

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ГИПОТИРЕОЗЕ

Басов А.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия (350063, Краснодар, ул. Седина, 4); e-mail: son_sunytch@mail.ru

В ходе проведенных исследований установлено, что у пациентов с эндокринной патологией (сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, гипотиреозом) наблюдается развитие дисбаланса в работе прооксидантно-антиоксидантной системы, сопровождающееся усилением процессов свободнорадикального окисления (СРО) и снижением потенциала антиоксидантной системы (АОС) крови. При этом на фоне проводимой традиционной терапии на 10-е сутки лечения не удавалось добиться полного восстановления прооксидантно-антиоксидантного баланса, в связи с чем, в комплексной терапии пациентов были использованы препараты липоевой кислоты, обладающие антиоксидантным действием. В условиях дополнительного введения в схему лечения пациентов с эндокринной патологией средств антиоксидантной коррекции показатели СРО на 10-е сутки лечения снизились в большей степени (на 26,4-31,4%, $p<0,05$), чем у пациентов с традиционным лечением. Кроме того, наблюдалось более существенное повышение показателей АОС (на 27,6-44,1%, $p<0,05$) крови у пациентов, получающих комплексное лечение, включающее препараты липоевой кислоты, что позволило повысить эффективность проводимой терапии при СД 1 и 2 типа и гипотиреозе. Такой подход способен привести к снижению количества осложнений у пациентов с указанными нозологиями.

Ключевые слова: антиоксидантная система, свободнорадикальное окисление, гипотиреоз, сахарный диабет, липоевая кислота.

INFLUENCE OF DRUGS LIPOIC ACID ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT INDICATORS OF BLOOD IN DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM

Basov A.A., Melkonyan K.I., Storozhuk A.P.

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia (350063, M. Sedina street, 4), e-mail: son_sunytch@mail.ru

During the studies found that patients with endocrine disorders (diabetes mellitus (DM) type 1 and 2, hypothyroidism) observed the development of imbalances in the prooxidant-antioxidant system, accompanied by strengthening of free radical oxidation (FRO) and a decrease in the capacity of the antioxidant system (AOS) blood. Against the background of ongoing conventional therapy on the 10th knocks treatment could not achieve full recovery of the prooxidant-antioxidant balance, in connection with which the management of patients were used drugs lipoic acid has an antioxidant effect. In terms of additional introduction to the treatment regimen of patients with endocrine disorders funds antioxidant correction indicators FRO on the 10th day of treatment decreased to a greater extent (by 26.4-31.4%, $p<0.05$), than in patients with conventional treatment. In addition, there was a significant increase in performance AOS (on 27.6-44.1%, $p<0.05$) levels in patients receiving complex treatment including drugs lipoic acid, thus improving the effectiveness of the therapy in DM type 1 and 2 type and hypothyroidism. Such an approach can lead to a reduction in the number of complications in patients with these nosologies.

Keywords: antioxidant system, free radical oxidation, hypothyroidism, diabetes, lipoic acid.

Введение

В настоящее время во многих работах показано, что постоянно увеличивающаяся заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всех странах приводит и к увеличению распространённости его хронических осложнений. Одними из основных факторов, ухудшающих качество и уменьшающих продолжительность жизни у таких пациентов, являются поздние осложнения СД: ангиопатия, нейропатия, ретинопатия и нефропатия, развивающиеся, в том числе по причине нарушения функционирования прооксидантно-

антиоксидантной системы, что связано с формированием окислительного стресса (ОС) [2, 9]. Другой распространенной неинфекционной патологией человека являются заболевания щитовидной железы, которые нередко приводят к развитию гипотиреозного состояния и занимают одно из основных мест в структуре эндокринопатий. При этом недостаток тиреоидных гормонов вызывает нарушения энергетического обмена и способствует нарушению баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе организма, что ведет к усилению процессов перекисного окисления биомолекул и способствует развитию разнообразных осложнений [6, 10]. Субстратами при интенсификации СРО, помимо клеточных мембран, могут являться полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липопротеиновых комплексов, что может приводить к атеросклеротическому повреждению сосудов и развитию неблагоприятных исходов при указанных выше заболеваниях. Увеличение концентрации циркулирующих окисленомодифицированных липопротеиновых комплексов может оказывать дополнительное повреждающее действие на клетки крови и сосудов [7]. Кроме того, в условиях ОС свободные радикалы, являясь высокореактивными нестабильными химическими соединениями, могут непосредственно повреждать сосудистую стенку, участвуя, в том числе, и в патогенезе микроангиопатий.

В ряде исследований было показано, что при экспериментальном диабете отмечается достоверное повышение активности перекисных процессов при эндокринной патологии, при этом далеко не всегда удавалось достичь физиологических показателей свободнорадикального окисления (СРО) на фоне традиционной гормонотерапии. Поэтому, принимая во внимание необходимость поддержания равновесия между процессами СРО и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в организме у больных СД и гипотиреозом, в условиях избыточного образования у них свободных радикалов целесообразно применение препаратов с антиоксидантной направленностью в комплексном лечении таких пациентов [3].

В настоящее время в научной литературе имеются сведения о возможности применения липоевой кислоты для коррекции ОС и повышения потенциала АОЗ в организме [5]. Липоевая кислота представляет собой универсальный антиоксидантный фактор, который реализует свое действие, как в клеточной мембране, так и в цитоплазме. При участии липоевой кислоты в организме происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов (например, токоферола, аскорбиновой кислоты).

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы являлось изучение показателей СРО и состояния АОЗ в крови пациентов с СД и гипотиреозом при использовании в комплексной терапии препаратов липоевой кислоты.

Материалы и методы

Биологическим материалом для исследования была кровь больных с СД 1 и 2 типа (n=88) и гипотиреозом (n=40), которые были разделены на группы в зависимости от проводимого лечения. Группу 1 (СД 1 типа, n=22), группу 2 (СД 2 типа, n=22) и группу 3 (гипотиреоз, n=20) составили пациенты, получавшие традиционную терапию; группу 4 (СД 1, n=22), группу 5 (СД 2 типа, n=22) и группу 6 (гипотиреоз, n=20) составили пациенты, получавшие дополнительно в рамках комплексной терапии тиолсодержащие препараты липоевой кислоты (этилендиаминовую и триметамоловую соли альфа-липоевой кислоты) в курсовой дозе не менее 3000 мг тиоктовой кислоты (парентерально). Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными (группа 7). Определение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови осуществляли в 1-е сутки нахождения больных в стационаре и на 10-й день после проведенного лечения. Обследование пациентов осуществлялось на базе отделений эндокринологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» департамента здравоохранения Краснодарского края и отделения эндокринологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Краснодар).

Состояние углеводного обмена в группе больных СД оценивали с помощью показателя гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), средние значения которого превышали физиологические значения (но достоверно не отличались между собой в группах 1, 2, 4, 5, p>0,05) и составили от 8,3±0,4 % до 9,4±0,6 %. Степень тяжести первичного гипотиреоза определяли по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), показатели которого составили в среднем в группе 3–14,9±2,1 мМЕ/л, в группе 6–17,1±1,6 мМЕ/л.

Для оценки уровня ОС в крови определяли продукты перекисной модификации биомолекул, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), а также тиоловые группы (SH-группы), как ключевой низкомолекулярный компонент, характеризующий состояние эндогенной АОС. С целью интегральной диагностики ОС рассчитали коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов (КОМБэр) по методике [4] и выражали в окислительных единицах активности (ОЕА).

Определение продуктов окислительной модификации биомолекул проводили на основании количественной оценки окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии вторичных продуктов окислительной модификации (преимущественно малонового диальдегида), содержащихся в эритроцитах, с тиобарбитуровой кислотой [1], и выражали в виде тиобарбитурового числа эритроцитов (ТБЧэр), в единицах оптической плотности (е.о.п.).

Определение тиоловых групп, содержащихся в гемолизате эритроцитов, проводили на основании взаимодействия с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой [8] и выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что у пациентов в группах 1–6 наблюдалось развитие ОС, которое сопровождалось повышением содержания продуктов окислительной модификации и уменьшением уровня тиоловых групп в эритроцитах.

При этом у больных СД и гипотиреозом до лечения выявлено достоверное снижение количества тиоловых групп в гемолизате ($p < 0,05$, по сравнению с показателями контрольной группы): в группе 1 – на 32,7 %, группе 2 – на 26,9 % , группе 3 – на 19,2 %, группе 4 – на 38,5 %, группе 5 – на 34,6 %, в группе 6 – на 23,1 %, что указывает на значительное истощение на клеточном уровне низкомолекулярного звена АОС на фоне явлений ОС при данных патологических состояниях (табл. 1).

Противоположно направленные изменения выявлены у больных СД и гипотиреозом при определении содержания ТБК-активных продуктов в эритроцитах, отражающих интенсивность процессов перекисного окисления на клеточном уровне. При этом увеличение показателя ТБЧ эритроцитов в различной степени выраженности отмечено во всех обследованных группах больных ($p < 0,05$, по сравнению с показателями контрольной группы): в группе 1 – на 49,5 %, группе 2 – на 41,8 % , группе 3 – на 28,6 %, группе 4 – на 57,1 %, группе 5 – на 40,7 %, в группе 6 – на 33,0 %, что свидетельствует об усилении неферментативного распада биосубстратов и чрезмерной интенсификации СРО. Известно, что ОС при СД и гипотиреозе сопровождается помимо образования свободных радикалов еще и увеличением уровня дикарбониллов в крови больных, преимущественно малонового диальдегида, образующегося в процессе СРО липидов при гиперлипидемии, а также глиоксаля и метилглиоксаля, образующихся в процессе аутоокисления глюкозы и фрагментации триозофосфатов при нарушениях углеводного обмена. Таким образом, ОС сопровождается накоплением очень токсичных карбонильных продуктов, способных вызывать значимое повреждение или модификацию молекул биополимеров.

Таблица 1

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы в крови у пациентов с СД и гипотиреозом до лечения ($M \pm m$)

Показатель\ биосубстрат	контроль (группа 7)	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	группа 5	группа 6
SH-группы, е.о.п	0,52 ± 0,03	0,35 ± 0,05 *	0,38 ± 0,01 *	0,42 ± 0,02 *	0,32 ± 0,02 *	0,34 ± 0,01 *	0,40 ± 0,03 *
ТБЧ эр., е.о.п.	0,91 ± 0,05	1,36 ± 0,07 *	1,29 ± 0,03*	1,17± 0,02 *	1,43 ± 0,04 *	1,28 ± 0,05*	1,21± 0,03 *
КОМБэр, ОЕА	0,00 ± 0,24*	23,12 ± 2,63*	18,06 ± 1,78*	11,70 ± 1,09*	28,61 ± 2,45*	23,04 ± 1,62*	14,52 ± 2,28*

*Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контролем (группа 7).*

КОМБэр, являющийся интегральным показателем ОС, был также достоверно повышен во всех обследованных группах больных, в большей степени у пациентов с СД 1 типа, что свидетельствует о наличии у них наиболее выраженного дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы. Следует отметить, что в обеих группах пациентов с гипотиреозом разнонаправленные изменения в содержании прооксидантных и антиоксидантных факторов были выражены в меньшей степени, чем аналогичные показатели у больных СД, указывающие в целом на несколько более существенное влияние на состояние процессов СРО нарушений углеводного обмена при СД, нежели метаболических нарушений, связанных с дефицитом йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

Обратимость реакции окисления сульфгидрильных групп в дисульфидные предполагает возможность поддержания гомеостаза тиоловых антиоксидантов в клетке без активации их биосинтеза. Известно, что у больных с эндокринной патологией уровень SH-групп зависит от эффективности проводимого лечения. Применение инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих средств (особенно производных тиомочевины) при СД, назначение при гипотиреозе тиреоидных гормонов, проявляющих в организме антиоксидантные свойства, способствует частичному восстановлению баланса прооксидантно-антиоксидантной системы. Это связано с тем, что любые медикаментозные средства, нормализующие метаболические процессы, в том числе углеводный и энергетический обмен, способны снижать прооксидантную нагрузку на клеточные структуры. Вместе с тем, необходимо отметить, что использование одной традиционной терапии не позволяет полностью ликвидировать дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы при СД и гипотиреозе, что подтверждается сохраняющимся снижением количества тиоловых групп и повышенным содержанием продуктов окислительной модификации в эритроцитах на 10-е сутки после назначенной терапии: в группе 1 – на 15,4 % и 22,0 %, в группе 2 – на 17,3 % и 6,6 %, в группе 3 – на 11,5 % и 5,5 % соответственно (табл. 2).

Принимая во внимание полученные результаты, характеризующие уровень СРО и состояние АОС, для интегральной оценки ОС был рассчитан КОМБэр, который у пациентов с СД и гипотиреозом, получающих традиционную терапию, достоверно превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы в крови у пациентов с СД и гипотиреозом после проведенной терапии (M±m)

Показатель\ биосубстрат	контроль (группа 7)	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	группа 5	группа 6
SH-группы, е.о.п	0,52 ± 0,03	0,44 ± 0,03*	0,43 ± 0,02*	0,46 ± 0,03	0,44 ± 0,02 ^	0,49 ± 0,01^	0,51 ± 0,04
ТБЧ эр., е.о.п.	0,91 ± 0,02	1,11 ± 0,02*, ^	0,97 ± 0,03^	0,96 ± 0,05 ^	0,98 ± 0,02 ^	0,92 ± 0,01^	0,89 ± 0,02^
КОМБэр, ОЕА	0,00 ± 0,24*	8,88 ± 1,59 *, ^	8,73 ± 0,95 *, ^	5,76 ± 0,38 *, ^	7,84 ± 1,06 *, ^	2,76 ± 0,70 ^	0,89 ± 0,33 ^

*Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контролем (группа 7), ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.*

В то же время использование в комплексной терапии препаратов липоевой кислоты позволило уменьшить явления ОС в большей мере, чем применение традиционного лечения. Было установлено, что уровень тиоловых групп у этих пациентов повысился в крови после проведенной терапии более существенно: в группе 4 – на 37,5 %, в группе 5 – на 44,1 %, в группе 6 – на 27,6 %. При этом содержание ТБК-активных продуктов у этих же групп больных статистически значимо снизилось: в группе 4 – на 31,4 %, в группе 5 – на 28,1 %, в группе 6 – на 26,4 %. Интегральный показатель КОМБэр также значительно снизился у этих пациентов в сравнении с результатами до лечения и достоверно не отличался от значений в контрольной группе ($p > 0,05$), за исключением КОМБэр при СД 1 типа в группе 4, который, хотя и снизился на 72,6 % в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$), все же был выше, чем у больных с СД 2 типа и гипотиреозом, на 5,08 ОЕА и 6,95 ОЕА соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают существенную роль липоевой кислоты в регуляции неконтролируемых свободнорадикальных процессов и обмене восстановительных эквивалентов эндогенной АОС.

Среди показателей, характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, отмечено более выраженное влияние препаратов липоевой кислоты на показатели низкомолекулярного звена АОС, в особенности у пациентов с СД 2 типа, что свидетельствует о ведущей роли процессов перекисного окисления в формировании поздних

осложнений у данной категории больных и необходимости своевременной коррекции метаболических нарушений у них с помощью комплексной терапии, включающей средства с антиоксидантной направленностью.

Таким образом, на основании выполненных исследований отмечено в различной степени выраженное улучшение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у всех обследованных групп больных, более существенное у пациентов с СД и гипотиреозом, получавших в комплексной терапии препараты липоевой кислоты. Преимущества комплексного лечения заключаются в том, что дополнительное применение препаратов с антиоксидантной направленностью позволяет в более короткие сроки восстановить показатели СРО и АОС практически до физиологических значений.

Выводы

Изменения показателей СРО и состояния АОС, наблюдающиеся при СД и гипотиреозе, указывают на формирование у этих пациентов ОС, выраженного в большей степени при СД 1 типа. Применение в комплексной терапии препаратов липоевой кислоты с антиоксидантной направленностью позволяет достоверно уменьшить интенсивность СРО и восстановить потенциал АОС у больных СД и гипотиреозом уже на 10-е сутки после назначения лечебных мероприятий, особенно при СД 2 типа. Использование интегрального показателя КОМБэр позволяет более объективно осуществлять мониторинг состояния прооксидантно-антиоксидантной системы при эндокринной патологии и оценивать эффективность проводимой терапии.

Список литературы

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
2. Кудряшова М.В., Довгалюк Ю.В. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови, свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 5. – С. 9-12.
3. Ланкин В.З. Тихазе А.К., Каминный А.И., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований // Патогенез. – 2004. – № 1. – С. 71-86.
4. Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. Способ диагностики окислительного стресса организма человека. Патент на изобретение № 2236008, Российская Федерация, МПК G01N33/48. – Заявл. 28.07.2003; опубл. 10.09.2004 – Б.25. – 10 с.

5. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 10. – С. 437-442.
6. Duntas L.H., Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 2002, vol. 12, pp. 287-293.
7. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A., Circulating levels of oxidized low- density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*, 2002, vol. 12, pp. 1003-1007.
8. Ellman G.L., Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Bioch. Biophys*, 1959, vol. 82, pp.70-77.
9. Meigs J., Larson M., Fox C., Keaney J., Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, pp. 2529-2535.
10. Retsky K.L., Freeman M.W., Frei B., Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification. *J. Biol. Chem*, 2003, vol. 268, pp. 1304-1309.

Рецензенты:

Быков И.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.