

раціональна фармакоТерапія

научно-практический журнал для врачей

α -Липоевая кислота улучшает субклиническую дисфункцию левого желудочка у бессимптомных пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) — это мультифакториальная ассоциированная с диабетом структурно-функциональная патология миокарда, которая не связана с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией или пороком сердечного клапана. Существует несколько патофизиологических механизмов, с помощью которых объясняют структурные и функциональные изменения при ДКМ.

Чрезвычайно важную роль в развитии ДКМ играет окислительный стресс. Существует ряд эффектов, пагубно влияющих на сердечно-сосудистую систему: прямое повреждение клеточных белков и ДНК, активация апоптоза, активация транскрипции ядерного фактора κB (NF- κB), который стимулирует продукцию воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухолей α (TNF- α) и интерлейкин 1β (IL- 1β). Эти воспалительные медиаторы модулируют функцию сердца, стимулируют апоптоз и способствуют развитию ДКМ.

Повышенная интенсивность смерти клеток миокарда также играет важную роль в развитии ДКМ. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) и СД 2 типа наблюдались и апоптоз, и некроз в миокардиоцитах. При диабетическом сердце главными причинами индукции апоптоза клеток миокарда являются гипергликемия, окислительный стресс и воспаления.

Первичные структурные изменения, наблюдаемые при ДКМ — это фиброз сердца и накопление белков внеклеточного матрикса, особенно коллагена. Аккумуляция коллагена в диабетическом миокарде

может происходить вследствие чрезмерной продукции фибробластами или сниженной деградации матриксными металлопротеиназами (ММП). Гипергликемия и окислительный стресс приводят к нарушению генной экспрессии, что неблагоприятно влияет на сигнальные пути. В частности это касается активации NF- κB , который повышает экспрессию нескольких генов, связанных с фиброзом, например трансформирующего фактора роста β (TGF- β), при диабетическом сердце.

Доказано, что α -липоевая кислота (АЛК) является мощным антиоксидантом: она способна ослаблять действие активных форм кислорода, уменьшать окислительный стресс, способствует рециркуляции других антиоксидантов, включая витамин С, Е и глутатион, и защищает белки и липиды от окисления. АЛК считается безопасным и эффективным лечением при симптоматической диабетической полинейропатии.

Целью исследования, проведенного S.K. Hegazy et al., было изучение потенциального кардиопротективного эффекта α -липоевой кислоты у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Пациенты и методы

Популяция исследования

В исследование включено 30 детей и подростков с СД 1 типа, проходивших лечение в амбулаторной клинике по лечению диабета (эндокринологический блок, педиатрическое отделение, больница при Университете Танты), и 15 здоровых лиц (группа

контроля). Группы не отличались по возрасту и соотношению полов. Критериями включения были:

- возраст 10 лет и старше,
- длительность диабета один год и более,
- отсутствие проявлений заболеваний сердца.

Критериями исключения были клинические признаки сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, системной гипертензии, ревматической лихорадки, кардиомиопатии и прием какого-либо препарата (кроме инсулина), влияющего на сердечную деятельность (препараты наперстянки, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или β -адреноблокаторы). Исследование было одобрено Комитетом по вопросам этики при проведении исследований (медицинский факультет Университета Танта). Родители всех участников исследования дали письменное информированное согласие. Пациентов рандомизировали в группу А, которая получала только инсулин ($n = 15$), или в группу Б, которая помимо инсулина получала 300 мг α -липоевой кислоты два раза в день ($n = 15$) на протяжении четырех месяцев.

Для определения биохимических маркеров у пациентов брали кровь натощак (не менее через 8 часов после приема пищи). Образцы крови брали в начале исследования (до начала лечения) и после завершения 4-месячной терапии.

Биохимический анализ

Концентрацию глюкозы в крови натощак и общего холестерина в сыворотке измеряли с помощью доступных на рынке наборов для анализа (соответственно «Spinreact, Ctra», Санта-Колома, Испания, и «ELITECH diagnostics», «Seppim SA», Франция). Уровень гемоглобина определяли методом ионообменной хроматографии с помощью готовых наборов для анализа («Biosystems reagents, Ctra», Санта-Колома, Испания).

Концентрация глутатиона, малональдегида и оксида азота

Содержание глутатиона в цельной крови определяли методом, описанным S. Chavan et al. (2005). Метод базируется на том, что при реакции восстановленного глутатиона с реактивом Элмана (5,5-дитио-бис-(2-нитробензойная) кислота) образуется желтый продукт, который имеет максимум поглощения при 412 нм.

Для анализа концентрации малональдегида в плазме применяли метод H. Draper и M. Hadly (1990). Суть метода состоит в следующем: при реакции тиобарбитуровой кислоты с малональдегидом в кислой среде при высокой температуре образуется вещество розового цвета. Его экстрагируют с помощью n -бутанола и определяют с помощью спектрофотометрии при 535 нм.

Для оценки содержания оксида азота в плазме измеряли общую концентрацию метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) по методу K.M. Miranda et al. (2001). В основе метода лежит восстановление нитратов в нитриты с помощью ванадия (III), при последующем добавлении реактива Грисса образуется окрашенный продукт, который определяют при 540 нм.

Измерение концентрации TNF- α , Fas-L, ММП-2 и тропонина I

Концентрацию фактора некроза опухолей α (TNF- α), Fas-L, ММП-2 и тропонина I определяли с помощью доступных на рынке наборов для проведения иммуноферментного анализа (соответственно «Orgenium Laboratories», Вантаа, Финляндия; «RayBiotech Inc.», Норкросс, США; «SunRed Biotech», Шанхай, «PRC and Monobind Inc.», Лейк Форест, США).

Полуколичественное определение мРНК TGF- β в мононуклеарных клетках периферической крови методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)

Мононуклеарные клетки периферической крови изолировали с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-пака. Общую РНК выделяли с помощью набора для очистки РНК («Thermo Fisher Scientific Inc.», Калифорния, США) согласно инструкции производителя. Для проведения одношаговой ОТ-ПЦР использовали соответствующий тестовый набор («Thermo Fisher Scientific Inc.»). Одновременно с каждым циклом амплифицировали ген «домашнего хозяйства» β -актина. Последовательность праймеров указана в таблице 1. Цикл состоял в следующем: начальный синтез кДНК при 50 °C 15 мин, денатурация при 95 °C 2 мин, амплификация в 40 циклов, состоящая из денатурации при 95 °C в течение 20 с, отжига 55 °C 30 с и элонгации при 72 °C 1 мин, с последующей завершающей элонгацией в течение 10 мин при 72 °C. Полученные амплифицированные продукты визуализировали в 2% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия, и оценивали с помощью системы «BioDocAnalyze (BDA) Software»

Эхокардиография

Эхокардиографические изображения были получены с помощью эхокардиографа «Vivid 7 ultrasound machine» («GE Medical System», Хортен, Норвегия, мультислотным датчиком 3,5-мГц). Все измерения на кардиографе производил один и тот же специалист. Во избежание влияния субъективных факторов на результаты исследования он был «ослеплен», то есть не имел информации, к какой группе принадлежит обследуемый. Была проведена стандартная двумерная эхокардиография, которая включала определение таких параметров: диаметр аорты, диаметр левого

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности для ОТ-ПЦР

Праймер	Последовательность	Размер, количество пар оснований
β -Актин	Прямая: 5' GTG GGG CGC CCC AGG CAC CA 3' Обратная: 5' GTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC 3'	497
TGF- β	Прямая: 5' ATC AGA GCT CCG AGA AGC GGT ACC 3' Обратная: 5' GTC CAC TTG CAG TGT GTT ATC CCT G 3'	280

предсердия (ДЛП), конечно-диастолический диаметр левого предсердия (кДЛП) и фракция выброса (ФВ). При использовании пульсовой тканевой доплерографии использовали контрольный объем 5,5 мм, а частота кадров составляла более 150 в секунду. Были записаны показания 3 последовательных циклов. С помощью пульсовой тканевой доплерографии определяли следующие параметры: скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'), пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана при сокращении предсердий (a'), соотношение e'/a' , пиковая систолическая скорость фиброзного кольца митрального клапана (s). Двумерные эхокардиографические изображения для оценки продольной деформации были получены с использованием 3 стандартных апикальных позиций — апикальной позиции длинной оси, апикальной четырехкамерной позиции и апикальной двухкамерной позиции. Полученные данные представляют среднее трех сердечных циклов, с частотой кадров 65 в секунду. Функции используемого кардиографа позволяли провести оценку продольной деформации, измерить среднюю глобальную пиковую систолическую деформацию левого желудочка (ГПСД ЛЖ) и пиковую систолическую деформацию (ПСД) в 3 стандартных апикальных позициях.

Статистический анализ

Данные были проанализированы с использованием программы «SPSS software version 17». Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Различия между группами до лечения анализировали с помощью критерия Краскела — Уоллиса с последующим применением критерия Уилкоксона — Манна — Уитни. Для выявления отличий в пределах группы до и после лечения использовали знаковый ранговый критерий Уилкоксона. Для определения различий между группами А и Б после лечения применяли критерий Уилкоксона — Манна — Уитни. Корреляцию между биохимическими и эхокардиографическими показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные участников исследования приведены в **таблице 2**. Контрольная группа и группы

пациентов с СД 1 достоверно не отличались по таким параметрам, как возраст, вес, рост, индекс массы тела.

Лабораторные показатели

Результаты биохимического, спектрофотометрического и иммуноферментного анализа у пациентов и лиц группы контроля до и после лечения показаны в **таблице 3**.

Концентрация общего холестерина у пациентов с СД обеих групп лечения была нормальной и не отличалась от таковой у здоровых лиц. Уровень общего холестерина не изменялся ни после терапии только инсулином, ни после лечения, включавшего также АЛК. До начала терапии показатели глюкозы натощак и HbA1c были достоверно выше в группах А и Б по сравнению с группой контроля. После 4-месячного периода лечения эти показатели достоверно не изменились ни в одной из групп терапии; между этими группами также не наблюдалось отличий.

В начале исследования в обеих группах А и Б содержание глутатиона было достоверно ниже, а малональдегида и оксида азота — достоверно выше по сравнению с контролем. Эти показатели достоверно не изменялись в группе А, то есть после лечения только инсулином в течение 4 мес. В то же время в **группе Б после лечения инсулином и АЛК наблюдалось достоверное повышение уровня глутатиона на 33% и снижение уровня малональдегида и оксида азота соответственно на 20 и 25%**. Более того, при сравнении показателей после терапии в группе Б по сравнению с группой А концентрация глутатиона была достоверно выше, а содержание малональдегида и оксида азота — достоверно ниже.

Что касается исходных показателей концентрации TNF- α , Fas-L, ММП-2 и тропонина I, то в обеих группах лечения они были выше, чем в группе контроля. В группе А эти показатели после лечения не изменились. В группе Б после терапии наблюдалось достоверное снижение уровня TNF- α и Fas-L на 21%, ММП-2 — на 20% и тропонина I — на 22%. После 4-месячного курса лечения указанные показатели были достоверно ниже в группе Б по сравнению с группой А.

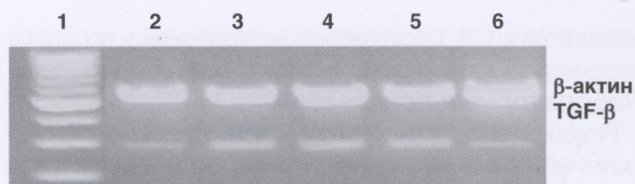
Экспрессия TGF- β в мононуклеарных клетках периферической крови

Фотография результатов электрофореза показана на **рисунке 1**. В начале исследования экспрессия гена TGF- β была достоверно повышена в группах

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов и лиц группы контроля

Параметр	Группа контроля	Пациенты	
		Группа А (n = 15)	Группа Б (n = 15)
Возраст, годы	11,5 $\pm$ 1,4	11,1 $\pm$ 2,3	11,9 $\pm$ 1,4
Пол, мужской/женский	7/8	7/8	7/8
Вес, кг	39,3 $\pm$ 6,8	35,0 $\pm$ 8,6	41,4 $\pm$ 7,6
Рост, см	138,0 $\pm$ 12,5	131,4 $\pm$ 16,0	143,0 $\pm$ 13,9
ИМТ, кг/м ²	20,6 $\pm$ 1,8	20,0 $\pm$ 1,3	20,2 $\pm$ 1,3
Длительность диабета, годы	—	4,3 $\pm$ 2,1	4,4 $\pm$ 3,0

Примечания: данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение или количество. Группа А — пациенты с диабетом, получающие только инсулин. Группа Б — пациенты с диабетом, получающие инсулин и α -липоевую кислоту в дозе 300 мг дважды в день. ИМТ — индекс массы тела.



1 – маркер ДНК, 2 – контроль, 3 и 4 – группа А до и после лечения, 5 и 6 – группа Б до и после лечения.

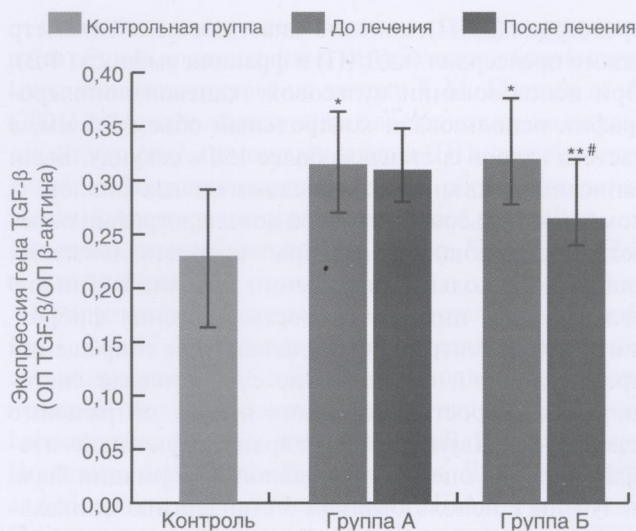
Рисунок 1. Агарозный гель, окрашенный бромидом этидия, после электрофореза мРНК TGF-β

пациентов с диабетом по сравнению с группой контроля. После лечения достоверное снижение этого маркера наблюдалось в группе Б; отличия между двумя группами терапии также были достоверны (рис. 2).

Эхокардиография

Результаты эхокардиографии приведены в **таблице 4**. В начале исследования между группой контроля и группами терапии не было отмечено различий по таким показателям: диаметр аорты, ДЛП, кДЛП, ФВ, пиковая систолическая скорость фиброзного кольца митрального клапана (s), скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'), пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана при сокращении предсердий (a'). Указанные параметры достоверно не изменялись после лечения ни в одной из групп. Однако исходный показатель соотношения e'/a' был достоверно ниже как в группе А, так и в группе Б. После терапии не отмечено изменений этого параметра в группе А, а в группе Б наблюдалось его достоверное повышение на 13%. После лечения соотношение e'/a' было выше в группе Б, чем в группе А.

Двумерная эхокардиография для оценки продольной деформации с использованием 3 стандартных апикальных позиций показала, что до начала лечения в группах А и Б наблюдалась достоверно меньшая пиковая систолическая деформация в апикальной



Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Группа А – пациенты с диабетом, получающие только инсулин. Группа Б – пациенты с диабетом, получающие инсулин и α-липоевую кислоту в дозе 300 мг дважды в день.

* Достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

** Достоверные различия данных после лечения в сравнении с данными до лечения ($p < 0,05$).

Достоверные различия с группой А после лечения ($p < 0,05$). ОП – оптическая плотность.

Рисунок 2. Оптическая плотность образцов по отношению к гену «домашнего хозяйства» β-актину

четырехкамерной позиции (А4К) и апикальной двухкамерной позиции (А2К) и достоверно меньшая глобальная пиковая систолическая деформация ЛЖ по сравнению с группой контроля. После лечения в группе А не отмечено достоверных изменений этих параметров. В отличие от этого, в **группе Б выявлено достоверное увеличение ПСД А4К на 39%, ПСД А2К на 36% и ГПСД ЛЖ на 37%**. Показатели ПСД А4К и ГПСД ЛЖ были достоверно выше в группе Б, чем в группе А, после проведенного лечения.

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов с диабетом и лиц группы контроля до и после лечения

Параметр	Группа контроля	Группа А (n = 15)		Группа Б (n = 15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза крови натощак, мг/дл	83,0 ± 6,5	168,0 ± 26,4*	162,0 ± 25,6	166,0 ± 30,0*	161,0 ± 32,2
Холестерол, мг/дл	144,0 ± 7,8	149,0 ± 12,8	148,0 ± 10,8	147,0 ± 13,8	146,0 ± 12,3
HbA1c, %	5,4 ± 0,4	9,2 ± 1,7*	9,3 ± 1,6	10,2 ± 1,6*	10,1 ± 1,5
Глутатион, мг/дл	42,8 ± 7,3	26,3 ± 5,4*	24,9 ± 7,5	24,1 ± 6,2*а	32,1 ± 7,0**,#
Малональдегид, ммоль/мл	2,2 ± 0,9	4,1 ± 1,1*	4,0 ± 0,9	4,0 ± 1,0*	3,2 ± 0,8**,#
Оксид азота, мкмоль/л	34,0 ± 5,5	45,6 ± 5,7*	45,8 ± 5,7	46,8 ± 5,4*	35,1 ± 6,0**,#
TNF-α, пг/мл	5,4 ± 1,7	9,0 ± 0,9*	9,1 ± 1,0	9,1 ± 0,9*	7,2 ± 0,7**,#
Fas-L, пг/мл	85,0 ± 6,5	124,0 ± 16,0*	125,0 ± 15,7	126,0 ± 12,4*	99,0 ± 13,7**,#
ММП-2, нг/мл	435,0 ± 171,0	681,0 ± 176,0*	670,0 ± 157,0	667,0 ± 185,0*	536,0 ± 157,0**,#
Тропонин I, нг/мл	< 0,01	0,031 ± 0,005*	0,032 ± 0,005	0,032 ± 0,003*	0,025 ± 0,003**,#

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Группа А – пациенты с диабетом, получающие только инсулин. Группа Б – пациенты с диабетом, получающие инсулин и α-липоевую кислоту в дозе 300 мг дважды в день.

* Достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

** Достоверные различия данных после лечения в сравнении с данными до лечения ($p < 0,05$).

Достоверные различия с группой А после лечения ($p < 0,05$).

TNF-α – фактор некроза опухолей α, Fas-L – лиганд молекулы Fas, ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2.

Таблица 4. Данные эхокардиографии пациентов с диабетом и лиц группы контроля до и после лечения

Параметр	Группа контроля	Группа А (n = 15)		Группа Б (n = 15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Диаметр аорты, см	2,13 ± 0,30	2,23 ± 0,22	2,24 ± 0,24	2,17 ± 0,24	2,16 ± 0,23
ДЛП, см	2,83 ± 0,34	2,81 ± 0,25	2,82 ± 0,26	2,89 ± 0,35	2,90 ± 0,32
кдДЛП, см	4,49 ± 0,27	4,57 ± 0,18	4,59 ± 0,16	4,36 ± 0,38	4,33 ± 0,34
ФВ, %	69,20 ± 5,50	68,70 ± 6,70	69,00 ± 6,80	68,80 ± 6,20	69,40 ± 6,10
Митральная s, м/с	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Митральная e', м/с	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02
Митральная a', м/с	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02
Митральная e'/a', м/с	1,88 ± 0,49	1,47 ± 0,35*	1,41 ± 0,34	1,49 ± 0,28*	1,69 ± 0,35**.#
ПСД АДО, %	-19,90 ± 3,15	-17,51 ± 5,50	-16,79 ± 4,90	-16,93 ± 3,30	-19,13 ± 5,83
ПСД А4К, %	-20,20 ± 3,42	-17,34 ± 4,60*	-17,02 ± 3,76	-15,26 ± 3,06*	-21,26 ± 3,80**.#
ПСД А2К, %	-19,90 ± 2,12	-15,31 ± 4,75*	-14,03 ± 3,02	-13,62 ± 2,66*	-18,52 ± 3,84**
ГПСД ЛЖ, %	-21,60 ± 1,64	-16,69 ± 4,63*	-14,90 ± 3,96	-15,27 ± 3,51*	-20,89 ± 3,53**.#

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Группа А – пациенты с диабетом, получающие только инсулин. Группа Б – пациенты с диабетом, получающие инсулин и α -липоевую кислоту в дозе 300 мг дважды в день.

* Достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

** Достоверные различия данных после лечения в сравнении с данными до лечения ($p < 0,05$).

Достоверные различия с группой А после лечения ($p < 0,05$).

ДЛП – диаметр левого предсердия, кдДЛП – конечно-диастолический диаметр левого предсердия, ФВ – фракция выброса, митральная s – пиковая систолическая скорость фиброзного кольца митрального клапана, митральная e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, митральная a' – пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана при сокращении предсердий, ПСД АДО – пиковая систолическая деформация в апикальной позиции длинной оси, ПСД А4К – пиковая систолическая деформация в апикальной четырехкамерной позиции, ПСД А2К – пиковая систолическая деформация в апикальной двухкамерной позиции, ГПСД ЛЖ – глобальная пиковая систолическая деформация левого желудочка.

При использовании коэффициента Спирмана были выявлены такие достоверные отрицательные и положительные корреляции между лабораторными и эхокардиографическими показателями у пациентов с СД: ГПСД ЛЖ и глутатион ($r = -0,652$); ГПСД и малональдегид ($r = 0,49$), оксид азота ($r = 0,485$), TNF- α ($r = 0,373$) и Fas-L ($r = 0,585$). Отмечено также достоверную положительную корреляцию e'/a' с глутатионом ($r = 0,588$) и достоверную отрицательную – с малональдегидом ($r = -0,481$), оксидом азота ($r = -0,453$), TNF- α ($r = -0,403$) и Fas-L ($r = -0,378$). Однако относительно ММП-2 не выявлено корреляции ни с ГПСД, ни с e'/a' (соответственно $r = -0,063$ и $-0,164$).

Что касается тропонина I, то выявлено достоверную негативную корреляцию с глутатионом ($r = -0,418$) и достоверную положительную корреляцию с малональдегидом ($r = 0,397$), оксидом азота ($r = 0,504$) и Fas-L ($r = 0,397$). Но не отмечено достоверной корреляции с TNF- α , ММП-2 (соответственно $r = -0,067$ и $0,187$), соотношением e'/a' и ГПСД ЛЖ (соответственно $r = -0,09$ и $0,175$).

Обсуждение

Во время латентного субклинического периода ДКМ происходят клеточные структурные нарушения, которые приводят к диастолической дисфункции и прогрессируют в дегенеративные изменения, в результате чего происходит необратимое ремоделирование миокарда. Современные эхокардиографические методы (тканевая доплерография, двумерная эхокардиография для оценки продольной деформации) позволяют оценить диастолическую и систо-

лическую дисфункцию сердца, способствуя таким образом выявлению ДКМ на ранних стадиях.

Результаты тканевой доплерографии показали, что пациенты с СД I имели диастолическую дисфункцию, которая проявляется достоверно сниженным показателем e'/a'. По данным двумерной эхокардиографии для оценки продольной деформации у наблюдаемых пациентов отмечалась систолическая дисфункция, которая проявлялась достоверно более низкой ГПСД ЛЖ по сравнению с лицами группы контроля. Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых было продемонстрировано, что тканевая доплерография и двумерная эхокардиография для оценки продольной деформации имеют большой потенциал для выявления субклинической диастолической и систолической дисфункции у бессимптомных пациентов с диабетом (P. Di Bonito et al., 2005; H. Nakai et al., 2009; C.T. Arnold et al., 2009).

В то же время традиционная эхокардиография не позволяла выявить систолическую или диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с СД I, поскольку на ранних стадиях КМП не происходит изменений структуры и архитектуры миокарда; поэтому внутренний диаметр полостей сердца был в пределах нормы. Тем не менее, поражения, которые на ранних стадиях ДКМ происходят на уровне кардиомиоцитов, проявляются функционально и могут быть выявлены только с помощью эхокардиографических методов.

Глутатион является наиболее распространенным внутриклеточным антиоксидантом во всех клетках, а малональдегид – это продукт перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. Соотношение

этих показателей отображает выраженности окислительного стресса. У пациентов с СД 1 наблюдалась низкая концентрация глутатиона и высокая — мало-нальдегида. Это свидетельствует о повышении выраженности окислительного стресса у пациентов с диабетом, что было также подтверждено и другими исследователями (L.G. Vallea et al., 2005; M. Firoozrai, 2007). Достоверная корреляция сывороточного уровня глутатиона, малоальдегида и оксида азота с соотношением e'/a' и глобальной пиковой систолической деформацией ЛЖ является зеркалом, отображающим ключевую роль окислительного стресса в патогенезе ДКМ.

Лечение АЛК приводило к повышению содержания глутатиона и снижению малоальдегида, что можно объяснить способностью АЛК восстанавливать глутатион. Кроме того, АЛК способна повышать выработку глутатиона, увеличивая клеточный захват цистеина — аминокислоты, которая необходима для его синтеза. Снижение уровня малоальдегида можно объяснить антиоксидантными свойствами АЛК, ее способностью восстанавливать глутатион и повышать его содержание. Эти результаты согласуются с данными V. Borcea et al. (1999), которые продемонстрировали, что **АЛК достоверно улучшает антиоксидантную защиту и уменьшает окислительный стресс у пациентов с диабетом, даже при плохом гликемическом контроле.**

Оксид азота является важным регулятором сердечной функции. В миокарде он синтезируется тремя формами синтазы оксида азота (NOS). Нейрональная NOS (nNOS) и эндотелиальная NOS (eNOS) продуцируют оксид азота для модуляции функции сердца. Индуцибельная NOS (iNOS), которая синтезирует оксид азота в больших количествах, экспрессируется только во время воспалительного ответа при многих патофизиологических состояниях миокарда (ишемическо-реперфузионное повреждение, септицемия, сердечная недостаточность и др.), опосредуя снижение сократительной способности кардиомиоцитов, стимулируя апоптоз и способствуя образованию пероксинитрита, сильного оксиданта.

Гипергликемия и окислительный стресс приводят к повышению экспрессии iNOS путем активации NF- κ B и протеинкиназы C. Повышенная экспрессия iNOS может объяснить увеличение в плазме концентрации оксида азота у пациентов с диабетом, что также наблюдалось и в других исследованиях (F. Astaneie et al., 2005; D. Seckin et al., 2006). АЛК уменьшает содержание оксида азота, возможно, благодаря своей способности снижать опосредованную окислительным стрессом активацию NF- κ B и последующую экспрессию iNOS у пациентов с СД.

Гипергликемия, окислительный стресс и активация ренин-ангиотензиновой системы индуцируют воспалительный ответ, который способствует развитию ДКМ. Кардиальное воспаление при ДКМ, как и при сердечной недостаточности, сопровождается повышением уровня цитокинов (TNF- α , IL1- β , IL-6 и TGF- β) в ткани сердца.

TNF- β — это один из главных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез ДКМ. Стимулируя гипертрофию миоцитов, миокарди-

альный фиброз и апоптоз, TNF- β может вносить свой вклад в развитие сердечной недостаточности. Высокая концентрация, наблюдаемая у СД 1, согласуется с данными других исследований (M.T. Schram et al., 2003; Y. Dogan et al., 2006). Достоверная корреляция уровня TNF- β с соотношением e'/a' и глобальной пиковой систолической деформацией ЛЖ может отображать роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ДКМ.

TGF- β является профибротическим цитокином, стимулирующим выработку белков внеклеточного матрикса в разных органах. В сердце TGF- β индуцирует дифференциацию фибробластов в более активные миофибробласты, которые могут вырабатывать вдвое больше коллагена, чем их предшественники. Повышенная экспрессия TGF- β у пациентов с диабетом согласуется с данными экспериментальных исследований, в которых было показано повышение экспрессии мРНК TGF- β в клетках сердца у животных с диабетом.

Показано, что в клетках сердца при диабете гипергликемия и окислительный стресс способствуют активации NF- κ B — фактора, который регулирует экспрессию большого количества генов, в том числе генов провоспалительных цитокинов (TNF- α and IL-1 β) и генов, ассоциированных с фиброзом (TGF- β). АЛК может захватывать внутриклеточные свободные радикалы и таким образом уменьшает выраженность процессов провоспалительной редокс-чувствительной сигнальной трансдукции, в том числе и активацию NF- κ B. Снижение концентрации TNF- α в сыворотке крови и экспрессии TGF- β в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов, которые получали АЛК, можно объяснить способностью этого средства подавлять активацию NF- κ B.

Окислительный стресс является ключевым медиатором в процессах клеточной смерти миокардиоцитов, спровоцированной диабетом. Окислительный стресс может активировать каспазу 3, активируемую цитохромом C, и запускать пути передачи сигнала от рецепторов смерти [37, 38]. В апоптозе кардиомиоцитов большую роль играет активация TNF и Fas/Fas-L [39], и это может объяснить высокую концентрацию Fas-L у пациентов с диабетом. Кроме того, показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью повышен уровень циркулирующего Fas-L, и это связано с повреждением миокарда [40]. Достоверная корреляция уровня Fas-L и TNF- α с соотношением e'/a' и глобальной пиковой систолической деформацией ЛЖ у пациентов с СД 1 может свидетельствовать о роли апоптоза в патогенезе ДКМ. Способность АЛК снижать содержание Fas-L у пациентов с СД 1 согласовывается с данными J. Wojunga et al. (2004), которые отметили, что в клетках сердца животных с диабетом АЛК снижает экспрессию гена Fas-L и предотвращает активацию сигнальных путей от рецепторов смерти.

Полученные данные касательно повышенной концентрации ММП-2 в сыворотке крови пациентов с СД 1 противоречат результатам экспериментальных исследований, в который выявлена сниженная экспрессия и активность ММП-2 в ткани сердца живот-

ных с диабетом [42, 43]. Имеется сообщение о том, что гипергликемия индуцирует повышение активности ММП-2 в клетках артерий человека через окислительный стресс и конечные продукты усиленного гликолизирования [44]. Поэтому повышение уровня ММП-2 может происходить вследствие усиленного синтеза в клетках сосудов или может отображать системную циркуляцию ММП-2, который вырабатывается в изобилии в других тканях, кроме миокарда. Это может также объяснить отсутствие достоверной корреляции концентрации ММП-2 с соотношением e'/a' , глобальной пиковой систолической деформацией ЛЖ и содержанием тропонина I у пациентов с СД 1. Уменьшение уровня ММП-2 под воздействием АЛК может происходить вследствие способности этого средства уменьшать выраженность окислительного стресса.

Окислительный стресс вовлечен и в процессы смерти кардиомиоцитов путем некроза. Он приводит к чрезмерному накоплению кальция в митохондриях, открытию митохондриальных проницаемых временных пор, набуханию митохондрий, истощению запасов АТФ, что является пусковыми факторами клеточной смерти путем некроза. Кроме того, некрозу кардиомиоцитов может способствовать перекисное окисление липидов. Увеличенная интенсивность некроза кардиомиоцитов может объяснить повышенный уровень тропонина I у пациентов с СД 1, что согласуется с данными J. Rubin et al. (2012), согласно которым пациенты с высокой концентрацией HbA1c имели высокий уровень тропонина I.

Лечение АЛК приводило к повышению соотношения e'/a' и глобальной пиковой систолической деформации ЛЖ, а также к снижению содержания тропонина I. Это означает, что АЛК снижает выраженность дисфункции ЛЖ и может уменьшать повреждение миокарда, вызванное диабетом, на ранних стадиях ДКМ. Кардиопротективный эффект АЛК является результатом ее антиоксидантных свойств и способности уменьшать выраженность воспаления, интенсивность апоптоза и фиброза. Это подтверждается тем, что АЛК достоверно увеличивала концентрацию глутатиона, при этом достоверно снижала концентрацию малональдегида, оксида азота, TNF- α , Fas-L и экспрессию гена TGF- β .

Таким образом, выявление диабетической кардиомиопатии на ранних стадиях имеет чрезвычайную важность, поскольку на этом этапе такой терапевтический подход, как применение α -липоевой кислоты, может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск развития сердечной недостаточности у лиц с сахарным диабетом.

Реферативный обзор подготовила Наталия Ткаченко по материалам: Hegazy S.K., Tolba O.A., Mostafa T.M., Eid M.A., El-Afify D.R. Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes. Rev Diabet Stud. 2013; 10 (1): 58-67