

Березка Микола Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії та травматології, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022

Литовченко Віктор Олексійович, доктор медичних наук, професор, кафедра екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії та травматології, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022

Гарячий Євгеній Владиславович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії та травматології, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: garja4ij@ukr.net

УДК 577.164.1: 616.379-008.64

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51241

ІНДУКОВАНІ ДІАБЕТОМ ПОРУШЕННЯ В КІРКОВОМУ ШАРІ НИРОК ЩУРІВ: ЕФЕКТ ЛІКУВАННЯ НІКОТИНАМІДОМ

© Л. В. Яніцька

Згідно отриманих даних рівень NAD в кірковому шарі нирок був знижений до $0,179 \pm 0,012$ ммоль/г тканини за діабету проти $0,259 \pm 0,023$ ммоль/г тканини, $P < 0,05$ у контролі. Введення нікотинаміду призводило до часткового відновлення рівня NAD у кірковому шарі нирок і співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар
Ключові слова: кірковий, шар нирок, діабет, нефропатія, нікотинамід, NAD, співвідношення, щури, експеримент, модель, NAD(P)/NAD(P)H пари

There was offered the methods of study of nicotinamide administration modeling effect (in vivo) that can be realized by means of NAD and is capable to get combined with renal cortex membranes in a specific way.

The aim of research was to explore is the content of NAD and NADP and free NAD(P)/NAD(P)H pairs ratio in renal cortex changes at diabetes mellitus and nicotinamide effect.

Methods. 50 rats-males of Wistar line weighing 180–210 g. with experimental diabetes mellitus type 1 caused by single intra-abdominal administration of streptozotocin, dose – 60 mg. for 1 kg. of body weight. Animals were separated into 3 groups – the control one (C), the group of rats with diabetes mellitus type 1 (D) and rats with diabetes that underwent administration of Nam (nicotinamide) («Sigma», США), dose – 100 mg/kg of body weight during 14 days. The glucose concentration was defined using glucometer «Accu-chek» (Roshediagnos-tics, Switzerland).

Results. According to the data received NAD level in renal cortex was reduced to $0,179 \pm 0,012$ mmol/g at diabetes against $0,259 \pm 0,023$ mmol/g of tissue, $P < 0,05$ in the control. The NAD(P)/NAD(P)H free pairs ratio reduced to $202.0 \pm 16,1$ and $0,008 \pm 0,001$ in renal cortex at diabetes against $297.0 \pm 21,2$ and 0.013 ± 0.002 in the control for NAD and NADP respectively. Nicotinamide administration resulted in partial renewal of NAD level in renal cortex and NAD(P)/NAD(P)H free pairs ratio. The modeling effect in vivo of administered nicotinamide can be realized by means of NAD that is capable to get combined in renal cortex membranes in a specific way.

Conclusions. So nicotinamide takes part in regulation of kidney processes that indicates its usefulness for diabetes nephropathy treatment

Keywords: renal cortex, diabetes, nephropathy, nicotinamide, NAD, ratio, rats, experiment, model, NAD(P)/NAD(P)H pairs

1. Вступ

Всі ускладнення цукрового діабету, у тому числі діабетична нефропатія, тісно пов'язані із активацією окислювального стресу, що супроводжується зростанням молекулярних пошкоджень протеїнів, ліпідів, нуклеїнових кислот, які викликані вільними радикалами [1]. За розвитку цих патологічних станів відбувається порушення балансу між про- та антиоксидантними процесами. Гіперглікемія, як основний чинник розвитку ускладнень діабету призводить до активації

поліолового шляху обміну глюкози, інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів, неферментативного глікозилювання, окисної модифікації протеїнів тощо [2, 3]. Тобто, за тривалої гіперглікемії активуються процеси неферментативного глікозилювання, а в тканинах, проникність глюкози в яких не регулюється інсуліном – неферментативного фруктозилювання. Результатом таких модифікацій є зміни структурно-функціональних властивостей протеїнів і, як наслідок, розвиток ускладнень діабету [4].

2. Обґрунтування дослідження

Відомо, що у клітинному метаболізмі важливу роль відіграє редокс-стан нікотинаміднихдинуклеотидів, оскільки співвідношення NAD(P)/NAD(P)H дає змогу оцінювати швидкість перебігу і напрямок зворотних реакцій оксидоредукції та володіти інформацією щодо їхньої участі у регуляції залежних від нього метаболічних шляхів [5].

На даний час, не дивлячись на арсенал нових лікарських препаратів для лікування діабетичної нефропатії, все частіше увага приділяється натуральним препаратам. Тому для корекції метаболічних порушень індукованих діабетом було вибрано нікотинамід (NAm). Відомо, що нікотинамід (NAm) відіграє важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу в тканинах організму, оскільки є попередником біосинтезу нікотинаміднихдинуклеотидів та направлено впливає на окисно-відновний стан вільних NAD(P)-пар. У наших роботах було показано здатність NAm та його біоактивних похідних корегувати ряд метаболічних показників за діабетичної нейропатії та кардіоміопатії [6–8], що, імовірно, здійснюється із залученням NAD-залежних процесів.

Серед ускладнень цукрового діабету діабетична нефропатія є провідною причиною ермінальної стадії ниркової хвороби діалізу [9]. У клініці цього ускладнення основним є протеїнурія, а також порушення швидкості клубочкової фільтрації та посилення уремії, що може бути фатальним, якщо пацієнта не лікувати. Більше того, захворювання нирок є також головним фактором ризику розвитку макросудинних ускладнень таких як інфаркт та інсульт. Існують дані, які свідчать про те, що між деякими метаболічними (гіперглікемія і дисліпідемія) і гемодинамічними (системна і внутрішньогломеральна гіпертензія) шляхами існує зв'язок, що відіграє важливу роль у розвитку цього ускладнення [10]. Різні фактори росту, зокрема ядерний фактор kB (NF-kB), епідермальний фактор росту тощо залучені до розвитку цього ускладнення діабету.

3. Мета досліджень

На основі вищевикладеного метою даної роботи було з'ясувати чи відбуваються зміни вмісту NAD і NADP та співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар у кірковому шарі нирок за цукрового діабету та за впливу нікотинамідів.

4. Матеріали та методи

Експериментальний цукровий діабет 1 типу викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням шурам-самцям лінії Wistar масою 180–210 г стрептозоточину у дозі 60 мг на 1 кг маси тіла. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі та води. Дослідження проводили згідно правил Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Тварини були розділені на 3 групи – контрольна група шурів (К), група шурів з цукровим діабетом 1 типу (Д) та шури з діабетом, яким протягом двох тижнів вводи-

ли NAm («Sigma», США) у дозі 100 мг/кг маси тіла. Концентрацію глюкози визначали за допомогою глюкометра «Accu-chek» (Roshediagnosics, Швейцарія). Тварин декапітували натщесерце, з використанням анестезії. Швидко вилучали нирки, з яких видаляли мозковий шар, а корковий розтирали до гомогенного порошку у рідкому Нітрогені, після чого зважували і готували безбілкові кислото-розчинні екстракти у співвідношенні 1:7, в яких визначали вміст метаболітів (лактат, піруват, малат, NAD та NADP згідно відповідних методів [11]. Визначення вмісту лактату та пірувату ґрунтується на їх здатності за участі лактадегідрогенази (КФ.1.1.1.27) зворотньо перетворюватися. Вміст малату визначали з використанням маладегідрогенази (КФ.1.1.1.37), яка у присутності NAD окислює малат в оксалоацетат. Співвідношення NAD/NADH та NADP/NADPH розраховували із концентрацій визначених метаболітів з урахуванням констант рівноваги відповідних дегідрогеназ. Вміст окисленого NAD в кірковому шарі нирок визначали за його специфічним відновленням до NADH при окисленні етанолу в ацетальдегід за участі алкогольдегідрогенази (КФ. 1.1.1.1) [12]. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

5. Результати дослідження

Згідно отриманих даних рівень NAD в кірковому шарі нирок був знижений до $0,179 \pm 0,012$ за діабету проти $0,259 \pm 0,023$ ммоль/г тканини, $P < 0,05$ у контролі. Співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар знизилася до $202,0 \pm 16,1$ і $0,008 \pm 0,001$ у кірковому шарі нирок за діабету проти $297,0 \pm 21,2$ і $0,013 \pm 0,002$ в контролі відповідно, для NAD та NADP. Введення нікотинамідів призводило до часткового відновлення рівня NAD у кірковому шарі нирок і співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар. Модулюючий ефект *in vivo* введення нікотинамідів може реалізуватися через NAD, який здатен специфічно зв'язуватися з мембранами кіркового шару нирок.

Для підтвердження розвитку цукрового діабету 1 типу у шурів на початку експериментів та в кінці було оцінено концентрацію глюкози у крові. Було виявлено, що концентрація глюкози в крові діабетичних шурів зросла у 4 рази у порівнянні з відповідними показниками контрольних шурів (табл. 1).

За хронічного введення нікотинамідів протягом двох тижнів не спостерігалось достовірне зниження концентрації глюкози у крові.

Однак за гіперглікемії, не виключено, що у кірковому шарі нирок тварин будуть зазнавати змін енергетичні процеси, що призводитиме до виснаження пулу NAD, а в результаті також ATP.

Було виявлено збільшення вмісту лактату в кірковому шарі нирок діабетичних шурів у 2,2 рази, а вміст пірувату зостав лише у 1,4 рази у порівнянні з показниками контролю. Вміст малату в кірковому шарі нирок діабетичних шурів підвищувався в 1,7 рази у порівнянні з показниками контролю (табл. 2).

Таблиця 1
Концентрація глюкози в крові досліджуваних щурів, ммоль/л (M±m, n=5)

Група	Початковий рівень глюкози в крові	Кінцевий рівень глюкози в крові
Контроль	4,7±0,4	5,1±0,4
Діабет (Д)	4,9±0,5	19,8±1,5*
Д+NAм	17,6±1,5*	16,1±1,4

Примітка: * – вірогідні різниці у порівнянні з контролем (P<0,05)

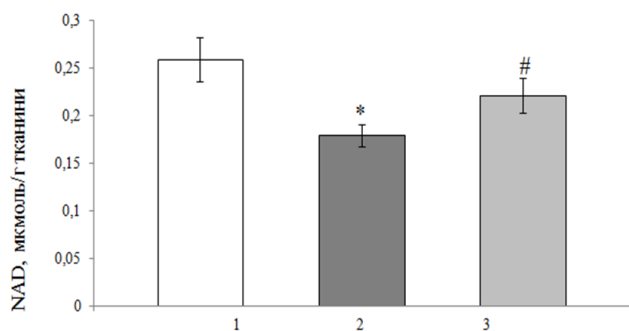


Рис. 1. Вміст NAD у кірковому шарі нирок щурів за діабетичної нефропатії та при застосуванні нікотинаміду

Примітка: 1 – Контроль, 2 – Діабет (Д), 3 – Д+NAм (M±m, n=5); * – вірогідні різниці у порівнянні з контролем (P<0,05); # – вірогідні різниці у порівнянні з показниками за Д (P<0,05)

Введення NAм сприяло зниженню вмісту лактату на 26 %, малату на 18 %, в той час як достовірних змін вмісту пірувату не було у кірковому шарі нирок у порівнянні з відповідними показниками діабетичних тварин. За вмістом цих метаболітів у кірковому шарі нирок щурів було розраховано співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H, яке відображає напрямок перебігу процесів окислення, синтезу вуглеводів та енергетичного обміну.

Таблиця 2

Співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар у кірковому шарі нирок щурів за діабетичної нефропатії та при застосуванні нікотинаміду, (M±m, n=5)

Показник	Контроль	Діабет (Д)	Д+NAм
Лактат, мкмоль/г тканини	1,82±0,14	4,02±0,35*	2,98±0,26#
Піруват, мкмоль/г тканини	0,060±0,004	0,090±0,007*	0,081±0,004
Малат, мкмоль/г тканини	0,15±0,02	0,25±0,03*	0,18±0,04#
NAD/NADH	297,0±21,2	202,0±16,1*	245,0±20,1#
NADP/NADPH	0,013±0,002	0,008±0,001*	0,011±0,001#

Примітки: * – вірогідні різниці у порівнянні з контролем (P<0,05); # – вірогідні різниці у порівнянні з показниками за Д (P<0,05)

6. Обговорення результатів

Було виявлено, що концентрація глюкози в крові діабетичних щурів зросла у 4 рази у порівнянні з відповідними показниками контрольних щурів (табл. 1). За хронічного введення нікотинаміду протягом двох тижнів не спостерігалось достовірне зниження концентрації глюкози у крові.

Зниження вмісту NAD може свідчити про зміни у залежних від нього процесів (рис. 1). За введення NAм, який є попередником біосинтезу нікотинамідних динуклеотидів, вміст NAD в кірковому шарі нирок збільшувався на 23 % у порівнянні з показниками за діабету. Як і очікувалось, у кірковому шарі нирок, про що свідчать представлені на рис. 1 дані, вміст NAD у діабетичних щурів знизився на 31 % у порівнянні з відповідним показником контролю. Це може бути результатом як пригнічення біосинтезу так і посиленого його використання в інших NAD-залежних процесах, зокрема полі-рибозилуванні протеїнів [12].

Із представлених даних в табл. 2 за діабету співвідношення вільних NAD/NADH та NADP/NADPH пар знижені: в кірковому шарі нирок на 32 %, а NADP/NADPH пар на 38 % у порівнянні з показниками контролю.

На тлі гіперглікемії та зниженого рівня NAD в кірковому шарі нирок важливо було оцінити окисно-відновний стан нікотинамідних динуклеотидів, співвідношення яких дозволяє судити про направленість регуляторних процесів.

Підвищення рівнів лактату та пірувату може свідчити про порушення балансу між анаеробними та аеробними процесами енергоутворення. В той же час, не виключено, що за умов діабету відбувається порушення використання пірувату у циклі трикарбонових кислот.

Оскільки при діабеті інгібується біосинтез жирних кислот в тканинах та активується ліполіз, то в клітинах різко зменшується потреба використання NADPH у біосинтезі жирних кислот, що призводить до зниження співвідношення вільних NADP/NADPH пар. Застосування NAм призводило до підвищення співвідношення вільних NAD/NADH та NADP/NADPH пар в корковому шарі нирок на 21 % та 37 % відповідно у порівнянні з відповідними показниками у діабетичних щурів.

Тобто NAм позитивно впливає на енергетичні процеси в клітинах нирок. Виявлені зміни досліджуваних показників індукованих гіперглікемією можуть бути також результатом інших патологічних незворотних процесів, зокрема неферментативної модифікація протеїнів: рибозилування, глікозилування, фруктозилування, тощо.

Відомо, що NAD є одним із основних метаболітів енергетичного обміну та є коензимом численних дегідрогеназ і бере участь в окисно-відновних процесах, є переносником електронів та протонів від субстрату до коензимів у дихальному ланцюзі [13]. Особливо важливу роль він відіграє у процесах тканинного дихання та окиснофосфорилування, що супроводжується утворенням АТФ. Крім того NAD є субстратом для трьох кла-

сів ензимів, що розщеплюють β NAD з утворенням β NAD⁺ ADP-рибози [14]. Виявлене зниження вмісту NAD може бути результатом активації полі-ADP-рибозо-полімерази, субстратом якої він є, при цьому ADP-рибоза утворює полімери, які приймають участь у реакціях репарації молекул ДНК за наявності їх розривів [15, 16]. Це може бути також свідченням пригнічення гліколізу, і, як наслідок, зниження утворення АТФ. Встановлене зниження співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар за умов ЦД, очевидно також є одним із патогенетичних механізмів цього ускладнення діабету. Не виключено, що в результаті підвищення відновленості NAD(P) пар відбувається посилене відновлення оксалоацетату в малат в мітохондріях, з виходом останнього в цитозоль з подальшим його використанням.

Зниження вмісту NAD, а також співвідношень вільних NAD(P)/NAD(P)H пар за умов діабету може посилювати розвиток цієї патології оскільки NAD здатен інгібувати генерацію АФО α -кетоглутаратдегідрогеназою та піруватдегідрогеназою [17], а виснаження пулу NAD, опосередковане полі-(ADP-рибозо)полімеразою-1 призводить до загибелі клітин [18, 19]. Причиною виявлених порушень у кірковому шарі нирок також може бути підвищення вмісту фруктозівніриках, що показано за діабетичної нефропатії у мишей [20]. Не дивлячись на те, на які метаболічні шляхи здійснюється терапевтичний вплив NAD, використана його доза може бути рекомендована в якості коригуючого засобу в адитивній терапії діабетичної нефропатії, а також патологічних станів, для яких характерним є порушення обміну вуглеводів, ліпідів, протеїнів та інтенсифікацією процесів вільнорадикального окислення ліпідів.

7. Висновки

1. За умов експериментального діабету виявлено зниження вмісту NAD у кірковому шарі нирок щурів.

2. Спостерігалось зниження співвідношення вільних NAD/NADH пар на 26,0 та 36,6 % відповідно.

3. Співвідношення вільних NAD(P)/NAD(P)H пар також знижувалося на 25,0 %.

4. Введення нікотинаміду протягом двох тижнів частково відновлювало ці показники.

Таким чином, не виключено, що зниження вмісту NAD, а також зсув співвідношення NAD(P)/NAD(P)H в сторону відновленості за діабету можуть бути відповідальними за метаболічні порушення, які призводять до розвитку діабетичної нефропатії.

Література

1. Yang, H. Oxidative stress and diabetes mellitus [Text] / H. Yang, X. Jin, C. W. Kei Lam, S.-K. Yan // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 49, Issue 11. – P. 1773–1782. doi: 10.1515/cclm.2011.250

2. Fiorentino, T. V. Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases [Text] / T. V. Fiorentino, A. Prioretta, P. Zuo, F. Folli // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19, Issue 32. – P. 5695–5703. doi: 10.2174/1381612811319320005

3. Popov, D. Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modifica-

tion, ultrastructural alteration, and potential clinical outcomes [Text] / D. Popov // *International Journal of Diabetes Mellitus*. – 2010. – Vol. 2, Issue 3. – P. 189–195. doi: 10.1016/j.ijdm.2010.09.002

4. Dunne, L. J. Posttranslational Modifications of Protein-sin Type 1 Diabetes: The Next Step in Finding the Cure? [Text] / L. J. Dunne, L. Overbergh, A. W. Purcell, C. Mathieu // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, Issue 8. – P. 1907–1914. doi: 10.2337/db11-1675

5. Станев, О. І. Вплив різних штамів спіруліни на вміст лактату, малату та пірувату в органах щурів за цукрового діабету [Текст] / О. І. Станев, О. В. Запорожченко, Л. М. Карпов та ін. // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. – 2006. – Вип. 4, № 748. – С. 48–53.

6. Kuchmerovska, T. 1-Methylnicotinamide (MNA) in prevention of diabetes-associated brain disorders [Text] / T. Kuchmerovska, I. Shymanskyi, S. Chlopicki, A. Klimenko // *Neurochemistry International*. – 2010. – Vol. 56, Issue 2. – P. 221–228. doi: 10.1016/j.neuint.2009.10.004

7. Кучмеровська, Т. М. Окислювальний стрес у серці щурів за експериментального цукрового діабету: ефект нікотинаміду [Текст] / Т. М. Кучмеровська, Ю. Т. Пентек, Г. В. Донченко, Л. В. Яніцька, М. М. Гузик, К. О. Дякун // *Доповіді НАН*. – 2013. – № 8. – С. 176–181.

8. Гузик, М. М. Вплив інгібіторів полі (ADP-рибозо) полімерази на деякі показники окисдативного стресу у лейкоцитах крові щурів за експериментального цукрового діабету [Текст] / М. М. Гузик, К. О. Дякун, Л. В. Яніцька, Т. М. Кучмеровська // *УБЖ*. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 62–70.

9. Bjornstad, P. Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes [Text] / P. Bjornstad, D. Cherney, D. M. Maahs // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. – 2014. – Vol. 21, Issue 4. – P. 279–286. doi: 10.1097/med.0000000000000074

10. Ivanac-Jancovic, R. The novella about diabetic nephropathy [Text] / R. Ivanac-Jancovic, V. Lovcic, S. Magas, D. Sklebar, P. Kes // *Acta. Clin. Croat*. – 2015. – Vol. 54, Issue 1. – P. 83–91.

11. *Methods of Enzymatic Analysis* [Text] / H. U. Bergmeyer (Ed.). – New York: Academic Press Inc. 1963. – 1064 p.

12. Drel, V. R. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice [Text] / V. R. Drel, P. Pacher, R. Stavniichuk, W. Xu, J. Zhang, T. M. Kuchmerovska et. al. // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 28, Issue 4. – P. 629–635. doi: 10.3892/ijmm.2011.709

13. Микуляк, Т. Порушення енергетичних процесів за цукрового діабету та його ускладнень [Текст] / Т. Микуляк, Т. Кучмеровська // *Ukrainian Food Journal*. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 52–56.

14. Belenky, P. NAD⁺ metabolism in health and disease [Text] / P. Belenky, K. L. Bogan, C. Brenner // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2007. – Vol. 32, Issue 1. – P. 12–19. doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.006

15. Kuchmerovska, T. Poly(ADP-ribosylation) enhancement in brain cell nuclei is associated with diabetic neuropathy [Text] / T. Kuchmerovska, I. Shymanskyi, G. Donchenko, M. Kuchmerovskyy, L. Pakirbaeva, A. Klimenko // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2004. – Vol. 18, Issue 4. – P. 198–204. doi: 10.1016/s1056-8727(03)00039-4

16. Schreiber, V. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule [Text] / V. Schreiber, F. Dantzer, J.-C. Ame, G. de Murcia // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2006. – Vol. 7, Issue 7. – P. 517–528. doi: 10.1038/nrm1963

17. Starkov, A. A. Mitochondrial α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex Generates Reactive Oxygen Species [Text] / A. A. Starkov, G. Fiskum, C. Chinopoulos et. al // Journal of Neuroscience. – 2004. – Vol. 24, Issue 36. – P. 7779–7788. doi: 10.1523/jneurosci.1899-04.2004

18. Alano, C. C. Poly(ADP-ribose) Polymerase-1-mediated Cell Death in Astrocytes Requires NAD⁺ Depletion and Mitochondrial Permeability Transition [Text] / C. C. Alano, W. Ying, R. A. Swanson // Journal of Biological Chemistry. – 2004. – Vol. 279, Issue 18. – P. 18895–18902. doi: 10.1074/jbc.m313329200

19. Xia, W. Roles of NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in Cell Death [Text] / W. Xia, Z. Wang, Q. Wang, J. Han, C. Zhao, Y. Hong et. al // Current Pharmaceutical Design. – 2009. – Vol. 15, Issue 1. – P. 12–19. doi: 10.2174/138161209787185832

20. Lanasa, M. A. Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy [Text] / M. A. Lanasa, T. Ishimoto, C. Cicerchi, Y. Tamura, C. A. Roncal-Jimenez, W. Chen et. al // Journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 25, Issue 11. – P. 2526–2538. doi: 10.1681/asn.2013080901

References

1. Yang, H., Jin, X., Kei Lam, C. W., Yan, S.-K. (2011). Oxidative stress and diabetes mellitus. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 49 (11), 1773–1782. doi: 10.1515/cclm.2011.250

2. Fiorentino, T., Prioletta, A., Zuo, P., Folli, F. (2013). Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. Current Pharmaceutical Design, 19 (32), 5695–5703. doi: 10.2174/1381612811319320005

3. Popov, D. (2010). Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration, and potential clinical outcomes. International Journal of Diabetes Mellitus, 2 (3), 189–195. doi: 10.1016/j.ijdm.2010.09.002

4. Dunne, J. L., Overbergh, L., Purcell, A. W., Mathieu, C. (2012). Posttranslational Modifications of Proteins in Type 1 Diabetes: The Next Step in Finding the Cure? Diabetes, 61 (8), 1907–1914. doi: 10.2337/db11-1675

5. Stanev, O. I., Zaporozhchenko, O. V., Karpov, L. M. et. al (2006). Vplyv riznih shtamiv spirulini na vmist laktatu, malatu ta piruvatu v organah shhuriv za cukrovogo diabetu. Visnik Harkivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni V. N. Karazina, 4 (748), 48–53.

6. Kuchmerovska, T., Shymanskyi, I., Chlopicki, S., Klimenko, A. (2010). 1-Methylnicotinamide (MNA) in prevention of diabetes-associated brain disorders. Neurochemistry International, 56 (2), 221–228. doi: 10.1016/j.neuint.2009.10.004

7. Kuchmerovska, T. M., Pentek, Ju. T., Donchenko, G. V., Janic'ka, L. V., Guzik, M. M., Djakun, K. O. (2013). Okisljuval'nij stres u serci shhuriv za eksperimental'nogo cukrovogo diabetu: efekt nikotinamidu. Dopovidi NAN, 8, 176–181.

8. Guzik, M. M., Djakun, K. O., Janic'ka, L. V., Kuchmerovska, T. M. (2013). Vplyv inhibitoriv poli (ADP-ribozo) polimerazi na dejaki pokazniki oksidativnogo stresu u lejkocitah krovi shhuriv za eksperimental'nogo cukrovogo diabetu. UBZh, 85 (1), 62–70.

9. Bjornstad, P., Cherney, D., Maahs, D. M. (2014). Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 21 (4), 279–286. doi: 10.1097/med.0000000000000074

10. Ivanac-Jancovic R., Lovcic V., Magas S., Sklebar D., Kes P. (2015). The novella about diabetic nephropathy. Acta. Clin. Croat., 54 (1), 83–91.

11. Bergmeyer, H. U. (Ed.) (1963). Methods of Enzymatic Analysis. New York: Academic Press Inc., 1064.

12. Drel, V. R., Pacher, P., Stavniichuk, R., Xu, W., Zhang, J., Kuchmerovska, T. M. et. al. (2011). Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice. International Journal of Molecular Medicine, 28 (4), 629–635. doi: 10.3892/ijmm.2011.709

13. Mykuliak, T., Kuchmerovska, T. (2013). Defects of energetic processes under diabetes and its complications. Ukrainian Food Journal, 2 (3), 52–56.

14. Belenky, P., Bogan, K. L., Brenner, C. (2007). NAD⁺ metabolism in health and disease. Trends in Biochemical Sciences, 32 (1), 12–19. doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.006

15. Kuchmerovska, T., Shymanskyi, I., Donchenko, G., Kuchmerovskyy, M., Pakirbaeva, L., Klimenko, A. (2004). Poly(ADP-ribosyl) ation enhancement in brain cell nuclei is associated with diabetic neuropathy. Journal of Diabetes and Its Complications, 18 (4), 198–204. doi: 10.1016/s1056-8727(03)00039-4

16. Schreiber, V., Dantzer, F., Ame, J.-C., de Murcia, G. (2006). Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. Nat Rev Mol Cell Biol, 7 (7), 517–528. doi: 10.1038/nrm1963

17. Starkov, A. A., Fiskum, G., Chinopoulos, C. et. al (2004). Mitochondrial α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex Generates Reactive Oxygen Species. Journal of Neuroscience, 24 (36), 7779–7788. doi: 10.1523/jneurosci.1899-04.2004

18. Alano, C. C., Ying, W., Swanson, R. A. (2004). Poly(ADP-ribose) Polymerase-1-mediated Cell Death in Astrocytes Requires NAD⁺ Depletion and Mitochondrial Permeability Transition. Journal of Biological Chemistry, 279 (18), 18895–18902. doi: 10.1074/jbc.m313329200

19. Xia, W., Wang, Z., Wang, Q., Han, J., Zhao, C., Hong, Y. et. al (2009). Roles of NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in Cell Death. Current Pharmaceutical Design, 15 (1), 12–19. doi: 10.2174/138161209787185832

20. Lanasa, M. A., Ishimoto, T., Cicerchi, C., Tamura, Y., Roncal-Jimenez, C. A., Chen, W. et. al. (2014). Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 25 (11), 2526–2538. doi: 10.1681/asn.2013080901

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Кучмеровська Т. М.
Дата надходження рукопису 18.09.2015*

Яницька Леся Василівна, кандидат біологічних наук, кафедра біоорганічної та біологічної хімії, Національний медичний університет України, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 01061
E-mail: yanitskayalessya@gmail.com