

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИШЕМИИ МОЗГА, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА**

*Элла Юрьевна Соловьева<sup>1</sup>, Ольга Петровна Миронова<sup>1</sup>, Ольга Александровна Баранова<sup>2</sup>,  
Андрей Николаевич Карнеев<sup>1</sup>, Анатолий Иванович Федин<sup>1</sup>, Офелия Ахатовна Азизова<sup>2</sup>,  
Светлана Валентиновна Дриницына<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, кафедра неврологии ФУВ,  
117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18а, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru,*

*<sup>2</sup>НИИ физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России,  
лаборатория биофизических основ патологии, 119992, г. Москва, ул. М. Пироговской, 1а,  
e-mail: oazizova@mail.ru*

**Реферат.** Изучена роль окислительного стресса у больных хронической ишемией мозга, осложненной сахарным диабетом II типа. Выдвинуто положение, что для коррекции свободнорадикальных процессов и активизации антиоксидантной защиты при хронической ишемии мозга, осложненной СД II типа, целесообразно курсовое использование инъекционной и таблетированной форм  $\alpha$ -липоевой кислоты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, антиоксидантная терапия, хроническая ишемия мозга, cerebrovascular diseases.

**II ТИП ШИК•Р ДИАБЕТЫ БЕЛ•Н КАТЛАУЛАНГАН  
ХРОНИК ИШЕМИЯНЕ• КӨЧ•ЮЕНД•  
ОКСИДЛАШТЫРУЧЫ СТРЕССНЫ• РОЛЕ**

*Элла Юрьевна Соловьева<sup>1</sup>, Ольга Петровна Миронова<sup>1</sup>,  
Ольга Александровна Баранова<sup>2</sup>, Андрей Николаевич  
Карнеев<sup>1</sup>, Анатолий Иванович Федин<sup>1</sup>, Офелия Ахатовна  
Азизова<sup>2</sup>, Светлана Валентиновна Дриницына<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Россия дүүлт медицина университеты, табибларны•  
белемен күт•рү факультетыны• неврология кафедрасы,  
117152, М•ск•ү ш•h•ре, Загородное шоссе, 18а,  
e-mail: ellesolovieva@yandex.ru, <sup>2</sup>Россия медицина-биология  
федераль агентлыгыны• физика-химия медицинасы  
ф•нни-тикшеренү институты, патологияне• биофизик  
нигезл•ре лабораториясе, 119992, М•ск•ү ш•h•ре, Кече  
Пироговская урамы, 1а, e-mail: oazizova@mail.ru*

II тип шик•р диабеты бел•н катлауланган хроник ишемияле авырулар арасында оксидлаштыру стрессыны• роле ейр•нелг•н. II тип шик•р авыруы бел•н катлауланган хроник ишемия вакытында антиоксидант т•эсирне активлаштыру h•м ирекле радикаллар процессын коррекциял•ү өчен  $\alpha$ -липоид кислотасыны• инъекция h•м таблетка формаларын курслап кулану максатка ярапшы дип табылган.

Төп төшөнч•л•р: шик•р диабеты, антиоксидант терапия, баш миене• хроник ишемиясе, cerebrovascular diseases.

**ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PROGRESSING OF  
CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA, COMPLICATED BY  
DIABETES MELLITUS II TYPE**

*EllaYu. Solovieva<sup>1</sup>, Olga P. Mironova<sup>1</sup>, Olga A. Baranova<sup>2</sup>,  
Andrey N. Karneev<sup>1</sup>, Anatoly I. Fedin<sup>1</sup>, Ofelia A. Azizova<sup>2</sup>,  
Svetlana V. Drinitsina<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Russian State Medical University, chair of neurology,  
117152, Moscow, Zagorodny highway, 18a,  
e-mail: ellasolovieva@yandex.ru, <sup>2</sup>Research Institute of  
Physical and Chemical Medicine of Russian Federal medico-  
biological agency, biophysical pathology laboratory, 119992,  
Moscow, Pirogovskaya Street, 1a, e-mail: oazizova@mail.ru*

The aim of the article was to study the role of oxidative stress for patients with chronic cerebral ischemia, complicated by diabetes mellitus II type. Attention is focused on the expediency of the injection and tableted  $\alpha$ -lipoic acid protracted application for the correction of free-radical processes and antioxidative shielding promotion in the contexts of chronic cerebral ischemia, complicated by diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes, antioxidant treatment, chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases.

Многообразие заболеваний, патологических процессов и клинических синдромов, способных вызывать инсульт, обусловило формирование стратегии, в основе которой лежат представления о выделении изменяемых факторов риска заболевания. Среди них лидирующее положение занимают артериальная гипертония, заболевания сердца, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др. Среди потенциально корригируемых основных факторов риска инсульта сахарный диабет (СД)

является одной из десяти основных причин общей смертности.

В экономически развитых странах Запада, добившихся значительных успехов в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, больные с СД — это единственная группа населения, в которой смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) лишь незначительно снижается среди мужчин и увеличивается у женщин. У больных с СД часто наблюдаются безболевые формы ИБС, обусловленные автономной невропатией, поэтому ИБС у них диагностируется поздно, на стадии тяжелых осложнений. У больных СД мужчин внезапная смерть наступает чаще на 50%, а у женщин на 300%, чем у лиц того же пола и возраста без диабета [11]. СД является независимым фактором риска ишемического инсульта и так же, как сниженная толерантность к глюкозе, увеличивает риск его развития в 2 раза, причем в большей степени у женщин. Общая смертность больных СД в 2,3 раза выше смертности среди остального населения. При этом в 80% случаев смертность обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, инфарктом миокарда и мозговым инсультом), в то время как от диабетической комы умирают не более 1% больных. В соответствии с этими данными Американская Кардиологическая Ассоциация причисляет СД II типа не к эндокринной патологии, а к сердечно-сосудистым заболеваниям [11].

Точка зрения о том, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология» [6] связана с формированием микро- и макроangiопатий при СД. По современным представлениям, хроническая гипергликемия при СД приводит к развитию патологии микроциркуляторного русла, ускоряет развитие атеросклероза (АС) в макрососудах и артериальной гипертонии (АГ). Исследования DCCT и UKPDS показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и микроциркуляторными диабетическими осложнениями при СД I и II типов. Базисными механизмами, лежащими в основе осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы С. Большинство известных метаболических и сосудистых механизмов развития экстра- и интрацеллюлярной патологии при поздних осложнениях СД объединены их

зависимостью от включения в патологический процесс гиперпродукции супероксида в митохондриях [20]. Таким образом, основной причиной формирования поздних осложнений является окислительный стресс (ОС) — нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая при СД снижена [16]. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов антиоксидантных ферментов организма — каталазы для диабетической ретинопатии и супероксиддисмутазы (СОД) для дистальной полинейропатии [5].

Несмотря на то что СД признан независимым фактором риска ишемического инсульта, контролируемые исследования не дали положительного профилактического эффекта. В настоящее время по-прежнему отсутствуют данные о том, что коррекция нарушений углеводного обмена снижает риск развития инсульта. В то же время показано, что гипогликемическая терапия снижает риск развития и/или прогрессирования у больных СД таких нарушений, как ретинопатия, нефропатия, невропатия [11]. В 1997 г. M. Alter с группой исследователей изучали риск повторного инсульта у больных с СД. Эффективность контроля сахара крови оценивалась по уровню гликолизированного гемоглобина. Исследования показали, что наличие СД у больного с инсультом не влияет на риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения, в то же время увеличивает частоту случаев смерти у данных больных. Проведенное исследование не выявило также ассоциации между эффективностью гипогликемической терапии и риском развития повторного инсульта. Вместе с тем проведенное в Великобритании исследование PDS (Prospective Diabetes Study) показало, что антигипертензивная терапия со снижением АД <150/85 мм Hg у больных СД снижала риск возникновения инсульта в этой группе на 44%.

По-видимому, несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс церебральной ишемии во многом индивидуален, и особенности его течения определяются тяжестью предшествовавшей хронической ишемии мозга, фоновым состоянием церебрального метаболизма, статусом и реактивностью нейроиммunoэндокринной

системы, а по мнению А.А. Болдырева (2001), — устойчивостью (резистентностью) мозга к ОС.

Поиск причин избирательной чувствительности нейронов по отношению к гипоксии как универсальному явлению, сопровождающему многие заболевания и патологические состояния, ведется многие десятилетия. Повышенную чувствительность нейронов к гипоксии связывали с филогенезом, особенностями васкуляризации и энергетического обмена, с локальной метаболической потребностью и площадью дендритов [10]. Еще одной попыткой объяснить избирательность поражения клеток, их органелл и групп клеток [9] является рассмотрение этого феномена с учетом принципа дискретности биологических процессов и перемежающейся активности функционирующих систем, которая обеспечивает нормальное функционирование клеток и ткани в целом. Благодаря тому, что однотипные структуры находятся в неодинаковом функциональном состоянии, их реакция на повреждающий фактор также различна, т.е. соседние клетки одной и той же ткани поражаются в разной степени [8]. На этом феномене основаны исследования, изучающие жизнеспособные, но не функционирующие нейроны вблизи инфарктов и кровоизлияний, в пределах зоны пенумбры [14]. Доказано, что в экспериментальных условиях ишемии мозга нейроны могут гибнуть как по пути апоптоза, так и некроза. Умрет ли нейрон, когда подвергнется инсульту, зависит от выбора этого пути, что во многом обусловлено функциональным состоянием митохондрий [23]. Многообразные по характеру, локализации, давности, патогенезу и морфогенезу изменения сосудов и ткани мозга, развивающиеся при АГ и АС, и их сочетания, не являются просто суммой этих изменений. Формируется феномен множественной патологии мозга — полипатия — новая качественная характеристика измененного мозга [3].

Возможность развития такой множественной патологии мозга у индивидуума определяется, по-видимому, особенностями и возможностями резервов организма, которые позволяют ему справиться до какого-то момента с различными по степени ишемическими повреждениями мозга. Очевидно, что нарушения кровообращения подготавливаются многие годы, вызревая из доклинических стадий заболеваний под влиянием факторов риска и наследственной программы. Существует и значительный период компенсации патологических процессов, который может

закончиться инсультом или деменцией в результате воздействия как внешних, так и внутренних факторов, исчерпывающих приспособительные возможности организма. С этой точки зрения участие факторов риска в развитии патологических процессов, заканчивающихся острым нарушением мозгового кровообращения или сосудистой деменцией, представляется весьма значительным.

Изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиопатогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) — недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, состоянию, проявляющемуся прогрессирующими многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [13]. В своих работах Е.В. Шмидт (1976), Н.В. Верещагин (1998), Е.И. Гусев (2000), А.И. Федин (2003), В.И. Скворцова (2004), З.А. Суслина (2005, 2006), И.В. Дамулин (2006) отмечают, что патогенез хронической ишемии мозга обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и (или) повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки) или субклинически. В связи с этим любопытно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни указаний на перенесенный инсульт не было [4]. В результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета и др., происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает все большая его зависимость от состояния системной гемодинамики, также оказываемой нестабильной вследствие тех же заболеваний сердечно-сосудистой системы. К этому добавляются нарушение нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики.

Изучение состояния сосудистой системы мозга вне- и внутричерепных артерий показало, что при разном характере основного заболевания изменения, сопровождающие ишемию мозга, неодинаковы. Обусловленная АС патология

сосудов головного мозга является, по мнению А.М. Вихерта (1983), наиболее частой причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, которые занимают основное место в структуре сосудистой патологии мозга. У больных СД часто возникает атеросклеротическое поражение экстрав- и интракраниальных артерий, существенно повышенена частота возникновения гемодинамически значимого стеноза сонных артерий. Так, стеноз сонных артерий наблюдается у 8,2% пациентов с сахарным диабетом и у 0,7% — такого же возраста без этого заболевания [18]. Патогенетические механизмы АС многообразны. Рядом авторов было показано, что у больных гиперхолестеринемией отчетливо прослежена взаимосвязь между высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови и формированием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. По мнению А.Л. Сыркина (2001), из-за сниженного клиренса в печени, все пищевые липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) успевают превратиться в ЛПНП, которые остаются циркулировать в кровотоке, в то время как у здоровых людей лишь половина ЛПОНП превращается в ЛПНП. В результате увеличения концентрации и времени пребывания ЛПНП в плазме крови больных возрастает число частиц ЛПНП, которые фильтруются в интиму артерий, где часть из них подвергается окислению с образованием модифицированных ЛПНП (м-ЛПНП). Некоторые м-ЛПНП вызывают образование новых антигенов и стимулируют их представление макрофагами. Немаловажно и то, что м-ЛПНП приносят в интиму чужеродные антигены (липополисахариды, бактерии, ксенобиотики). Активация макрофагов приводит к воспалительной и иммунной активации эндотелия с повышением экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectins) на поверхности эндотелиальных адгезинов и клеток, контактирующих с кровью. Активация медиаторов хемотаксиса привлекает новые популяции моноцитов и лимфоцитов.

По данным исследований кафедры неврологии ФУВ РГМУ, наблюдалось в клинической практике быстрое прогрессирование ХИМ у больных СД II типа определяется высокой окислительной модификацией ЛП на фоне интенсификации ПОЛ и выраженного снижения антиоксидантного потенциала плазмы.

В рамках открытого одноцентрового исследования было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование больных ХИМ. В исследовании включены 252 пациента (женщин — 157, мужчин — 95) с ХИМ в разных стадиях заболевания в возрасте от 40 до 75 лет. Состояние активности свободно-радикальных процессов (СРП) оценивали по уровню вторичного продукта окисления липидов — малонового диальдегида (МДАок) и уровню накопления продуктов окисления белков — карбонильных производных — динитрофенилгидразонов (ДНФГок) через 24 часа меди-индуцируемого окисления плазмы; по проокислительной активности фермента ксантинооксидазы (КО). Антиоксидантный потенциал плазмы определялся количеством соединений, содержащих SH-группы в окисленной плазме (SH/Cu), и активностью супероксиддисмутазы (СОД). На основании данных исследования типизация признаков, разделяющих группы больных ХИМ на благоприятный и неблагоприятный варианты течения заболевания, определены пограничные значения указанных параметров (табл.1.).

Таблица 1  
Чувствительность и специфичность различных показателей окислительного статуса

| Параметры       | Значения | Чувствительность | 1-специфичность |
|-----------------|----------|------------------|-----------------|
| МДАок, нмоль/л  | 108,1    | 0,950            | 0,025           |
| ДНФГок, нмоль/л | 521,8    | 0,900            | 0,325           |
| SH/Cu, мкмоль/л | 258,9    | 0,025            | 0,950           |
| КО, ед. акт.    | 524,1    | 0,975            | 0,075           |
| СОД, ед. акт.   | 1,26     | 0,025            | 0,850           |

В зависимости от уровня окислительной устойчивости плазмы, определяемой пороговыми значениями МДАок, ДНФГок, SH/Cu, КО и СОД, все пациенты были подразделены на три подгруппы: А — с нормальными значениями (51 чел.), Б — с умеренными изменениями: повышенным, но не превышавшим пороговых значений уровнем СРП и пониженным, но ниже пороговых значений уровнем АОЗ (83), В — с выраженным изменениями: повышенным и превышавшим пороговые значения СРП и с пониженным, ниже пороговых значений уровнем АОЗ (118). Для удобства обозначений подгруппа Б представлена как подгруппа субпороговых изменений, подгруппа В — надпороговых изменений.

В задачу исследования входил анализ зависимости изменений в системе СРП-АОЗ от характера основных, наиболее значимых и

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

дополнительных факторов риска инсульта (табл.2.; рис.1.): возраста, АГ, сочетания АГ с нарушением ритма сердца (АГ+НРС), сочетания АГ с АС (АГ+АС), с СД II типа, избыточной массой тела (ИМТ), превышающей индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. Оказалось, что основными факторами риска подгруппы А с нормальным уровнем показателей СРП-АОЗ являются изолированная АГ, АГ в сочетании с АС и НРС. В подгруппе Б с субпороговыми показателями окислительного баланса значимость изолированной АГ снижается, возрастает вклад сочетания АГ с АС, увеличивается число больных старше 60 лет. В подгруппе В с надпороговым повышением параметров СРП-АОЗ к больным со значимыми факторами риска присоединяются пациенты с СД II типа.

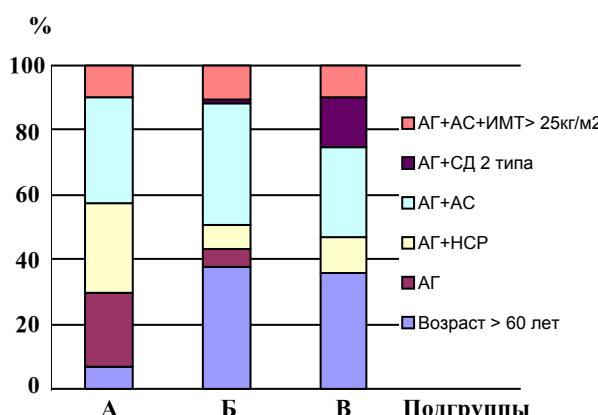
параметры оксидативного статуса достигали субпороговых значений, у 42 (99,5%) имели надпороговый уровень.

Для определения ведущих факторов прогрессирования заболевания у больных ХИМ проведен анализ влияния клинических характеристик и показателей оксидативного статуса на исход заболевания методом простой линейной регрессии. В качестве зависимой переменной выступала комбинированная конечная точка, сформированная в зависимости от исхода ХИМ за 12 месяцев наблюдения за 180 больными (из них 44 пациента с СД II типа), обследованными с 2004 по 2009 г. с момента первичного осмотра. По характеру течения заболевания были сформированы 2 группы больных с ХИМ, в том

Таблица 2

**Взаимосвязь изменений уровня СРП и АОЗ с основными факторами риска и их сочетаниями**

| Факторы риска цереброваскулярных заболеваний | Подгруппа А<br>(нормальный уровень показателей СРП и АОЗ) |      | Подгруппа Б<br>(нормальный уровень показателей СРП и АОЗ) |      | Подгруппа В<br>(нормальный уровень показателей СРП и АОЗ) |      |
|--|---|------|---|------|---|------|
|  | n   | %    | n   | %    | n   | %    |
| Общее число больных                          | 51  | 100  | 83  | 100  | 118   | 100  |
| Возраст > 60 лет                             | 4   | 7,8  | 61  | 73,5 | 98  | 83,1 |
| АГ   | 14  | 27,5 | 9   | 10,8 | 11  | 0,09 |
| АГ+НРС                                       | 17  | 33,3 | 11  | 13,3 | 31  | 26,3 |
| АГ+АС  | 20  | 39,2 | 61  | 73,5 | 76  | 64,4 |
| АГ+СД II типа                                | —   | —    | 2   | 2,4  | 42  | 35,6 |
| АГ+АС+ИМТ> 25кг/м <sup>2</sup>               | 6   | 11,8 | 17  | 20,5 | 28  | 23,7 |



**Рис. 1. Распределение основных факторов риска в подгруппах больных с разной выраженностью окислительного дисбаланса.**

Анализ данных показал, что среди 44 пациентов с сахарным диабетом II типа длительностью свыше 5 лет (в среднем  $13,0 \pm 3,5$  года), наличием диабетической полиневропатии и когнитивными нарушениями (<28 баллов по MMSE) ни у одного не было зарегистрировано нормальных показателей системы СРП-АОЗ; у 2 (0,05%)

числе с сопутствующей ИБС, АГ и СД. В 1-ю группу вошли 72 (40%) пациента с благоприятным, стабильным течением заболевания (средний возраст —  $61,5 \pm 9$  года). Во 2-й группе было 108 (60%) больных с неблагоприятным (прогрессионным или интермиттирующим) течением заболевания (средний возраст —  $77,8 \pm 8$  лет). Результаты показали, что 2-я группа характеризовалась достоверно более высоким уровнем окислительной модификации ЛП на фоне интенсификации ПОЛ и выраженного снижения антиоксидантного потенциала плазмы.

Высокую степень атерогенной модификации ЛП при СД II типа можно объяснить несколькими причинами: во-первых, особенностями дислипопротеинемии при СД — увеличением уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ со снижением содержания ЛПВП. Кроме того, атерогенность липидного профиля сочеталась у больных СД с увеличением тромбогенного потенциала крови, имея прямую связь с высоким уровнем ЛПНП, ТГ и снижением синтеза простациклина (ПЦ)



Рис. 2. Терапевтический потенциал  $\alpha$ -липоевой кислоты.

в сосудистой стенке и обратную связь с уровнем ЛПВП и образованием ПЦ. Во-вторых, ЛП больных СД II типа подвергаются «двойной» модификации — гликированию и окислению. При СД II типа имеет место высокий уровень неферментативного гликирования белковых соединений. Если в норме у человека гликовано 1,3-2% лизиновых остатков ЛПНП, при СД II типа эта величина возрастает в 2-3 раза. Гликованные ЛПНП легче окисляются и медленнее удаляются из крови, что ведет к возникновению в сосудистой стенке «пенистых клеток». Гликированию подвергаются также ЛПВП, что приводит к снижению их функциональной активности. Гликованные ЛП легче подвергаются окислению — пероксидации, предложен даже специальный термин «glycoxidation». ЛП приобретают более высокий атерогенный потенциал из-за глубоких и необратимых изменений в них при комбинированном влиянии двух процессов — гликирования и пероксидации. В-третьих, появление в крови гликованных ЛП вызывает аутоиммунный ответ с образованием антител к ЛП, что ведет к развитию атеросклероза по механизмам, описываемым аутоиммунной теорией атерогенеза. Пероксидация в еще большей степени усиливает этот процесс [7]. По данным Р.М. Dalal, Р.В. Parab (2002), у пациентов с СД II типа (с инсулинорезистентностью) чувствительность к инсулину резко снижена, при СД I типа она практически не отличается от нормы. Гиперинсулинемия увеличивает окислительную модификацию ЛПНП. Окисленные ЛП являются основной причиной развития эндотелиальной дисфункции, характерной для пациентов с СД II типа.

Таким образом, при СД II типа формируется совокупность (клuster) факторов риска, где число нарушений у одного больного достигает 6-8 видов, и они взаимосвязаны друг с другом подобно «порочному кругу», когда изменения одной из составляющих приводят к усугублению другой. По нашим данным, суммарный результат всей совокупности факторов риска вызывает увеличение окисляемости плазмы и соответственно уровня окислительной модификации всех ее составляющих.

С целью влияния на энергетический метаболизм и редукцию ОС в профилактике и лечении ишемических заболеваний головного мозга, осложненных СД II типа, патогенетически обосновано и целесообразно использование средств с антиоксидантным (АО) эффектом. В этом отношении перспективным антиоксидантом с широким терапевтическим потенциалом (рис.2.) является  $\alpha$ -липоевая кислота ( $\alpha$ -ЛК) — тиоловое соединение с прямым антиоксидантным действием (синонимы — тиоктовая, липоновая кислота, витамин N).

Впервые  $\alpha$ -ЛК была выделена в кристаллическом виде из говяжьей печени в 1951 г., а в 1953 г. создан ее синтетический аналог [21]. Тиоловые соединения способны накапливаться в мозге и обладают выраженным АО защитным действием в условиях гипоксии и ишемии.  $\alpha$ -ЛК является коферментом, входящим в состав энзимов группы кокарбоксилаз. В организме  $\alpha$ -ЛК образует динамичную окислительно-восстановительную систему, которая участвует в переносе ацильных групп в составе многокомпонентных ферментных систем. Основное значение имеет ее участие в

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

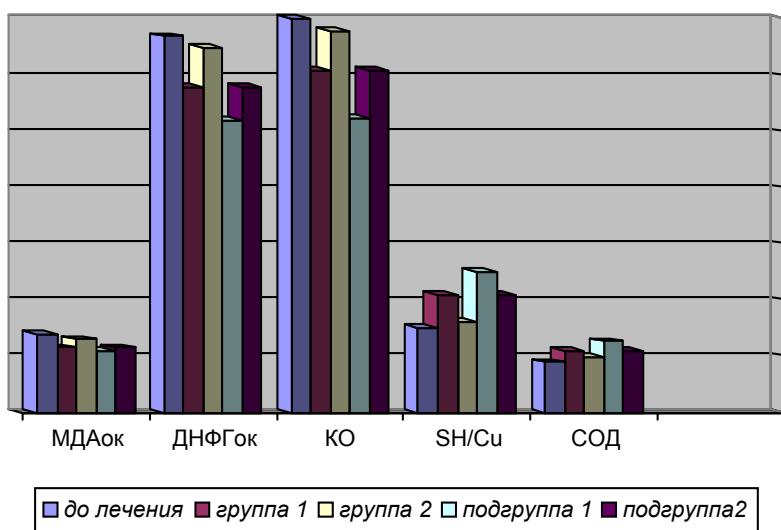
качестве кофактора в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот (пировиноградной и кетоглутаровой), протекающем в матриксе митохондрий. Значительную роль  $\alpha$ -ЛК играет в процессе образования энергии в организме. Она облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим ее декарбоксилированием, т.е. способствует ликвидации метаболического ацидоза. Содействуя образованию коэнзима А, она облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления, что сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчевыведения. Нередко этому сопутствует и снижение содержания липидов в плазме крови. Кроме того,  $\alpha$ -ЛК оказывает липотропное действие, ускоряет окисление жирных кислот. Важное место в клинической практике в настоящее время занимает использование  $\alpha$ -липоевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом. R-изомер ЛК увеличивает захват глюкозы на периферии, совместно с инсулином способствует перемещению в мембрану клетки глюкозотранспортирующих протеинов, что обеспечивает 20—40-кратное поступление глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей [22]. АО действие  $\alpha$ -ЛК обусловлено наличием двух тиоловых групп в ее молекуле (отсюда приставка “тио”), а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ). АО активность  $\alpha$ -ЛК используется во многих областях медицины. Получены доказательства того, что она не только обладает самостоятельным АО потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других АО звеньев в организме [17]. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона. Принимая на себя два электрона убихинона и превращаясь в дигидролипоевую кислоту,  $\alpha$ -ЛК поддерживает коэнзим Q в рабочем состоянии. Эффективно использование тиоктовой кислоты в комбинации с коэнзимом Q.

В нашем исследовании для коррекции СРП в группе больных ХИМ (n=46), осложненной СД II типа, использовался препарат берлитион ® (Berlin-Hemi AG/Menarini Group), созданный на основе  $\alpha$ -ЛК. Методом случайной выборки 46 пациентов были рандомизированы в две

группы. 24 пациента первой группы в дополнение к базовой терапии получали берлитион ® в суточной дозе 300 единиц раствора путем внутривенного капельного введения на 200 мл 0,9% физиологического раствора в течение 14 суток. Базовая терапия включала гипотензивные, антиагрегантные, кардиальные и противодиабетические препараты при условии, что их прием начинался до начала обследования, а дозировки на протяжении периода лечения оставались неизменными. Вторую группу составили оставшиеся 22 пациента ХИМ с СД II типа, сопоставимые по полу и возрасту, получавшие в течение 14 дней вышеуказанную базовую терапию.

По завершении курса лечения выявлено статистически значимое уменьшение выраженности как субъективных, так и объективных симптомов заболевания во всех исследуемых группах. Однако разница суммы баллов, отражавшая тяжесть субъективных проявлений заболевания до и после лечения в первой группе, получавших берлитион ®, оказалась достоверно больше, чем во второй группе. При общей оценке эффекта лечения было выявлено отчетливое превалирование положительных результатов при использовании берлитиона ® (93,2%) в сопоставлении с группой сравнения (60%). В то же время при межгрупповом сравнении динамики органических симптомов заболевания значимых различий выявлено не было. Клинический эффект лечения проявлялся снижением выраженности эмоционально-волевых расстройств, улучшением функции памяти и внимания, уменьшением выраженности цефалического, вестибуло-мозжечкового, кохлеовестибулярного и астенических синдромов. Клинический эффект препарата коррелировал с изменениями параметров системы СРП-АОЗ. Так, у больных, получавших берлитион ®, выявлено достоверное повышение окислительной устойчивости плазмы, т.е. снижение уровней МДАок, карбонильных соединений (ДНФГок), активности КО, увеличение количества восстановленных SH-групп, повышение активности СОД, в то время как во второй группе динамики практически не наблюдалось (рис.3.).

Вместе с тем, несмотря на проведенную терапию, исследуемые параметры системы СРП-АОЗ хотя и имели достоверный уровень положительных изменений, но к 15-м суткам не



**Рис. 3. Динамика показателей у больных ХИМ, осложненной СД II типа на фоне различных схем лечения.**

достигали значений возрастных границ нормы, что послужило основанием для продолжения курса лечения берлитионом ®. Из группы больных (24 чел.), получавших берлитион ® в инъекционной форме, у 14 пациентов (подгруппа 1) лечение препаратом было продолжено в таблетированной форме по 300 единиц дважды в сутки в течение 4 недель. 10 пациентов этой группы представляли собой подгруппу 2 (сравнения), которые завершили лечение берлитионом ®.

Результаты исследования показали, что через 15 дней продолженного лечения в подгруппе 1 выявлена дальнейшая тенденция к снижению уровней МДАок, ДНФГок, активности КО, увеличению количества восстановленных SH-групп, повышению антиоксидантной активности СОД. К 30-му дню эти показатели приблизились к значениям группы из условно здоровых лиц (доноров). В подгруппе 2 дальнейшей коррекции активности СРП и АО системы выявлено не было. Кроме того, межгрупповое сравнение динамики органических симптомов заболевания показало значимые различия в подгруппах 1 и 2, что свидетельствовало о большем клиническом эффекте у больных, получавших берлитион ® в течение 6 недель.

Таким образом, для коррекции СРП и активизации АОЗ защиты при ХИМ, осложненной СД II типа, целесообразно курсовое использование инъекционной и таблетированной форм α-ЛК: в начальной инъекционной дозе 300 ед/сут в

течение 2 недель с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 600 ед/сут в течение 4 недель для стабилизации клинического и АО эффектов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 21—28.
2. Вихерт, А.М. К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезисе атеросклеротической бляшки / А.М. Вихерт, В.Н. Родинова // Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе [под ред. Е.И. Чазова]. — М.: Медицина, 1983. — С.5—14.
3. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. /Н.В. Верещагин и др. — М.: Медицина, 1997 — 288с.
4. Дамулин, И.В. Сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Неврологический журнал. — 1999. — № 3. — С. 4—11.
5. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения / И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 1998. — №1. — С. 7—18.
6. Ефимов, А.С. Диабетические ангиопатии / А.С. Ефимов — 2-е изд. — М., 1989. — 287 с.
7. Карнеев, А.Н. Церебральная резистентность к окислительному стрессу у больных хронической ишемией мозга: Автореф. докт. дисс. — М., 2007 — 40 с.
8. Крыжановский, Г.Н. Некоторые основные закономерности осуществления биологических процессов и их роль в патологии / Г.Н. Крыжановский // Пат.физиология. — 1974. — №6. — С. 3—15.
9. Саркисов, Д.С. Молекулярная патология и проблема целостности организма / Д.С. Саркисов // Арх. патол. — 1976. — №4. — С. 3—12.
10. Снесарев, П.Е. Общая гистопатология мозговой травмы / П.Е. Снесарев. — М., 1948 — 38 с.
11. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина,

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

---

Ю.А. Варакин, Н.В. Верещагин — М.: МЕДпресс-информ. — 2006. — 254 с.

12. Сыркин, А.Л. Тяжесть стенокардии, ее стабильность и уровень окислительной модификации липидов у больных ИБС / А.Л. Сыркин, О.А. Азизова, С.В. Дриницына, Е.Е. Френкель, Н.П. Соловьева, Л.В. Дудник // Тер. арх. — 2001. — Т. 73, №9. — С. 38—42.

13. Федин, А.И. Избранные вопросы базисной терапии нарушений мозгового кровообращения / А.И. Федин, С.А. Румянцева / Метод. указ. — М., 2002. — С.123—156.

14. Adams, H.P. Ischemic Cerebrovascular Disease / H.P. Adams, V.Hachinski, J. Norris. — Oxford University press, 2001. — 575 p.

15. Alter, M. Stroke risk in patients with carotid stenosis / M. Alter, S.M. Lai, G. Fridy et al. // Lancet. — 1987. — Vol.18, №4. — P. 888—890.

16. Baynes, J.W. Oxidative stress in diabetes. / J.W. Baynes, S.R. Thorpe / Antioxidants in diabetes management [Ed.: L.Packer, N.Y. M.Dekker]. — Inc, 2000. — P. 77—92.

17. Bilska, A. Lipoic acid – the drug of the future?/ A.Bliska, L.Wlodek // Pharmacological Reports. — 2005. — Vol. 57. — P. 570—577.

18. Chan, A. Carotid artery disease in NIDDM patient / A. Chan, K.W. Beach, D.C. Martin, Jr. D.E. Strandness // Diabetes Care. — 1983. — №6. — P. 562—569.

19. Dalal, P.M. Cerebrovascular disease in type 2 diabetes mellitus / P.M. Dalal, P.V. Parab // Neurol India. — 2002. — Vol. 50. — P. 380—385.

20. Du, X.L. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation / X.L. Du // Proc. Natl. Acad. Science. USA. — 2000. — P.12222—12226.

21. Gurer, H. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity / H. Gurer, H. Ozgunes, S. Oztezcan, N. Ercal // Free Radic Biol Med. — 1999. — №27 (1-2). — P. 75—81.

22. Mitsui, Y. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injuiy of peripheral nerve / Y. Mitsui, J.D. Schmelzer, P.J. Zollman et al. // J. Neurol. Sci. — 1999. — T.163, № 1. — P.11—16.

23. Nicotera P. Apoptosis and neurodegeneration: role of caspases: Kriegstein J. and Klumpp S. Pharmacology of cerebral ischemia / med.pharm. Sci.Publ. — Stuttgart, 2000. — P. 3—9.

24. Strokov, I.A. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case control study / I.A. Strokov, T.R. Bursa, O.I. Drepa et al. // Acta diabetologica — 2003. — Vol. 40. — P. 375—379.

Посткнила 26.08.09.

