметрів у досліджуваних групах проводили за допомогою t-критерію Стьюдента і тесту Манна-Уітні залежно від розподілу ознаки. Вірогідність зміни показників до та після лікування виконано за тестом Уїлкоксона. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$).

5. Результати дослідження

Для вивчення впливу терапії тіотріазоліном на стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП ми порівняли рівні нітротирозину та 8-гідроксигуаніну у хворих 1 та 2 груп. У табл. 1 представлена динаміка даних маркерів під впливом лікування базисною терапією із додаванням тіотріазоліну.

У подальшому ми дослідили вплив тіотріазоліну на маркери кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД та ОП. У табл. 2 представлена динаміка рівнів ОК та ДПІД у хворих які отримували виключно базисну терапію та базисну терапію з додаванням тіотріазоліну.

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в процесі лікування тіотріазоліном

Показники	Група 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=22)		Група 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП+тіотріазолін (n=22)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нітротирозин, нмоль/мл	34,1 (13,3; 50,4)	30,3 (14,4; 38,9)	44,2 (11,7; 60,5)	8,0 (5,9; 18,6)*
8-гідроксигуанін, нмоль/мл	12 (10,3; 13,65)	9,6 (8,9; 10,9)	13,5 (8,7; 20,8)	6,5 (6,2; 7,4)*

*Примітка: * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала p<0,05*

Таблиця 2

Показники кісткового метаболізму у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в процесі лікування тіотріазоліном

Показники	Група 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=22)		Група 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП+тіотріазолін (n=22)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Остеокальцин, нг/мл	10,8 (8,8; 12,8)	8,0 (6,2; 8,8)	10,3 (8,3; 13,1)	12,8 (11,3; 20,2)*
ДПІД, нмоль ДПІД/моль креатиніну	7,4 (4,7; 9,5)	6,2 (4,2; 7,1)*	7,3 (5,3; 9,4)	5,1 (4,3; 6,4)*

*Примітка: * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала p<0,05*

6. Обговорення результатів дослідження

У наших попередніх дослідженнях ми виявили, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону має місце істотне підвищення показників ОС у порівнянні з аналогічними пацієнтами, які проживають в екологічно сприятливих умовах.

У хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які отримували тільки базисну терапію, рівні нітротирозину та 8-гідроксигуаніну істотно не змінювались, а додавання тіотріазоліну до базисної терапії призвело до істотного зниження рівня показників ОС (табл. 1). Так, у пацієнтів другої групи зареєстровано вірогідне відносно до показників групи хворих, які не отримували тіотріазолін, зниження у сироватці крові рівня нітротирозину у 5,5 разів (p<0,05) та 8-гідроксигуаніну – у 2,1 рази (p<0,05).

При оцінці маркерів кісткового обміну, у хворих другої групи реєструвалась достовірна позитивна динаміка маркерів кісткового обміну. У пацієнтів другої групи рівень ОК підвищився на 24 % (p<0,05), у першій групі зміни були не достовірними. Рівень ДПІД достовірно знижувався у осіб обох груп, але у групі з додаванням тіотріазоліну його показник знизився на 30 %, а у першій групі лише на 16 % (p<0,05).

За даними літератури відомо, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП накопичення кінцевих продуктів глікозування сприяє активації вільно-радикального окислення та утворенню вільних радикалів. Це призводить до підвищеної секреції склеростину остеоцитами, який блокує шлях Wnt [7] тим самим знижуючи кісткоутворення. А високі концентраціїї пероксинітриту, можуть призводити до апоптозу остеокластів та знижувати їх активність через блокування активності катепсину К, який відіграє важливу роль у кістковій резорбції та деградації колагену [11]. Позитивний вплив тіотріазоліну може пояснюватися його антиоксидантими властивостями – зниженням концентрації активних форм кисню (супероксидрадикалу і пероксинітриту), як за рахунок прямої взаємодії, так і за рахунок гальмування шляхів їх утворення [12].

У літературі, ми не знайшли дані, щодо корекції ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП тіотріазоліном. Проте, є дані щодо позитивного впливу на показники ОС та кісткову тканину вітамінізованої оливкової олії вітамінами D3, K1 та B6, яка використовувалась у якості антиоксиданту. При прийомі на протязі 1 року даної речовини достовірно знижувались маркери ОС, підвищувалися показники антиоксидантного захисту та підвищувалась МЩКТ за показником Т-індексу [13]. З джерел наукової літератури відомо, що введення антиоксидантних вітамінів А, Е, С та селену пришвидшує зростання кісток після тривалої фіксації, за рахунок підвищення рівня супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, лужної фосфатази та остеокальцину [14].

За даними експериментальних досліджень, виявлено позитивний вплив антиоксидантного препарату «артишока» на кістковий метаболізм при нітритній, кадмієвій та поєднаній кадмієво-нітритній інтоксикації [15]. Вищенаведені дані підтверджують важливість призначення антиоксидантних препаратів для корекції оксидативного стресу та порушень кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Отже, додаткове додавання тіотріазоліну до базисної терапії супроводжувалось достовірним зниженням інтенсивності як оксидативного стресу, так і кісткової резорбції та підвищенням кіст-

коутворення у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

7. Висновки

1. У хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, яким додатково до базисної терапії був включений тіотріазолін, у добовій дозі 600 мг, протягом 3 місяців зареєстровано достовірне зниження маркерів оксидативного стресу.

2. Під впливом базисної терапії з додаванням тіотразоліну спостерігається достовірне підвищення кісткоутворення та зменшення кісткової резорбції у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу.

Література

1. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus / Raska I. et. al. // Central European Journal of Public Health. 2017. Vol. 25, Issue 1. P. 3–10. doi: http://doi.org/10.21101/cejph.a4717

2. Yamagishi S. Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Osteoporosis in Diabetes // Current Drug Targets. 2011. Vol. 12, Issue 14. P. 2096–2102. doi: http://doi.org/10.2174/138945011798829456

3. Нагорная Н. В., Четверик Н. А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки // Здоровье ребенка. 2010. № 2 (23). С. 140–145.

4. Мытник З. Н., Колесник Ю. М. Тиотриазолин – гордость отечественной медицины и фармации // Запорожский медицинский журнал. 2010. № 5 (12). С. 7–9.

5. Приходько В. Ю., Микропуло И. Р., Масленникова Н. А. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата // Сучасні препарати та технології. 2011. № 1 (77). С. 80–85.

6. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / Чекман И. С. и др. // Український медичний часопис. 2014. № 1. С. 22–28.

7. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes / Gennari L. et. al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012. Vol. 97, Issue 5. P. 1737–1744. doi: http://doi.org/10.1210/jc.2011-2958

8. Official Positions of The International Society for Clinical Densitometry – 2015. 2015. URL: https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCD-2015-Adult

9. Макурина Г. И. Нитрозирующий стресс при псориатической болезни в сочетании с эссенциальной гипертензией // Вестник проблем биологии и медицины. 2015. № 3. С. 159–165.

10. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise // Current Diabetes Reports. 2017. Vol. 17, Issue 6. doi: http://doi.org/10.1007/s11892-017-0867-2

11. Зайцева О. В., Шандаренко С. Г., Великий М. М. Вплив нітрозативного стресу на мінеральний метаболізм кісткової тканини щурів за умов аліментарного остеопорозу // Медична та клінічна хімія. 2015. Т. 17, № 1. С. 5–11.

12. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / Бєленічев І. Ф. та ін. // Новости медицины и фармации. 2008. № 13-14 (249–250). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/5699

13. Mazzanti, L., Battino, M., Nanetti, L., Raffaelli, F., Alidori, A., Sforza, G. et. al. (2015). Effect of 1-year dietary supplementation with vitaminized olive oil on markers of bone turnover and oxidative stress in healthy post-menopausal women. Endocrine, 50 (2), 326–334. doi: http://doi.org/10.1007/s12020-015-0529-6

14. Oxidative stress and bone markers in plasma of patients with long-bone fixative surgery: Role of antioxidants / Sandukji A. et. al. // Human & Experimental Toxicology. 2010. Vol. 30, Issue 6. P. 435–442. doi: http://doi.org/10.1177/0960327110374203

15. Хопта Н. С. Застосування препарату «артишока екстракт-здоров'я» для корекції порушень кісткового метаболізму за умов дії ксенобіотиків // Клінічна та експериментальна медицина. 2010. № 4 (90). С. 161–165.

Дата надходження рукопису 22.11.2018

Кривенко Віталій Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

Бородавко Ольга Іванівна, аспірант, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: oleo1714@gmail.com