

## ФАРМАКОЛОГІЧНА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Фіцнер О. А., Хайтович М. В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Діабетична нейропатія (ДН), яка зустрічається більш ніж у половини хворих на ЦД, часто є причиною ускладнень та смертності при ЦД. Нейропатії зумовлюють розвиток когнітивних порушень. Так, клінічні дослідження показали, що увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання значно погіршуються при ЦД 1 типу. Основним патофізіологічним чинником розвитку ДН вважається гіперглікемія що призводить до порушення функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання та мітоген-активованої протеїнкінази, а також зміни активності циклооксигенази-2,  $\text{Na}^+\text{K}^+$ - АТФази, протеїнкінази С. Посилене окислення глюкози викликає накопичення активних форм кисню (АФК). Розвиток діабетичної нейропатії також пов'язаний із активацією прозапальних цитокінів, до яких належать інтерлейкін 1- $\beta$  (IL- $\beta$ ), інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF  $\alpha$ ). Зазначені патохімічні процеси негативно впливають на стан нейронів, спричинюючи їхню дегенерацію, сегментарну демієлінізацію та порушення проведення нервових імпульсів. Останні дослідження вказують, що оксидативний стрес відіграють ключову роль в апоптозі нейронів при ЦД 1 типу. Існуючі принципи лікування ДН дозволили знизити її частоту, покращити якість життя хворих, але не вирішили проблему в цілому. Активно вивчається фармакологічні властивості різноманітних антиоксидантних сполук природнього та синтетичного походження ( мелатоніну, N-ацетилцистеїну, альфа-ліпоєвої кислоти, біофлаваноїдів, вітамінів) як у лікуванні так і попередженні розвитку ДН. Вказується на перспективи комплексного антиоксидантного лікування проявів ускладнень ЦД, зокрема ДН. Одним із напрямів нейропротекції може бути індукція цитопротективної аутофагії.

**Ключові слова:** оксидативний стрес, апоптоз, аутофагія, антиоксиданти.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності, яка за поширеністю має всі риси епідемії. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації чисельність хворих на ЦД в світі на 2014 рік становила 382 мільйони населення, з них 10-15% припадає на ЦД 1 типу. Прогнозується що до 2035 року ця цифра підвищиться до 592 мільйонів [25]. В Україні, станом на 2013 рік було зафіксовано 1380047 хворих на ЦД [9].

В дитячому та підлітковому віці, в основному, розвивається ЦД I типу, який виникає внаслідок абсолютної інсулінової недостатності. Найчастіше, захворюваність на ЦД I типу спостерігається у віковій групі до 15 років – 20-50% загального числа пацієнтів з ЦД I типу. Щорічний приріст в Україні показників поширеності ЦД I типу серед дітей становить 3,4% [7].

Діабетична нейропатія (ДН), яка зустрічається більш ніж у половини хворих на ЦД, часто є причиною ускладнень та смертності при ЦД [18]. Залежно від того, які відділи нервової системи задіяні у патологічному процесі, виділяють наступні форми ДН: центральна, периферична, проксимальна та осередкова [18]. Діабетична енцефалопатія належить до центральної форми нейропатії при ЦД. До діабетичних енцефалопатій відносяться гострі порушення функцій ЦНС, які виникають при

інсультах у хворих на ЦД, а також набряк головного мозку, що розвивається при кетоацидозі та гіперглікемії [2].

Нейропатії зумовлюють розвиток когнітивних порушень. Так, клінічні дослідження показали, що увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання значно погіршуються при ЦД I типу [40].

Когнітивна дисфункція (особливо якщо вона досягає стадії деменції) призводить до соціальної дезадаптації та погіршення якості життя пацієнтів. Когнітивні порушення знижують здатність хворих на ЦД контролювати рівень гіперглікемії та збільшують ризик розвитку ускладнень, що призводить до інвалідизації та загрозливих для життя станів [2].

Рання діагностика когнітивних порушень дозволяє вчасно призначити адекватне лікування що може призвести до зниження темпів прогресування ДН. Крім того, це дає можливість планувати свої дії хворому та його родині [3].

**Мета роботи** – вивчити напрямки фармакологічної нейропротекції при ЦД I типу за даними аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури.

**Матеріали.** Бази даних PubMed (19 статей), BioMed (11 статей), Google Scholar ( 8 статей) та ін.

### Патогенез діабетичної нейропатії

Існують різні гіпотези, що пояснюють механізм розвитку ДН, проте дане питання залишається до кінця не

вивченим [28]. Основним патофізіологічним чинником вважається гіперглікемія. Вирішальна роль у розвитку та прогресуванні ДН належить порушенням функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопиченню кінцевих продуктів глікозилювання та мітоген-активованої протеїнкінази, а також змінам активності циклооксигенази-2,  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФази, протеїнкінази С [30].

Активация поліолового шляху утилізації глюкози призводить до утворення осмотично-активної сполуки сорбітолу, який не дифундує через цитоплазматичну мембрану, а накопичується всередині клітини і викликає осмотичний стрес [47]. Окрім того, сорбітом інгібує натрійзалежне поглинання нервовою тканиною міоїнозитулу – речовини, що входить до складу мієліну і, до того ж, є модулятором активності  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФази, важливого регулятора енергетичного обміну клітини.

Внаслідок гіперглікемії та окиснення глюкози посилюється експресія НАДФН(NADPH)-оксидази та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) відбувається продукція і накопичення активних форм кисню (АФК): супероксиданіону ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), синглетного кисню ( $^1\text{O}_2$ ), пероксиду водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), пергідроксильного радикалу ( $\text{HO}_2^{\cdot}$ ), оксиду нітрогену (NO), [7,28]. Надлишок супероксиду взаємодіє з оксидом азоту зменшуючи його кількість та синтезуючи АФК: пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ), гідроксильний радикал ( $\text{HO}\cdot$ ) [28, 29].

Кінцеві продукти посиленого глікозилювання, зв'язуючись із специфічними рецепторами нейронів, викликають оксидативний стрес і сприяють накопиченню нуклеарного фактора –  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) [5,14]. Дані багатьох досліджень дозволяють зробити висновок, що речовини, здатні змінювати рівень NF- $\kappa\text{B}$ , також сприяють збільшенню концентрації АФК, а захисна реакція організму у вигляді підвищеної експресії антиоксидантних білків може, у свою чергу, призводити до пригнічення активації NF- $\kappa\text{B}$  [30].

Зазначені патохімічні процеси негативно впливають на стан нейронів, спричинюючи їхню дегенерацію, сегментарну демієлінізацію та порушення проведення нервових імпульсів [30,47].

Підвищений рівень глюкози також сприяє синтезу ендогенної протеїнкінази С (PKC) (рисунк) [28]. Активация PKC збільшує концентрацію фолфоліпази А2, продукцію арахідонової кислоти, простагландину  $\text{E}_2$  що призводить до пригнічення активності  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФази. Судинна протеїнкіназа регулює проникність, скорочувальну здатність, диференціацію та проліферацію клітин. Надлишок протеїнкінази С викликає ішемію периферичних нервових волокон за рахунок збільшення проникності судин та потовщення базальної мембрани, що зумовлює розвиток нейропатії [22].

Розвиток ДН також пов'язаний із активацією прозапальних цитокінів, до яких належать інтерлейкін 1- $\beta$  (IL- $\beta$ ), інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF  $\alpha$ ) [29].

#### **Роль апоптозу в патогенезі діабетичної нейропатії**

Встановлено, що регуляція апоптозу лежить в основі аутоімунних захворювань, зокрема ЦД 1 типу.

На рис. 1 зображено основні патогенетичні ланки ДН. Гіперглікемія ініціює вироблення мітохондріями АФК, що призводить до функціонування патологічних метаболіч-

них шляхів: поліолового шляху утилізації глюкози; ізоформ протеїнкінази С (PKC); збільшеного утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання (advanced glycation end products, AGE); гексозамінового патологічного шляху. Крім того, АФК ініціюють активацію транскрипційного фактора NF- $\kappa\text{B}$  та спеціалізованого білку (SP 1), що призводить до запалення нейронів і судинних порушень. Сигнальні шляхи, разом з порушенням функціонування мітохондрій, активують реакції апоптозу та енергетичне виснаження, що призводить до пошкодження нейронів та розвитку ДН. Полі-АДФ-рибоза-полімераза (PARP) ініціює виснаження NAD<sup>+</sup>/ATP, порушуючи функціонування нейронів внаслідок енергетичного дисбалансу.

Апоптоз – запрограмована загибель клітин, енергетично залежний, генетично контрольований процес, що запускається специфічними сигналами [13]. Він відіграє важливу роль в підтриманні гомеостазу, клітинного балансу в фізіологічних умовах. Апоптоз бере участь у видаленні надлишку клітин, особливо у нервовій та імунній системах [6].

Процес апоптозу умовно можна поділити на три стадії: ініціації (каскад протеїнкіназ), ефекторна фаза (активация каспаз та нуклеаз) та деградація [6]. Запуск програми, що приводить до загибелі клітини починається з прийому сигналу – попередника про загибель (TNF- $\alpha$ , Fas – ліганд, Fas/APO-1(CD95)) у вигляді інформації, що надходить до клітини зовні або виникає в самій клітині [42]. Сигнал приймається рецептором та підлягає аналізу. TNF- $\alpha$  та Fas – ліганд зв'язуються з клітинами на поверхні клітин TNFR1 та TNF-R2, а для Fas/APO-1(CD95) та запускається каскад біохімічних, енергетично залежних процесів, що спричиняють активацію інтрацелюлярних «доменив смерті» (DED, DED1, DED2, SAPK/JNK, катепсин D, протеази родини ICE/CED-3, протеїнові тирозинкінази), кінцевим етапом даного процесу може бути загибель клітини [6,26]. Подальша доля клітини буде залежати від співвідношення активаторів (Вак-білки) та інгібіторів (білки родини Вcl) апоптозу.

З'являється все більше доказів, які підтверджують що апоптоз тісно пов'язаний з гіперпродукцією АФК (оксидативним стресом) та бере участь в патофізіології онкологічних захворювань, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку та серця [42]. Останні дослідження вказують, що оксидативний стрес відіграють ключову роль в апоптозі нейронів при ЦД 1 типу.

Експериментальні дослідження показали, що після 8 тижнів індукції ЦД у щурів спостерігається зменшення кількості нейронів гіпокампу на 27%, що пов'язують з активацією апоптозу [42]. Гіпокамп є частиною лімбічної системи головного мозку, яка бере участь в формуванні емоцій та консолідації пам'яті, особливо чутливий до змін в гомеостазі глюкози [16]. ЦД викликає апоптоз в гіпокампі через оксидативний стрес, порушення генів регуляції апоптозу, інгібування каспаз [42].

Доведено, що мітохондрії відіграють важливу роль в регуляції апоптозу. При порушенні функцій мітохондрій, основні фактори активації апоптозу (прокаспази, цито-

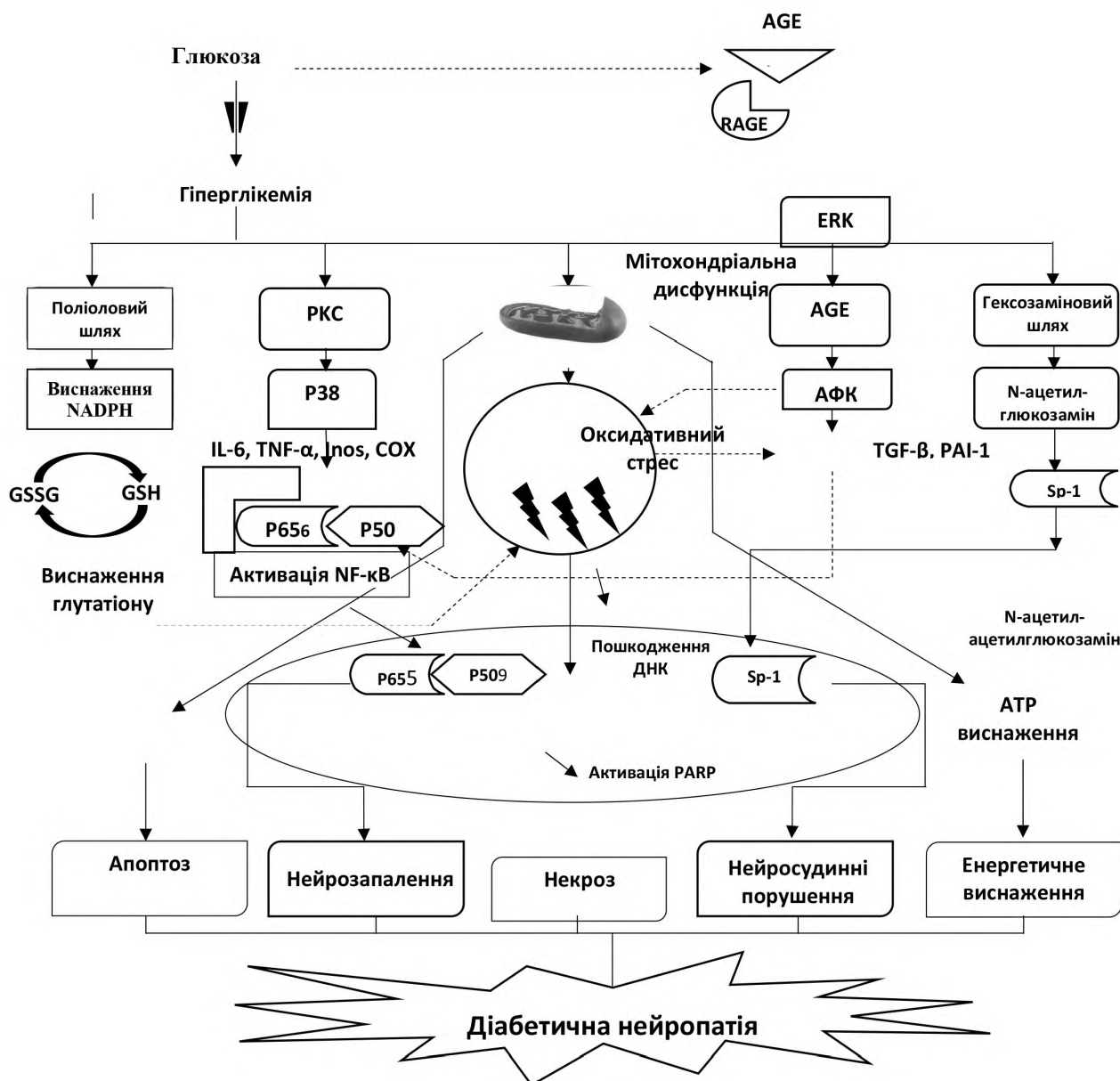


Рисунок 1. Патофізіологія діабетичної нейропатії. ERK: позаклітинна регулююча кіназа; IL-6: інтерлейкін 6; iNOS: V=4CF815;I=0• - NO - A8=B070•; COX-2: F8.;>:A835=070• -2; TGF-β: B@0=AD>@<CNG89• D0:B>@• @>ABC• - β; PAI-1: V=3VIVB>@• ?;07<V>=35=>3>• 0:B820B>@C• - I.

хром С, Smac/DIABLO, фактор індукції апоптозу (apoptosis-inducing factor), активуючий фактор апоптичної протеази (APAF-1)) проникають в цитозоль через пори мембрани мітохондрій, які утворюються в наслідок дії проапоптичних Bcl-2 білків [26,42]. Комплекс цитохрому С, APAF-1 та каспази -9 активує цикл каспаз, що веде до апоптичної загибелі клітин.

#### Аутофагія

Аутофагія є динамічним процесом, який відіграє важливу роль в регуляції клітинного гомеостазу шляхом переробки в лізосомах макромолекул (білків, вуглеводів, ліпідів) та дисфункціональних органел (наприклад, мітохондрій, рибосом, ендоплазматичного ретикулуму) [15].

Виділяють три основні типи аутофагій- мікро-, макро-, шаперон- залежна аутофагія [24]. При мікроаутофагіях

макромолекули та залишки клітинних мембран потрапляють в лізосому шляхом вигинання її мембрани. Другий тип аутофагій пов'язаний з утворенням мембранної структури – аутофагосоми навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити. Третій тип – шаперон- залежна аутофагія, не потребує формування везикул та реорганізації лізосом. Даний процес відбувається за участі цитоплазматичних білків-шаперонів родини hsp-70 (heat shock protein 70), та LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein type 2A) [4].

Також аутофагія розглядається як процес, який підтримує функціонування мітохондрій та запобігає накопиченню білкових агрегатів [15].

Активно вивчається роль аутофагії в патофізіології ІД та його ускладнень. Хронічна гіперглікемія негативно

впливає на клітинну регуляцію процесу аутофагії, що призводить до розвитку ускладнень. Встановлено, що нестача інсуліну викликає посилений аутофагоцитоз нейронів гіпокампу. При експериментальному ЦД 1 типу у щурів спостерігається активація аутофагії спинномозгових гангліїв [44]. Існує думка, що посилення процесу аутофагії в нервових клітинах при ЦД допомагає зменшити біоенергетичний дефіцит, реакції некрозу та апоптозу.

#### Лікування діабетичної нейропатії

Основними принципами лікування діабетичної нейропатії є [8]:

- досягнення показників глікемії, максимально наближених до нормоглікемії;
- патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізм формування діабетичної нейропатії;
- симптоматична терапія;
- профілактика пізніх ускладнень та виключення чинників їх розвитку.

Основною метою лікування діабетичної нейропатії вважається покращення якості життя, нормалізація клінічних показників та сповільнення прогресування захворювання.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної медичної допомоги хворим на ЦД, наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 лікування ДН включає :

- Компенсація ЦД (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%) (клас I, рівень доказовості A).
- Сірковмісні препарати: альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Комплекс вітамінів групи B (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Симптоматична терапія больового синдрому і судом (габапентин, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні тощо) (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Судинорозширювальні засоби (клас ІІВ, рівень доказовості C).
- Фізіотерапевтичне лікування.
- Лікувальна фізкультура.

Останні дослідження доводять, що основою патогенетичної терапії ДН є антиоксиданти (АО), вони зменшують оксидативний стрес, що забезпечує профілактику та лікування пізніх ускладнень ЦД. Основними механізмами дії сучасних АО є зменшення токсичного впливу вільних радикалів, шляхом запобігання утворення АФК, гальмування прооксидантних ферментів, нейтралізації радикалів [12]. Вплив АО на оксидативний стрес оцінюється за ферментативною активністю біомаркерів: каталази (CAT), супероксиддисмутази (SOD), глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GRx) та реактивних сполук тіобарбітурової кислоти (TBARS) [45].

Особлива увага приділяється антиоксидантним властивостям альфа-ліпоєвої кислоти [10,12,49], біофлавоноїдів [11,31,36], убіхінону [43], коензиму Q10 [17,19], вітамінів (A, C, E) [45,48], мелатоніну [27,37].

В досліджах на щурах з різною резистентністю до гіпоксії показано, що природні АО ( $\alpha$ -токоферол, аскорбінова кислота) виявляють стимулюючу дію на механізми швидкої адаптації до гіпоксії. Захисна дія проявляється в більш швидкій ліквідації постгіпоксичних порушень у періоді відновлення. Підвищена стійкість до гіпоксії під впливом АО пов'язана із зниженням ступеня пошкодження мітохондрій та прискоренням мітохондріального енергетичного обміну [1].

Альфа-ліпоєва кислота – єдиний АО розчинений у воді та жирах. Вона синтезується в рослинних і тваринних тканинах у вигляді дегідроліпоєвої кислоти. Використовується при нейропатії, ретинопатії, серцево-судинних захворюваннях) [10]. Доведено, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота здатна пригнічувати вільні радикали, а також бере участь в регенерації вітамінів E та C, є кофактором великої кількості мітохондріальних ферментів [12]. Використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти сприяє збільшенню відновленого глутатіону, важливого ендogenous АО [49]. В експериментальних дослідженнях було вивчено, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота зменшує пероксидне окиснення ліпідів та оксидативний стрес, покращує передачу імпульсу нервовими закінченнями, захищає периферичні нерви від ішемії, стимулює фактор росту нервів та сприяє регенерації нервових волокон в діабетичних щурах [10,12]. Доведено, що ALA600SOD (пероральний препарат  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та супероксиддисмутази) сприяє поліпшенню симптомів та електрографічних показників у пацієнтів з ДН. Це сприяло затвердженню використання ALA (600 мг / добу) в Німеччині для лікування симптоматичної ДН [12].

В експерименті доведено нейропротективні властивості гідроксітірозолу при стрептозоциніндукованому ЦД. У даному дослідженні було взято три групи тварин (n=30). У дослідних тварин, які отримували 10 мг/кг гідроксітірозолу спостерігали зменшення оксидативно-нітратного стресу (38,5-52,4 % ПОЛ, 48,0 -51,0 % оксиду азоту) та медіаторів запалення головного мозку (18.6-40.6% простогландину E<sub>2</sub>, 17,0-65,0% концентрації інтерлейкіну 1Я), зменшення загибелі клітин на 41% [34].

Широко досліджуються АО властивості біофлавоноїдів, зокрема вивчаються похідні флавоноїдів при ЦД 1 типу. Біофлавоноїди – група біологічно активних речовин поліфенольного характеру, які містяться у рослинній сировині у вигляді глікозидів [7]. Механізм дії флавоноїдів пов'язують із зниженням внутрішньоклітинного рівня вільних радикалів (HO $\cdot$ , O<sub>2</sub> $\cdot$ , NO), у результаті чого зменшується пошкодження білків, ліпідів, ДНК. Флавоноїди також впливають на роботу ферментних систем, блокуючи протеїнкіназу C, циклооксигеназу, НАДФН-оксидазу, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніону та підвищується активність ферментів АО захисту [11].

В експерименті доведено нейропротективні властивості рутину при ЦД 1 типу. У даному дослідженні було взято 3 групи тварин (n=30). У дослідних тварин, які отримували рутин у дозі 100 мг/кг, спостерігали підвищення синтезу мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), нервового фактора росту (NGF) та глутатіону (GSH), галь-

мування апоптозу нейронів (збільшення білкової експресії Bcl-2 та, відповідно, зниження експресії Caspase-3 і Bax), тим самим попереджувався розвиток нейропатії при ЦД 1 типу [36].

Експериментальними дослідженнями підтверджено АО властивості гесперидину. Показано, що він знижує рівень оксидативного стресу та збільшує антиоксидантний захист за умов експериментального ЦД [31].

Останнім часом досліджуються АО властивості ресвератролу при серцево-судинних захворюваннях, ЦД, онкологічних захворюваннях. Ресвератрол (3,5,4-тригідрокситрансстильбен) – поліфенольна сполука, природний фітолексин, який міститься у червоному вині [7]. В експерименті було показано, що на фоні інтраперитонеального введення ресвератролу в дозі 10 мг/кг після індукції ЦД 1 типу, покращувалося функціонування нейронів та когнітивні функції за рахунок зменшення оксидативного стресу та запалення [39].

Доведено протективні властивості берберину. Через два тижні після індукції ЦД 1 типу тваринам було введено берберин в дозі 100 мг/кг. Введення препарату сприяло зменшенню маси тіла тварин та рівня глюкози в крові, глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, загального холестерину, покращило пам'ять. Отримані дані дають можливість припустити, що берберин має сприятливу дію на прояви ДН завдяки покращенню функціонування мітохондрій та збільшення експресії мітоген-активованої РКС [32].

Результати декількох досліджень вказують на перспективи використання куркуміну при серцево-судинних захворюваннях, злоякісних пухлинах, ЦД, хворобі Альцгеймера. Куркумін – природна фенольна сполука, що входить до складу куркуми і володіє антиоксидантними, гіпоглікемічними, протизапальними, протипухлинними властивостями. Куркумін проявляє свою дію шляхом модуляції різних сигнальних молекул, зокрема факторів транскрипції, цитокінів, хемокінів, генів пухлинних супресорів, молекул адгезії мікроРНК [23].

У клінічних та експериментальних роботах доведено протекторні властивості екстракту гінґо. Так, у дослідженнях на 30 щурах, у групі з експериментальним ЦД 1 типу (n=10) введення екстракту гінґо протягом 12 тижнів сприяло поліпшенню пам'яті та навчання, що пов'язують зі збільшенням експресії нервового фактору росту (NGF) та зменшенням апоптозу нейронів гіпокампу [20]. Інше дослідження показало перспективи використання екстракту гінґо для лікування невропатичного болю при ЦД 1 типу [41].

Коензим Q10 (CoQ10) є відомим антиоксидантом, який володіє протизапальними та біоенергетичними властивостями, зменшує апоптоз нервових волокон. В експериментальних дослідженнях встановлено сприятливий вплив CoQ10 на прояви ДН у щурів [17].

У рандомізованому, подвійно-сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні АО терапія убихіноном протягом 12 тижнів сприяла покращенню клінічних показників та нервової провідності у пацієнтів з ДН [43]. В іншому рандомізованому, подвійно-сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні (n = 70), введення CoQ10 в

дозі 200 мг/добу протягом 12 тижнів не сприяло поліпшенню проявів ДН, порівняно з плацебо. Однак, спостерігалось зменшення інсулінорезистентності [19].

Існує багато наукових праць, які підтверджують важливе значення вітамінів у захисті клітини від вільнорадикального пошкодження. Вітаміни А, Е, С безпосередньо інактивують АФК. Вони також стимулюють імунну систему та запобігають індукованими АФК генетичним модифікаціям ДНК.

Вивчено АО властивості вітаміну Е ( $\alpha$ -токоферолу). Він взаємодіє з гідроксильним радикалом, внаслідок чого утворюється фенольний радикал, який за допомогою аскорбату в присутності NAD (P) H – редуктази відновлюється до фенолу. Доведено, що вітамін Е полегшує симптоми ЦД та його ускладнень шляхом зменшення рівня оксидативного стресу [46]. У щурів, із стрептозоциніндукованим ЦД, вітамін Е зменшував невропатичний біль шляхом модуляції оксидативного стресу в спінальних гангліях [12].

Існує недостатньо доказів щодо ефективності впливу вітаміну С на прояви ДН, незважаючи на його здатність нормалізувати концентрацію сорбітолу та відновлювати глутатіон при ЦД.

Досліджено вплив комбінованої терапії (вітамін С, Е,  $\alpha$ -ліпоева кислота) на рівень ліпідів, холестерину, жовчних кислот тканин головного мозку щурів з експериментальним ЦД 1 типу. Вітамін Е та  $\alpha$ -ліпоеву кислоту вводили інтраперитонеально (50 мг/кг) чотири рази на тиждень, окремо вводили розчинений у воді вітамін С (50 мг/кг). Результат комбінованої терапії показав збільшення АО захисту головного мозку [12].

В клінічних умовах вивчено ефективність використання вітаміну Е та примули вечірньої. В дослідженні, яке тривало 1 рік, взяли участь 82 пацієнтів з ЦД 2 типу. Хворі отримували вітамін Е в дозі 400 мг та примулу 500-1000 мг/добу. Оцінку терапевтичного ефекту проводили після двох тижнів лікування, потім щомісяця, головним критерієм було зниження симптомів нейропатії. 70 пацієнтів (88%) повідомили про полегшення больового синдрому [48].

В діабетичних щурів, які отримували вітамін Е, екстракт виноградної кісточок, риб'ячий жир, відмічали зменшення кількості нейронів які містять маркери апоптозу [42].

Значну увагу приділяють дослідженню нейропротективних властивостей церебролізину. Церебролізін – нейропептидна, протизапальна суміш, отримана з тканин головного мозку свиней. Залежно від вмісту вільного азоту, препарат містить 25% низькомолекулярних пептидів (<10 10 KDA) та 75% вільних амінокислот [33]. Церебролізін також має відносно високі концентрації магнію, калію, фосфору, селену, та інших мікроелементів. Вперше церебролізін був використаний в 1973 році у пацієнтів з церебральним атеросклерозом. Було запропоновано використовувати церебролізін для лікування дегенеративних нервових розладів, органічних психічних розладів, розсіяного склерозу, ішемічної енцефалопатії, а також для лікування церебрального дитячого паралічу [21]. Проте, було встановлено що АО властивості церебролізину майже в 300 разів менші, порівняно з вітаміном Е. У дослідженні на 30 щурах, у групі з експериментальним ЦД 1 типу (n=8) введення церебролізину в дозі 5 мг/кг протягом 2 тижнів,

протидіяло розвитку ДН. Крім того, у тварин, які отримували церебралізін, спостерігали покращення пам'яті та уваги [33]. Інше експериментальне дослідження на 22 щурах з стрептозоциніндукованим ЦД (n=6), показало, що введення церебралізіну протягом 4 тижнів сприяло зниженню рівня HbA1c та експресії Casp-3, при цьому зменшився рівень біомаркерів оксидативного стресу. Також було доведено здатність церебралізіну зменшувати прояви церебральної ДН завдяки протизапальному, антиоксидантному, антиапоптотичному ефекту [21].

В експерименті доведено антиоксидантні властивості мелатоніну – гормону епіфізу, який є регулятором сезонних та циркадних ритмів. Концентрація мелатоніну висока в нічний час та зменшується протягом дня [27]. На сьогодні, існують переконливі докази ефективності мелатоніну при лікуванні гіпоксії головного мозку в різних моделях тварин, за рахунок зменшення обсягу інфаркту, втрати нейронів. Препарат здатний зменшувати пероксидне окиснення ліпідів та білків, блокує деякі шляхи апоптозу, зменшує запалення [35]. В дослідженнях на тваринах, внутрішньочеревне введення мелатоніну діабетичним щурам в дозі 10 мг/кг протягом 6 тижнів сприяло збільшенню числа нервових волокон та запобігало розвитку ДН [37]. Дослідники звернули увагу на те, що синтез інсуліну теж має добовий характер, тому мелатонін здатний пригнічувати його секрецію, але також збільшує антиоксидантний захист β-клітин підшлункової залози [27].

Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали позитивний вплив інгібіторів альдозоредуктази на прояви ДН. Дана група речовин здатна пригнічувати поліоловий шлях утилізації глюкози, зменшуючи токсичний вплив надлишку сорбітолу та фруктози на нервові закінчення [12]. Було вивчено антиоксидантні властивості фідарестату (Fidarestat), епалресту (Epalrestat), ранірестату (Ranirestat). Інгібітори альдозоредуктази також запобігають прогресуванню ДН, збільшують швидкість нервової передачі, полегшують невропатичний біль.

Антиоксидантними властивостями також володіють інгібітори AGEs: аспірин, бенфотіамін, аміногуанідин. Бенфотіамін (Benfotiamine) збільшує транскетолазну активність ферменту, який направляє AGEs в пентозофосфатний шлях, що сприяє зменшенню негативного впливу гіперглікемічного пошкодження. Він також пригнічує активність АДФ-N-ацетилглюкозаміну (UDP-GlcNAc), що індукує гексозаміновий шлях, який сприяє AGEs пошкодженню тканин [12]. У поєднанні з піридоксином та ціанкобаламіном, бенфотіамін підвищує поріг сприйняття вібрації, моторну функцію. Аміногуанідин взаємодіє з 3-дезоксиглюкозаноном, захоплюючи реактивні карбоніли та сприяючи зменшенню AGEs. Аспірин зменшує виробництво пентозидину, звільняючи від вільних радикалів та хелатних комплексів металів *in vitro*.

Значний інтерес становить дослідження ефективності застосування синтетичного АО N-ацетилцистеїну (НАС). Даний ЛЗ через зниження АФК, гальмує функціонування мітоген активованих білків, зменшує вироблення факторів транскрипції, знижує експресію генів, відповідальних за синтез NO-синтази в астроцитах. В експериментальних дослідженнях НАС підсилює нейрогенез

нервових стовбурових клітин та сприяє виживанню нейронів. Так, на фоні перорального введення НАС діабетичним щурам протягом 3 тижнів спостерігалось відновлення АО захисту, зменшення пероксидного окиснення ліпідів, покращення пам'яті [38].

#### Висновок.

Виходячи з наведених даних, гіперглікемія і, викликана нею, надлишкова генерація АФК, вносять значний вклад у розвиток цукрового діабету та його ускладнень. Діабетична нейропатія, яка зустрічається більш ніж у половини хворих на цукровий діабет, часто є причиною когнітивної дисфункції (у пацієнтів погіршується увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання) та смертності при цукровому діабеті. Згідно сучасним уявленням, вирішальну роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нейропатії відіграють порушення функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання мітоген-активованої протеїнази, а також зміни активності циклооксигенази-2, Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФази, протеїнази С.

В терапії діабетичної нейропатії найчастіше використовуються вітаміни – антиоксиданти, біофлавоноїди, ензиматичні кофактори. Перспективним є використання комплексної антиоксидантної терапії для лікування та попередження проявів ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нейропатії. Одним із напрямів нейропротекції може бути індукція цитопротективної аутофагії.

Конфлікту інтересів немає. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетов А. І. Основи пошуку церебропротекторів / А. І. Бекетов, І. В. Полев, А. А. Бекетов. – Сімферополь: Сімферопільська міська друкарня, 2009. – 312 с. – (Сімферопільська міська друкарня).
2. Діабетическа энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии / [Р. Г. Есин, И. Х. Хайруллин, С. Т. Зянгирова и др.]. // Клиницист. – 2012. – №3. – С. 10–16.
3. Кальбус О. І. Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О. І. Кальбус. // Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу. – 2011. – №11. – С. 57–60.
4. Ковалева О. В. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? / О. В. Ковалева, М. С. Шитова, И. Б. Зборовская. // Клиническа онкогематология. – 2014. – №2. – С. 103–113.
5. Паньків В. І. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії: комплексний підхід [Електронний ресурс] / В. І. Паньків // Практикующому ендокринологу. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: [www.mif-ua.com/archive/article/34898](http://www.mif-ua.com/archive/article/34898).
6. Пекарева Е. В. Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа / Е. В. Пекарева, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова. // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2010. – №1. – С. 45–49.
7. Ситник І. М. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету 1 типу / І. М. Ситник, М. В. Хайтович. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6. – С. 3–11.
8. Скрипник Н. В. Особливості патогенезу та лікування діабетичної нейропатії / Н. В. Скрипник. // Ендокринологія. – 2013. – №1. – С. 64–68.

9. Ткаченко В. І. Аналіз поширюваності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2003-2013 роки / В. І. Ткаченко. // Ліки України. – 2014. – №4. – С. 55–59.
10. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes [Electronic resource] / L.Rochette, S. Ghibu, A. Muresan, A. Vergely // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406389>.
11. Antioxidant Capacities of Flavones and Benefits in Oxidative-Stress Related Diseases [Electronic resource] / M.Catarino, J. Alves-Silva, O. Pereira, O. Cardoso // *Curr Top Med Chem.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496268>.
12. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy [Electronic resource] / B. O.Ayodeji, O. A. Ademola, E. Mukwevho, B. Masola // *BioMed Research International.* – 2015. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042/>.
13. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis [Electronic resource] / [S. Zhenyi, Y. Zuozhang, X. Yongqing et al.] // *Mol Cancer.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4343053/>
14. Asmat Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail. // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2015. – P. 3–7.
15. Autophagy: The missing link in diabetic neuropathy? [Electronic resource] / V.Yerra, C. Gundu, P. Bachawal, A. Kumar // *Med Hypotheses.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554509>.
16. Buzsöki G. Hippocampal sharp waveripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning [Electronic resource] / Gyurgy Buzsöki // *Hippocampus.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648295/>.
17. Coenzyme Q10 prevents peripheral neuropathy and attenuates neuron loss in the db/db mouse, a type 2 diabetes model [Electronic resource] / Tie-Jun Sten Shi, Ming-Dong Zhang, Hugo Zeberg et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545822/>.
18. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments [Electr. res.] / [T. M. Solomon, B. J. Andrew, D. J. Peter et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Mode of access: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/10/2285>.
19. Effect of Coenzyme Q10 on Oxidative Stress, Glycemic Control and Inflammation in Diabetic Neuropathy: A Double Blind Randomized Clinical Trial [Electronic resource] / Akbari Fakhrebadi M, Zeinali Ghotrom A, Mozaffari-Khosravi H et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255546>.
20. Effects of extract of ginkgo biloba on learning and memory ability and NGF and NT-3 expression in diabetic rats [Electronic resource] / Zhao J, Jin KK, Wu L, Chen GR // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252308>.
21. Gehan S. Georgy. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats [Electronic resource] / Gehan S. Georgy, Noha N., Hanaa A. // *Research Article.* – 2013. – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064847>.
22. Gerald S. P. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. [Electronic resource] / P. Gerald S. G. King // *Circ Res.* – 2010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
23. Ghosh S. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update [Electronic resource] / S. Ghosh, S. Banerjee, P. Sil // *Food Chem Toxicol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066364>.
24. Glick D. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [Electronic resource] / D. Glick, S. Barth, K. Kay // *J Pathol.* – 2010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990190/>.
25. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [Electronic resource] / [L. Guariguata, D. Whiting, I. Hambleton et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
26. Hippocampal Neuronal Apoptosis in Rat Offspring Due to Gestational Diabetes / [S. Ghafari, E. Asad, R. Shabani et al.]. // *205 Int. J. Morphol.* – 2016. – №34. – P. 205–210.
27. Javier Espino. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders / Javier Espino, Josú A Pariente, Ana B Rodriguez. // *World J Diabetes.* – 2011. – №2. – P. 82–91
28. Kawano T. Mechanisms, Symptoms, Diagnosis, and Treatment [Electronic resource] / Takashi Kawano // *Intech open science, open minde.* – 2014. – Mode of access: <http://www.intechopen.com/books/peripheral-neuropathy/a-current-overview-of-diabetic-neuropathy-mechanisms-symptoms-diagnosis-and-treatment>.
29. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy-experimental and clinical studies / [Z. Magdalena, R. Evelina, P. Barbara et al.]. // *Pharmacological Reports.* – 2013. – №65. – P. 1601–1608.
30. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets [Electronic resource] / [R. Sandireddy, A. Areti, P. Komirishetty et al.] // *International Journal of Endocrinology.* – 2014. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/674987/>.
31. Neuromodulatory effects of hesperidin in mitigating oxidative stress in streptozotocin induced diabetes [Electronic resource] / [M. Ashafaq, L. Varshney, M. Khan et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050332>.
32. Neuroprotective effect of berberine is mediated by MAPK signaling pathway in experimental diabetic neuropathy in rats. [Electronic resource] / [J. Zhou, X. Du, M. Long et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849937>.
33. Neuroprotective Effect of Cerebrolysin on Diabetic Neuropathy: A Study on Male Rats / Nasser Zangiabadi, Hossein Mohtashami, Mohammad Shabani, Mandana Jafari. // *Zangiabadi et al., J Diabetes Metab.* – 2014. – №5. – P. 1–7.
34. Neuroprotective Effect of Hydroxytyrosol In Experimental Diabetes Mellitus [Electronic resource] / [J. Reyes, B. Villanueva, J. Lypez-Villodres et al.] // *J Agric Food Chem.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27700078>.
35. Neuroprotective Effect of Melatonin: A Novel Therapy against Perinatal Hypoxia-Ischemia / Daniel Alonso-Alconada, Antonia Blvarez, Olatz Arteaga et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – №14. – P. 9379–9386.
36. Neuroprotective Effects of Rutin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Retina [Electronic resource] / [M. Ola, M. Ahmed, R. Ahmad ma et al.] // *J Mol Neurosci.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929832>.
37. Noha M. Afifi. Neuroprotective effect of melatonin in a rat model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: Light and electron microscopic study [Electronic resource] / Noha M. Afifi // *Egyptian journal of histology.* – 2013. – Mode of access: <http://journals.lww.com/ejhistology/>
38. Oral administration of N-acetylcysteine improves biochemical parameters in diabetic rats [Electronic resource] / Jamile Fabbrin Gonzalves, Cinthia Melazzo Mazzanti, Alexssandro Geferson Becker et al.]. – 2012. – Mode of access: <https://periodicos.ufsm.br/cienciaenatura/article>.
39. Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity [Electronic resource] / [X. Tian, Y. Liu, G. Ren et al.] // *Brain Research.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566063>.
40. Takahiko K. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? [Electronic resource] / K. Takahiko, U. Toshitaka, H. Nigishi // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2012. – Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.20401124.2012.00234.x/full>
41. Taliyan R. Protective effect and potential mechanism of Ginkgo biloba extract EGb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats [Electronic resource] / Taliyan R, Sharma PL // *Phytother Res.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422566>.
42. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. [Electronic resource] / [A. Sadeghi, J. Hami, S. Razavi et al.] // *Int J Prev Med.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076895>

43. The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. [Electronic resource] / Hernández-Ojeda J, Cardona-Mucoz EG, Romón-Pintos LM et al. // *J Diabetes Complications*. – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595020>.

44. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus [Electronic resource] / [C. Gonzalez, M. Lee, P. Marchetti et al.] // *Autophagy*. – 2011. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935516>.

45. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications [Electronic resource] / [F. Matough, S. Budin, Z. Hamid, et al.] // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286717/>.

46. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications [Electronic resource] / Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid et al. // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286717/>.

47. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and

Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patient [Electronic resource] / [M. Babizhayev, I. Stokov, V. Nosikov et al.] // *Cell Biochem Biophys.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427889>

48. Treatment of diabetes mellitus-associated neuropathy with vitamin E and Eve primrose [Electronic resource] / A.Ogbera, E. Ezeobi, C. Unachukwu, O. Oshinaike // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364681>.

49. Vallianou N. Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy [Electronic resource] / N. Vallianou, A. Evangelopoulos, P. Koutalas // *Rev Diabet Stud.* – 2009. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836194/>

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Фицнер Е.А., Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Диабетическая нейропатия (ДН), которая встречается более чем у половины больных СД, часто является причиной осложнений и смертности при СД. Нейропатии обуславливают развитие когнитивных нарушений. Клинические исследования показали, что внимание, память, скорость усвоения информации и способность к обучению значительно ухудшаются при СД 1 типа. Основным патофизиологическим фактором развития ДН считается гипергликемия, что приводит к нарушению функционирования полиолового пути обмена глюкозы, накоплению конечных продуктов гликозилирования и митоген-активированной протеинкиназы, а также изменению активности циклооксигеназы-2,  $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , протеинкиназы С. Усиленное окисление глюкозы вызывает накопление активных форм кислорода (АФК). Развитие диабетической нейропатии также связано с активацией провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкин 1- $\beta$  (IL- $\beta$ ), интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухолей (TNF  $\alpha$ ). Указанные патохимические процессы негативно влияют на состояние нейронов, вызывая их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию и нарушение проведения нервных импульсов. Последние исследования показывают, что оксидативный стресс играет ключевую роль в апоптозе нейронов при СД 1 типа. Существующие принципы лечения ДН позволили снизить ее частоту, улучшить качество жизни больных, но не решили проблему в целом. Активно изучаются фармакологические свойства различных антиоксидантных соединений природного и синтетического происхождения (мелатонина, N-ацетилцистеина, альфа-липоевой кислоты, биофлавоноидов, витаминов) как в лечении так и предупреждении развития ДН. Указывается на перспективы комплексного антиоксидантного лечения проявлений осложнений СД, в частности ДН. Одним из направлений нейропротекции может быть индукция цитопротективной аутофагии.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, апоптоз, аутофагия, антиоксиданты.

### PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.Fitsner, M. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Type 1 diabetes mellitus (DM) – one of the most common diseases of modern endocrinology. The growing number of sick children, emergence of chronic diseases and high percentage of disability determine the severity of the problem. Diabetic neuropathy (DN), which occurs in more than half of patients with diabetes, often causes complications and mortality in patients with DM. Neuropathies cause the development of cognitive impairment. Clinical studies have shown that attention, memory, speed of assimilation of information and learning ability significantly worse in the type 1 DM. The main pathophysiological factor of DM assumes hyperglycemia that leads to dysfunction of polyol pathway of glucose metabolism, the accumulation of advanced glycation end products and mitogen-activated protein kinase, and changes in the activity of cyclooxygenase-2,  $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , protein kinase C. Enhanced oxidation of glucose causes accumulation of reactive oxygen species (ROS). The development of diabetic neuropathy also is connected with activation of proinflammatory cytokines, which include Interleukin 1- $\beta$  (IL- $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF  $\alpha$ ). These processes negative impact on neurons, causing their degeneration, segmental demyelination and violation of nerve impulses. Recent studies show that oxidative stress has a key role in apoptosis of neurons in patients with type 1 diabetes. Current treatment guidelines of DM have reduced its frequency, improved the quality of patients life, but did not solve the problem as a whole. Pharmacological properties of various antioxidant compounds of natural and synthetic origin (melatonin, N-acetylcysteine, alpha lipoic acid, bioflavonoids, vitamins) in the treatment and prevention of DM are actively studying. It points to the possibilities of complex antioxidant treatment of diabetes complications, including DM. One of the areas of neuroprotection may be the induction of cytoprotective autophagy.

**Keywords:** oxidative stress, apoptosis, autophagy, antioxidants.