

Влияние α -липоевой кислоты на окислительный стресс у пациентов с острым коронарным синдромом

Во всем мире ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти. Каждый шестой мужчина и каждая седьмая женщина в Европе умирают от инфаркта миокарда (МЗ Украины, 2014). Поэтому поиск эффективных подходов к лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и профилактике этого заболевания – одна из первоочередных задач здравоохранения. Известно, что в патогенез острого коронарного синдрома непосредственно вовлечена дестабилизация атеросклеротической бляшки. Разрыв бляшки с тромбозом и вазоспазмом является одной из наиболее значимых причин ОКС (Fuster et al., 1992). В свою очередь, в дестабилизации атеросклеротической бляшки, как и в атерогенезе в целом, большую роль играет окислительный стресс (Rajagopalan et al., 1996; Azumi et al., 2002). Результаты исследований показали, что у пациентов с ОКС значительно повышен уровень окислительного стресса по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией (Azumi et al., 2002; Szuldrzyński et al., 2010). Окислительный стресс – это состояние, характеризующееся повышенным уровнем внутриклеточных реактивных форм кислорода (РФК), которые вырабатываются активированными тромбоцитами, гладкомышечными клетками сосудов и различными воспалительными клетками при ряде состояний, например тканевой гипоксии (Maritim et al., 2003). **Окислительный стресс возникает при нарушении баланса между образованием продуктов окисления и возможностью антиоксидантных систем организма нейтрализовать их.** РФК, вырабатываемые в повышенном количестве, принимают участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки (Rajagopalan et al., 1996; Channon, 2002). Продукция РФК может усиливать образование окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛПНП). В свою очередь, оЛПНП поглощаются макрофагами, которые после этого превращаются в активированные пенистые клетки. Образование этих клеток является одним из звеньев формирования атеросклеротической бляшки (Azumi et al., 2002). Кроме того, окисление арахидонатов при участии РФК приводит к образованию большого количества изопростанов, изомеров простагландинов. Изопростаны, биоактивные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, являются маркерами окислительного стресса. Один из наиболее ста-

бильных изопростанов, 8-изо-простагландин F₂ α (8-изо-PGF₂ α), стал «золотым стандартом» измерения окислительного стресса *in vivo* (Morrow, 2005).

Становится очевидным, что для формирования новых терапевтических подходов к лечению сердечно-сосудистой патологии требуется глубокое изучение и понимание влияния баланса оксидантных – антиоксидантных систем на макро- и микроциркуляторные нарушения (D.M. Arrick). По мнению многих исследователей, предотвращение окислительного стресса, является первичной профилактикой развития сосудистых заболеваний (M.A. Yorek, 2014).

Данные о влиянии окислительного стресса на начало, прогрессирование и последствия сосудистых событий направили внимание клиницистов на использование антиоксидантов, включение которых в схемы терапии больных с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями, а также сахарным диабетом патогенетически обосновано. Однако известно, что такие пациенты, как правило, принимают ряд препаратов, действие которых направлено и на основное заболевание, и на сопутствующую патологию. Ввиду этого с целью избежания полипрагмазии и дополнительных затрат на лечение целесообразно выбирать антиоксиданты, многостороннее клиническое влияние на организм которых доказано. Так, α -липоевая кислота (АЛК) влияет на обмен холестерина, участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, способствует утилизации глюкозы в скелетных мышцах независимо от действия инсулина.

α -Липоевая кислота – природное дитиоловое соединение, являющееся кофактором митохондриальной дегидрогеназы и обладающее прекрасными антиоксидантными свойствами. Интересно, что АЛК действует не только как прямой антиоксидант, но и проявляет свои свойства опосредованно: хелатируя металлы и влияя на экспрессию генов, отвечающих за антиоксидантную защиту.

Показано, что АЛК может уменьшать повреждение миокарда и сохранять сердечную функцию при ишемически-реперфузионном повреждении (ИРП) (Schonheit et al., 1995; Wang et al., 2011), и эти же механизмы вовлечены в угнетение α -липоевой кислотой ИРП-индуцированного окислительного стресса. Вместе с тем, на сегодняшний день большинство исследований, посвященных изучению действия АЛК, сфокусированы на ИРП, в то время как меха-

низмы и влияние АЛК на ишемию миокарда без реперфузии изучены далеко не в полной мере.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что АЛК увеличивает приблизительно на 60% активность митохондриальной альдегиддегидрогеназы-2 (АЛДГ2) (Wenzel et al., 2007). АЛДГ2 – основной фермент, ответственный за окисление ацетальдегида при метаболизме этанола, – отвечает также за окисление и нейтрализацию ароматических и алифатических альдегидов (Bosron and Li, 1986; Ohsawa et al., 2003; Vasiliou and Nebert, 2005; Bian et al., 2010). В одном исследовании показано, что окислительный стресс, вызванный гипергликемией, угнетает активность и экспрессию АЛДГ2, а введение антиоксидантов приводит к уменьшению этих изменений (Wang et al., 2011). Другие исследователи продемонстрировали, что повышение экспрессии АЛДГ2 может снижать выработку РФК и обеспечивать защиту от окислительного стресса (Choi et al., 2011; Hu et al., 2011).

Эффективность АЛК показана в ряде клинических исследований. Так, например, у пациентов с сахарным диабетом АЛК (600 мг в сутки, 8 недель) потенцировала эффект ИАПФ, способствовала улучшению функции эндотелия и уменьшала протеинурию (S.T. Rahmah, 2011). АЛК (300 мг 2 раза в сутки, 4 месяца) также улучшала субклиническую дисфункцию левого желудочка у бессимптомных пациентов с сахарным диабетом 1 типа (S.K. Hegazy et al., 2013). Клиническая эффективность АЛК продемонстрирована у пациентов с инсультом (А.Б. Гехт, 2002), в том числе у пожилых больных с сопутствующим сахарным диабетом (L. Zhao et al., 2014); хронической ишемией мозга (Э.Ю. Соловьева и соавт., 2008) и другими заболеваниями.

Rui-Jian Li, Wen-Qing Ji, Jiao-Jiao Pang et al. предположили, что АЛК, повышая активность АЛДГ2, может ингибировать окислительный стресс, вызванный ишемией, у пациентов с ОКС. Чтобы изучить эту гипотезу, авторы отобрали пациентов с ОКС, которым не была проведена реваскуляризация. Прежде всего, исследователи оценили влияние АЛК на активность АЛДГ2 и уровень 8-изо-PGF2 α , а потом применили корреляционный анализ для определения связи между изменением активности АЛДГ2 и уровнем 8-изо-PGF2 α .

Методы

Пациенты

В исследование были включены 63 пациента (52 мужчины и 11 женщин в возрасте от 49 до 72 лет), госпитализированные в отделение неотложной помощи больницы Qilu при Шаньдунском университете с сентября 2011 по март 2012 г. Критериями включения были: симптомы, указывающие на сердечную ишемию, плюс изменения на кардиограмме (депрессия или кратковременная элевация на ≥ 1 мм сегмен-

та ST или изменение зубца Т в ≥ 2 отведениях) или положительные результаты на тропонин I на момент госпитализации и/или при последующих обследованиях. Пациенты с ОКС, которым на протяжении одной недели после госпитализации было проведено чрескожное коронарное вмешательство, были исключены из исследования. К другим критериям исключения относились: острая инфекция; использование антиоксидантов, варфарина, иммунодепрессантов, цитотоксических или противовоспалительных средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов, стероидных гормонов); тяжелые заболевания, такие как онкологическая патология, аутоиммунные заболевания, почечная, печеночная недостаточность или сердечная недостаточность (III/IV функциональный класса по NYHA).

Пациентов рандомизировали в две группы: группа АЛК (n = 33) и группа сравнения (n = 30). Пациентам группы АЛК вводили внутривенные инъекции α -липоевой кислоты в дозе 600 мг каждый день в течение 5 дней, а пациентам группы сравнения – инъекции солевого раствора. Все больные обеих групп получали также обычное лечение согласно с обновленными национальными рекомендациями по лечению ОКС; такое лечение включало аспирин (100 мг/день), клопидогрель (75 мг/день) и статины (аторвастатин 20 мг/день).

Исследование было одобрено местным комитетом по вопросам этики. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные исследования

Образцы крови брали у всех пациентов в момент госпитализации (0 ч), через 24 часа и через 1 неделю после начала лечения. Процедуры взятия и хранения образцов проводили по стандартным методикам. В сыворотке крови пациентов определяли следующие параметры:

- содержание 8-изо-PGF2 α ,
- уровень С-реактивного белка с помощью высокочувствительного теста (вчСРБ),
- ферментативную активность АЛДГ2 (которую оценивали с помощью мониторинга образования NADH¹ из NAD⁺).

Для определения изучаемых маркеров использовали доступные на рынке стандартизированные наборы и оборудование для проведения соответствующих тестов.

Статистический анализ

Все данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения групп использовали t критерий Стьюдента, для категориальных данных – критерий хи-квадрат. Корреляции между двумя переменными отображали с помощью коэффициентов Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считали различия при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

¹ Никотинамидадениндинуклеотид – кофермент, имеющийся во всех живых клетках. Существует в окисленной (NAD⁺) и восстановленной (NADH) формах.

Таблица. Характеристики пациентов при госпитализации и принимаемые ими препараты во время пребывания в больнице

Демографические данные		
Возраст (годы)	61 ± 9	60 ± 10
Мужчины, n (%)	25 (83,3)	27 (81,8)
Анамнез		
Диабет, n (%)	11 (36,7)	12 (36,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	8 (26,7)	9 (27,3)
Курение, n (%)	10 (33,3)	11 (33,3)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	10 (33,3)	11 (33,3)
Семейный анамнез относительно ССЗ, n (%)	4 (13,3)	6 (18,2)
Данные обследования		
Систолическое АД, мм рт. ст.	129 ± 15	139 ± 19
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74 ± 10	78 ± 15
Триглицериды, ммоль/л	1,64 ± 0,94	1,57 ± 0,94
Холестерин, ммоль/л	4,17 ± 1,07	4,61 ± 1,62
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,22	1,24 ± 0,29
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,59 ± 0,83	2,81 ± 1,37
Тропонин I, нг/мл	1,09 ± 1,62	1,67 ± 1,56
Глюкоза, ммоль/л	6,18 ± 2,77	6,63 ± 2,83
Аланинаминотрансфераза, ед/л	27,9 ± 16,7	29,5 ± 18,3
Креатинин (мкмоль/л)	67,7 ± 16,9	69,6 ± 19,6
Принимаемые лекарственные препараты		
Аспирин, n (%)	30 (100)	33 (100)
Клопидогрель, n (%)	30 (100)	33 (100)
Статины, n (%)	30 (100)	33 (100)
β-Блокаторы, n (%)	10 (33,3)	11 (33,3)
Нитраты, n (%)	28 (93,3)	29 (87,9)

Примечание: АД – артериальное давление; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики пациентов

Между изучаемыми группами не было различий по возрасту, соотношению полов, показателям артериального давления, наличию диабета, вредных привычек (курения и злоупотребления алкоголем), семейному анамнезу относительно сердечно-сосудистых заболеваний или по принимаемым препаратам во время пребывания в больнице (таблица). Кроме того, в начале исследования не было достоверных различий между группами по показателям липидов, глюкозы, тропонина I, аланинаминотрансферазы и креатинина в сыворотке крови.

Лабораторные параметры

В начале исследования (0 ч) статистических различий между группой АЛК и группой сравнения не наблюдалось относительно активности АДГ2 (4,31 ± 1,79 vs 4,23 ± 2,28 нмоль NADH/мин/мг

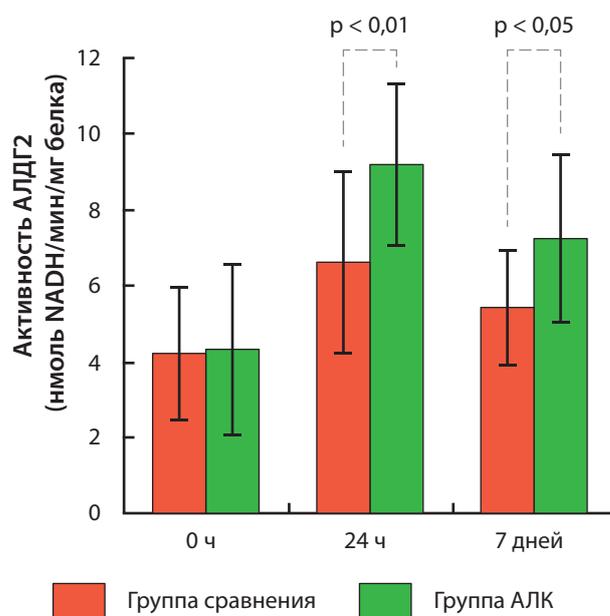


Рисунок 1. Зависимое от времени увеличение активности АДГ2 в сыворотке крови пациентов, принимающих α-липовую кислоту

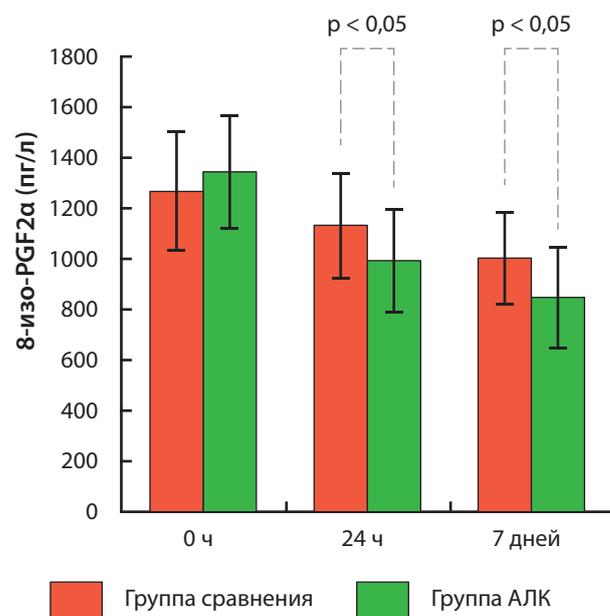
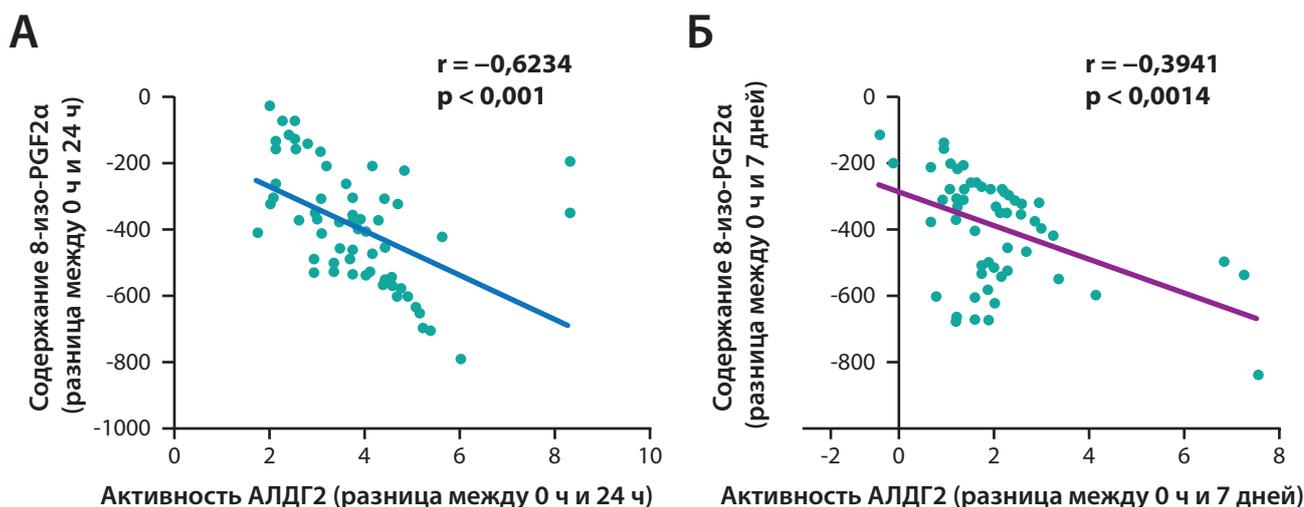


Рисунок 2. Зависимое от времени снижение содержания 8-изо-PGF2α в сыворотке крови пациентов, принимающих α-липовую кислоту

соответственно; $p > 0,05$) и содержания 8-изо-PGF2α (1347,30 ± 215,37 vs 1276,03 ± 240,10 пг/л; $p > 0,05$). При этом **активность АДГ2 в группе АЛК против группы сравнения была достоверно выше через 24 ч** (9,21 ± 2,41 vs 6,66 ± 2,20 нмоль NADH/мин/мг белка соответственно; $p < 0,01$) **и спустя одну неделю после начала лечения** (7,26 ± 1,56 vs 5,39 ± 2,27 нмоль NADH/мин/мг белка; $p < 0,05$) (рис. 1).

Содержание 8-изо-PGF2α, наоборот, было достоверно ниже в группе АЛК против группы



Примечание. Повышение активности альдегиддегидрогеназы-2 отрицательно коррелировало со снижением содержания 8-изо-простагландина F2α. Эта корреляция наблюдалась как во временном периоде между 0 ч и 24 ч (А), так и в периоде между 0 ч и 7 дней (Б).

Рисунок 3. Отрицательная корреляция между активностью АЛДГ2 и содержанием 8-изо-PGF2α в зависимости от временного периода

сравнения через 24 ч ($1007,86 \pm 195,11$ vs $1138,68 \pm 208,03$ пг/л соответственно; $p < 0,05$) и спустя одну неделю после начала лечения ($852,09 \pm 200,29$ vs $1002,29 \pm 184,44$ пг/л соответственно; $p < 0,05$) (рис. 2). Корреляционный анализ Спирмана показал, что снижение содержания 8-изо-PGF2α отрицательно коррелировало с повышенной активностью АЛДГ2 как через 24 ч ($r = -0,6234$, $p < 0,001$) (рис. 3А), так и через одну неделю после начала лечения ($r = -0,3941$, $p = 0,0014$) (рис. 3Б).

Через 24 ч после начала лечения не было обнаружено достоверных различий в **содержании вчСРБ** между группой АЛК и группой сравнения ($12,13 \pm 3,70$ vs $14,46 \pm 4,14$ мг/л соответственно; $p > 0,05$), но **после одной недели лечения уровень вчСРБ был достоверно снижен в группе АЛК** против группы сравнения ($3,48 \pm 2,02$ vs $5,53 \pm 3,39$ мг/л; $p < 0,01$) (рис. 4). Не обнаружено корреляционных связей между показателями вчСРБ и АЛДГ2.

Обсуждение

В проведенном исследовании R.-J. Li et al. оценивали содержание 8-изо-PGF2α, маркера окислительного стресса, в сыворотке крови пациентов, госпитализированных в связи с ОКС. Исследователи провели сравнение выраженности окислительного стресса между группой пациентов, получающих АЛК, и группой сравнения. Также анализировали активность фермента АЛДГ2 и ее изменения в ходе лечения у пациентов обеих групп.

Основные результаты исследования:

- α-липоевая кислота достоверно уменьшала содержание 8-изо-PGF2α (маркера окислительного стресса) и повышала активность альдегиддегидрогеназы-2 (фермента, играющего роль в защите организма от окислительного стресса) у пациентов с ОКС;

- получена достоверная отрицательная корреляция между снижением уровня 8-изо-PGF2α и повышением активности АЛДГ2. Это свидетельствует о том, что влияние АЛК на процессы окислительного стресса может, в частности, реализовываться через ее воздействие на активность АЛДГ2.

АЛК – природное соединение, которое является кофактором многих ферментов, например пируватдегидрогеназы и α-кетоглутаратдегидрогеназы (Dudek et al., 2008; Ghibu et al., 2009a). АЛК и ее восстановленная дитиоловая форма, дигидролипоевая кислота, являются мощными антиоксидантами (Ghibu et al., 2009b). Роль антиоксидантов при ОКС только начинает изучаться. В представленной работе R.-J. Li et al. с целью исключения эффектов ишемически-реперфузионного повреждения в исследовании были включены пациенты с ОКС, которым не проводили реваскуляризацию. У этих пациентов изучали влияние АЛК на повышенный уровень 8-изо-PGF2α и возможные механизмы такого воздействия, описанные другими авторами (Azumi et al., 2002; Szuldrzyński et al., 2010). Маркер окислительного стресса 8-изо-PGF2α – это биологически активная молекула. Она способствует развитию атеросклероза и подавляет ангиогенез путем активирования тромбоксановых рецепторов (Benndorf et al., 2008), вовлеченных в активацию тромбоцитов (Davi and Patrono, 2007). Более того, показано, что повышенное содержание 8-изо-PGF2α является независимым фактором риска атеросклероза (Schwedhelm et al., 2004). В исследовании, представленном в этом обзоре, АЛК достоверно снижала уровень 8-изо-PGF2α у пациентов с ОКС. Это может служить доказательством тому, что АЛК защищает миокард при ишемическом поражении от окислительного стресса.

Измерение содержания вчСРБ – это стандартный метод для выявления системного воспа-

ления. Во многих исследованиях показано, что у пациентов с ОКС уровень вчСРБ ассоциируется с последующими сердечными событиями. Что касается изменений уровня вчСРБ под влиянием АЛК в описываемом исследовании, то, в отличие от 8-изо-PGF 2α , его снижение наблюдалось лишь через одну неделю лечения. На основе этого можно предположить, что **влияние АЛК на воспаление более медленное, чем на окислительный стресс, что может быть результатом угнетения окислительного стресса.**

В своих предыдущих работах авторы описываемого исследования продемонстрировали, что активность и экспрессия АДГ2 может быть подавлена окислительным стрессом, вызванным гипергликемией (Wang et al., 2011). Другие авторы показали, что АЛК может увеличивать активность АДГ2 приблизительно на 60% (Wenzel et al., 2007). Результаты R.-J. Li et al. продемонстрировали, что сниженный уровень 8-изо-PGF 2α находится в отрицательной корреляционной связи с повышенной активностью АДГ2. Это свидетельствует о том, что повышение активности упомянутого фермента – один из механизмов регуляторных эффектов АЛК. Эти данные согласуются с результатами других авторов. Так, было показано, что АЛК модулирует ИРП через активацию АДГ2 и что это регуляторное воздействие АЛК зависит от сигнального пути, опосредуемого протеинкиназой С (He et al., 2012). Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии АЛК на механизмы, отвечающие за подавление окислительного стресса и защиту организма от его воздействия.

Выводы

Накопленные на сегодня данные свидетельствуют, что применение α -липоевой кислоты в лечении пациентов с острым коронарным синдромом является эффективным подходом, заслуживающим, несомненно, большего внимания в клинической практике. Доказано, что окислительный стресс играет непосредственную роль в атерогенезе в целом и, в частности, в дестабилизации атеросклеротической бляшки – одной из наиболее значимых причин острого коронарного синдрома.

Результаты проведенного исследования показали, что применение α -липоевой кислоты у пациентов с острым коронарным синдромом привело к достоверному уменьшению содержания 8-изо-простагландина F 2α – молекулы, являющейся классическим маркером окислительного стресса и представляющей собой независимый фактор риска атеросклероза. Также продемонстрировано, что вследствие применения α -липоевой кислоты достоверно повышалась активность альдегиддегидрогеназы-2 – фермента, ответственного за защиту организма от окислительного стресса. Более того, отмечено, что повышение активности альдегиддегидрогеназы-2 находилось в достоверной отрицательной корреляции со снижением содержания 8-изо-простагландина F 2α . Все указанные измене-

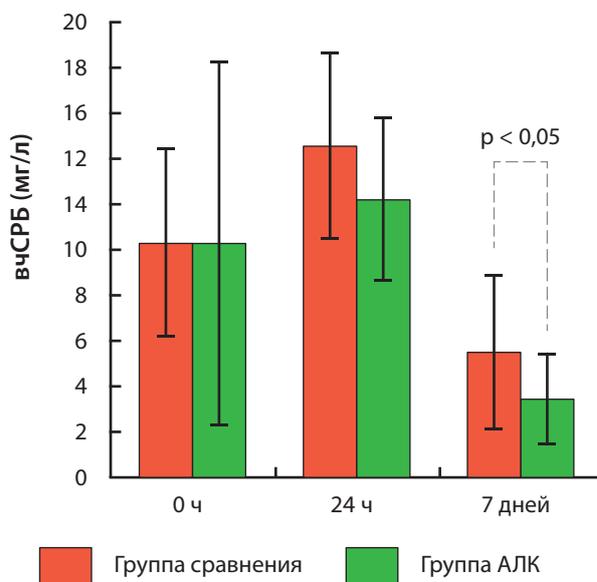


Рисунок 4. Уровень С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, у пациентов, принимающих α -липоевую кислоту, и пациентов группы сравнения

ния наблюдались как после 24 часов лечения, так и через 7 дней терапии.

Таким образом, **результаты проведенного исследования доказывают, что α -липоевая кислота уменьшает окислительный стресс у пациентов с острым коронарным синдромом. Это свидетельствует о том, что α -липоевая кислота имеет защитное действие на миокард при ишемическом поражении.** Следует также отметить, что в этом исследовании эффективность АЛК проявилась даже после краткосрочного лечения. Ввиду этого можно ожидать, что более длительное лечение препаратом, рекомендуемое в инструкциях, будет иметь еще более выраженный эффект.

Полученные данные несомненно важны для врача-практика, так как включение α -липоевой кислоты в лечение больных с острым коронарным синдромом дает возможность влиять на процессы, лежащие в основе развившейся патологии – окислительный стресс и его неблагоприятные последствия. **Подавление окислительного стресса с помощью α -липоевой кислоты при остром коронарном синдроме позволит уменьшить ишемическое повреждение миокарда и предотвратить его дальнейшее прогрессирование. Это в целом поможет сделать лечение более эффективным и добиться более быстрого наступления положительных результатов, что в свою очередь повлечет за собой сокращение сроков терапии.**

Реферативный обзор подготовлен по материалам: Li R.J., Ji W.Q., Pang J.J., Wang J.L., Chen Y.G., Zhang Y. Alpha-lipoic acid ameliorates oxidative stress by increasing aldehyde dehydrogenase-2 activity in patients with acute coronary syndrome (Tohoku J Exp Med. 2013; 229 (1): 45-51)

