

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

ЯНОВСКИЙ КОНСТАНТИН ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2355-4407; аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Реферат. Введение. Сахарный диабет II типа имеет множество негативных факторов, влияющих на течение инфаркта миокарда, среди которых как метаболические показатели (уровень гликированного гемоглобина, показатели липидного спектра), так и неврологические (тяжесть диабетической полинейропатии, в том числе и кардиальной автономной нейропатии). **Цель исследования** – оценка влияния альфа-липовой кислоты на частоту и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией. **Материал и методы.** В исследуемую группу было включено 100 человек в возрасте от 60 до 75 лет с имеющимся диагнозом сахарного диабета, установленным на основании имеющихся документов, и инфарктом миокарда, установленным на основании клинических проявлений, повышения уровня креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-МВ, тропонина-Т, наличия элевации сегмента ST и зубца Q на электрокардиограмме, проведенной по стандартному протоколу в 12 отведениях. В качестве терапии инфаркта миокарда у всех пациентов использовались стрептокиназа, зосенорил, метопролол XR, аторвастатин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота. В качестве терапии сахарного диабета применялись растворимый инсулин (возулим), инсулин средней продолжительности действия (ринсулин НПХ). Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов инфаркта миокарда и диабетической полинейропатии по шкале NSS, выполнялось стандартное ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу, фракция выброса составил более 55%, но для дальнейшего статистического анализа принималась равной 55%. Оценивалась сократительная способность сердца, наличие признаков гипертрофии миокарда, нарушения ритма. Проводились пробы Вальсальвы и 30:15 для оценки функционального состояния сердца. Лабораторное обследование включало в себя исследование уровня креатинфосфокиназы-МВ, тропонина-Т, контроль гликемии (гликемический профиль), оценка уровня HbA1C, липидного спектра. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Применение альфа-липовой кислоты в комплексе со стандартным лечением инфаркта миокарда и поддержанием целевых уровней гликемии приводит к улучшению функциональных показателей миокарда, метаболических показателей углеводного и частично липидного обмена, снижению частоты нарушений ритма. Также увеличивается средний показатель фракции выброса. Результаты подтверждают возможность назначения альфа-липовой кислоты пациентам с инфарктом миокарда и сахарным диабетом II типа, сопровождающимся диабетической полинейропатией. **Выводы.** Установлено что раннее назначение альфа-липовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией приводит к улучшению функциональных показателей сердца, снижает частоту появления нарушений ритма. Также отмечается улучшение показателей липидного и углеводного обмена, что также может оказывать положительное влияние на течение и последствия инфаркта миокарда у данных пациентов.

Ключевые слова: альфа-липовая кислота, инфаркт миокарда, сахарный диабет II типа, диабетическая полинейропатия.

Для ссылки: Яновский, К.Г. Влияние альфа-липовой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией / К.Г. Яновский // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 42–47. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).42-47.

THE EFFECT OF ALPHA-LIPOIC ACID ON THE INCIDENCE OF COMPLICATIONS AND CONSEQUENCES OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND DIABETIC POLYNEUROPATHY

YANOVSKY KONSTANTIN G., ORCID ID: 0000-0002-2355-4407; postgraduate student of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Abstract. Background. Type II diabetes mellitus poses numerous negative factors affecting the course of myocardial infarction, including both metabolic indicators (glycated hemoglobin levels, lipid spectrum indicators) and neurological factors (severity of diabetic polyneuropathy, including cardiac autonomic neuropathy). **Aim.** The aim of the study was to evaluate the effect of alpha-lipoic acid on the incidence and consequences of myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. **Material and methods.** The study group included 100 people aged 60–75 years old with the existing diagnosis of diabetes mellitus determined according to available documents and myocardial infarction determined according to clinical manifestations, increased levels of CPK, CPK-MB, Troponin-T,

presence of ST-segment elevation and Q-wave on ECG performed according to the standard protocol in 12 leads. Streptokinase, zofenopril, metoprolol XR, atorvastatin, clopidogrel, and acetylsalicylic acid were used as therapy for myocardial infarction in all patients. Soluble insulin (Vozulim), and medium-acting insulin (Rinsulin NPX) were used as therapy for diabetes mellitus. Study protocol: First examination included assessment of clinical symptoms of myocardial infarction and diabetic polyneuropathy by NSS scale, standard ECG was performed, ECHO-CG was performed according to standard protocol, ejection fraction over 55% for further statistical analysis was taken as equal to 55%. Cardiac contractility, signs of myocardial hypertrophy and rhythm disturbances were assessed. Valsalva and 30:15 tests were performed to assess the functional state of the heart. Laboratory examination included CPK MB, Troponin-T level, glycemic control (glycemic profile), HbA1C level, and lipid spectrum assessment. The obtained data were processed using Statistica 10 program, and Microsoft Excel 2010. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** Application of alpha-lipoic acid in combination with standard treatment of myocardial infarction and maintenance of target glycemic levels leads to improvement of functional myocardial parameters, metabolic parameters of carbohydrate and partially lipid metabolism, as well as to reduction of rhythm disturbances incidence. The mean ejection fraction index increases as well. The results confirm the possibility of prescribing alpha-lipoic acid to patients with myocardial infarction and type II diabetes associated with diabetic polyneuropathy. **Conclusion.** It was established that early administration of alpha-lipoic acid in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy leads to improvement of functional heart parameters, and reduces the incidence of rhythm disturbances. Improvement of lipid and carbohydrate metabolism was also noted, which may also have a positive effect on the course and consequences of myocardial infarction in these patients.

Key words: alpha-lipoic acid, myocardial infarction, type II diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy.

For reference: Yanovsky KG. The effects of alpha-lipoic acid on the incidence of complications and consequences of myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 42-47. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).42-47.

Введение. Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. Согласно данным Международной диабетической федерации, к 2045 г. количество людей с данным заболеванием составит около 700 млн [1]. Сахарный диабет в значительной степени усугубляет тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний и негативно влияет на прогноз таких больных. Многие ученые относят сахарный диабет II типа к сердечно-сосудистым заболеваниям [2]. При этом в патогенезе сахарного диабета (СД) II типа и его осложнений огромную роль играет инсулинрезистентность, приводящая к хронической гипергликемии и нарушениям липидного, белкового, углеводного обменов [3]. С другой стороны, важным фактором является окислительный стресс, приводящий к дисфункции эндотелия [4].

Широко известно, что гипергликемия является независимым фактором риска, ухудшающим прогноз у пациентов с инфарктом миокарда [5]. Также известно, что свободные жирные кислоты снижают выраженность инсулинопосредованной вазодилатации и продукции оксида азота [6]. А высокие показатели холестерина и триглицеридов ведут к повышенному риску сердечно-сосудистых происшествий как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [7].

Исходя из вышеизложенного, препарат, который может влиять на эти параметры, может оказать положительный эффект на последствия данных нарушений. Таким препаратом может стать альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Она обладает антиоксидантным эффектом, тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза, замедляет процессы гликирования белков, а также улучшает усвоение глюкозы клетками и участвует в поддержании стабильного уровня глюкозы в крови. Альфа-липоевая кислота обладает положительным липотропным эффектом, что смещает липидный спектр к ненасыщенным жирным кислотам, снижает уровень общего холестерина и насыщенных жирных кислот

[8]. Еще в 2000 г. работа G. Коçак выявила снижение холестерина и триглицеридов у лабораторных животных на фоне применения тиоктовой кислоты [9]. В 2014 г. была опубликована работа M.N. Stankovic, продемонстрировавшая снижение содержания свободных жирных кислот у пациентов под воздействием альфа-липоевой кислоты [10].

Кардиальная автономная нейропатия, являясь одним из осложнений сахарного диабета, также служит причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, вследствие появления безболевой ишемии, летальных нарушений ритма, тахикардии, сбоев в регуляции артериального давления [11, 12]. Представляет интерес, что, по данным некоторых исследований, периферическая нейропатия достоверно связана с ростом сердечно-сосудистых рисков [13]. Это особенно важно, так как есть исследования, которые демонстрируют, что распространенность диабетической нейропатии у пациентов с впервые выявленным СД может достигать 59,6% в зависимости от региона [14, 15]. А распространенность автономной кардиальной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом, выявленным впервые, может достигать до 15,6% в зависимости от методов диагностики [16].

Основной областью применения альфа-липоевой кислоты в эндокринологии является лечение диабетической нейропатии. Имеется ряд исследований, посвященных влиянию тиоктовой кислоты на кардиальную автономную нейропатию. Исследования DEKAN и R. Pop-Busui (2017), изучавшие возможные эффекты альфа-липоевой кислоты на течение кардиоваскулярной автономной нейропатии, показали безопасность применения тиоктовой кислоты. Довольно скромный терапевтический эффект может быть обусловлен недостаточным количеством исследуемых (суммарно 61 пациент) [17]. В работе Ю.С. Канорской (2011) отмечается эффективность альфа-липоевой кислоты в противорецидивной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и СД II типа [18].

Представляют интерес работы, посвященные другим эффектам альфа-липовой кислоты. Так, несколько исследований, проведенных на крысах *in vivo*, продемонстрировали возможность избежать некроза и дальнейшего апоптоза кардиальных миоцитов, что привело к сокращению размеров инфаркта миокарда на 41,5% [19, 20], а также привело к снижению частоты проявления постинфарктной аритмии [21]. Еще в одном исследовании подчеркивался потенциал тиоктовой кислоты в регенеративной терапии при заболеваниях сердца. Это связано с ее стимулирующим действием на дифференцировку кардиомиоцитов [22].

Стоит отметить, что, несмотря на положительное влияние тиоктовой кислоты на факторы, ухудшающие прогноз у пациентов с инфарктом миокарда, исследований по изучению ее влияния на частоту развития осложнений инфаркта миокарда не проводилось. К числу таких осложнений относят: острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, появление летальных и нелетальных аритмий, тромбоз ветвей легочной артерии, летальный исход, рецидив ОКС, постинфарктный кардиосклероз. Ввиду малого количества исследований на людях с нарушениями углеводного обмена, посвященных данной тематике, изучение влияния альфа-липовой кислоты на динамику лабораторных и инструментальных маркеров инфаркта миокарда является актуальным и обоснованным.

Материал и методы. В исследуемую группу было включено 100 человек в возрасте от 60 до 75 лет с диагнозом: сахарный диабет, установленный на основании имеющихся документов, и инфаркт миокарда, установленный на основании клинических проявлений, повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), МВ-фракции КФК, тропонина-Т, наличия элевации сегмента ST и зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ).

В качестве терапии инфаркта миокарда у всех пациентов использовались стрептокиназа, зофеноприл, метопролол XR, аторвастатин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота. В качестве терапии сахарного диабета применялись растворимый инсулин (возулим), инсулин средней продолжительности действия (ринсулин НПХ). Дозы вводимого инсулина определялись целевой гликемией 7–11 ммоль/л.

В качестве критериев исключения были выбраны следующие факторы: наличие наркотической, алкогольной или другой зависимости, клапанных пороков сердца, эндокардита, врожденных пороков, гемодинамически значимых аритмий, повторного инфаркта миокарда. Также в исследование не включались пациенты с абсолютными противопоказаниями к назначаемым препаратам, пациенты с диабетической нефропатией 4–5-й ст., ретинопатией III стадии, с ампутированными конечностями. Пациенты с онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III стадии IV функционального класса, артериальной гипертензией 3-й степени также были исключены. Исследование одобрено этическим комитетом Кубанского ГМУ Минздрава России. Всем пациентам была разъяснена процедура участия в исследова-

нии и подписано добровольное информированное согласие.

В ходе исследования у всех пациентов на основании шкалы NSS (Neural Symptom Score) были выявлены признаки диабетической полинейропатии. Далее, путем рандомизации методом квадратов, были выделены две группы. Пациентам в группе 1 была дополнительно к получаемому лечению назначена тиоктовая кислота в дозировке 600 мг внутрь 1 раз в сут в течение 3 мес. Всем пациентам помимо вышеуказанных обследований было проведено исследование липидного спектра, гликированного гемоглобина, выполнены ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), проведены пробы на наличие кардиальной автономной нейропатии. Данные исследования проводились исходно и через 3 мес лечения. Полученные данные представлены в *табл. 1*.

Было сформировано две группы. В группу 1 вошли 20 мужчин и 30 женщин, средний возраст составил (65,2±3,28) года, средний уровень гликированного гемоглобина – (7,89±0,8)%, средний уровень общего холестерина – (4,55±0,93) ммоль/л. Средний балл по шкале оценки неврологической симптоматики (NSS) составил (5,2±1,98) балла. Уровень кардиального тропонина-Т в среднем составил (24,08±7,53) нг/мл. Средний уровень коэффициента Вальсальвы составил 1,518±0,1, а коэффициент пробы 30:15 – 1,338±0,1. Фракция выброса составила (50,92±6,37)%. В группу 2 (контрольная) вошли 27 мужчин и 23 женщины, средний возраст составил (65,6±3,08) года, средний уровень гликированного гемоглобина – (8,02±0,77)%, средний уровень общего холестерина – (4,77±0,95) ммоль/л. Средний балл по шкале оценки неврологической симптоматики (NSS) составил (4,73±2,56) балла. Уровень кардиального тропонина-Т в среднем составил (21,57±6,39) нг/мл. Средний уровень коэффициента Вальсальвы со-

Таблица 1

Характеристики групп на стационарном этапе

Table 1

Characteristics of groups at the stationary stage

Показатель	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	65,2±3,28	65,6±3,08
Мужчины, чел.	20	27
Женщины, чел.	30	23
HbA1c, %	7,89±0,8	8,02±0,77
ОХ, ммоль/л	4,55±0,93	4,77±0,95
ТГ, ммоль/л	1,94±0,38	2,0±0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,04±0,54	3,05±0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,24	1,23±0,2
NSS, балл	5,2±1,98	4,73±2,56
Тропонин-Т, нг/мл	24,08±7,53	21,57±6,39
К.В.	1,518±0,1	1,508±0,11
30:15	1,338±0,1	1,349±0,12
ФВ, %	50,92±6,37	49,51±7,63

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; NSS – Neural symptom score, шкала неврологических симптомов полинейропатии; ОХ – общий холестерин; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – коэффициент пробы 30:15; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ФВ – фракция выброса.

ставил $1,508 \pm 0,11$, а коэффициент пробы 30:15 – $1,349 \pm 0,12$. Фракция выброса в контрольной группе составила $(49,51 \pm 7,63)\%$. Сформированные группы получились однородными по исследуемым параметрам. Для оценки однородности групп использовался знакоранговый критерий, для оценки изменений параметров после лечения использовался W-критерий Уилкоксона, для оценки распространенности осложнений инфаркта миокарда до и после лечения использовался критерий Мак-Немара.

Результаты и их обсуждение. Данные групп через 3 мес после начала исследования представлены в *табл. 2*.

Таким образом, средний уровень гликированного гемоглобина на фоне получаемого лечения достоверно снизился в обеих группах до $6,89\%$ ($T\bar{z}/T_k=20,5/152$; $p<0,05$) и до $7,15\%$ ($T\bar{z}/T_k=54,5/152$; $p<0,05$) соответственно. Однако у пациентов в 1-й группе снижение гликированного гемоглобина оказалось более выраженным, разница составила $0,26\%$ ($T\bar{z}/T_k=149/152$; $p<0,05$). Показатели общего холестерина также продемонстрировали снижение в обеих группах: $3,9$ ммоль/л ($T\bar{z}/T_k=142/152$; $p<0,05$) для 2-й группы и $3,24$ ммоль/л ($T\bar{z}/T_k=44/152$; $p<0,05$) для 1-й группы. Влияние препарата на другие показатели липидного спектра не подтвердилось,

изменения не были достоверны и находились в пределах статистической погрешности.

В 1-й группе отмечается достоверное снижение симптомов полинейропатии. У пациентов, получавших тиоктовую кислоту, средний балл по шкале NSS снизился до $3,2$ ($T\bar{z}/T_k=6/101$; $p<0,05$), тогда как во 2-й группе достоверного снижения замечено не было, а средний балл составил $5,26$ ($T\bar{z}/T_k=147,5/91$; $p>0,05$).

Стоит отметить положительный эффект альфа-липовой кислоты на миокард. Так, отмечен достоверный прирост коэффициента Вальсальвы в группе пациентов, получавших препарат, на $0,054$ ($T\bar{z}/T_k=134,5/140$; $p<0,05$) и коэффициента 30:15 на $0,05$ ($T\bar{z}/T_k=142/152$; $p<0,05$). Во 2-й группе прирост коэффициента Вальсальвы составил $0,014$ ($T\bar{z}/T_k=208/152$; $p>0,05$), а коэффициент 30:15 уменьшился на $0,025$ ($T\bar{z}/T_k=180/152$; $p>0,05$). Помимо этого в 1-й группе фоновый уровень тропонина-T достоверно ниже: $11,57$ нг/мл против $18,75$ нг/мл ($T\bar{z}/T_k=98/152$; $p<0,05$). Особый интерес представляет достоверное увеличение фракции выброса в исследуемой группы с $50,92$ до $52,46\%$ ($T\bar{z}/T_k=1/8$; $p<0,05$), в отличие от контрольной группы, где данный параметр не изменился и составил $49,51\%$ до лечения и $49,19\%$ – после.

Изменения таких осложнений инфаркта миокарда, как нелетальные аритмии и гипертрофические изменения сердечной мышцы до и после лечения были оценены при помощи критерия Мак-Немара. Результаты представлены в *табл. 3*.

Как следует из таблиц, тиоктовая кислота не оказала достоверного положительного эффекта относительно появления нелетальных аритмий. Число осложнений снизилось на 4% , при этом результат оказался недостоверным ($\chi^2=0,158$; $p>0,05$). Однако эффективность альфа-липовой кислоты относительно гипертрофических изменений миокарда была достоверно зафиксирована. Распространенность данных изменений снизилась на 12% ($\chi^2=0,015$; $p<0,05$) в группе пациентов, получавших данный препарат, и достоверно не изменилась во 2-й группе (-2% , $\chi^2=0,318$; $p>0,05$).

Выводы. Таким образом, у пациентов, получающих тиоктовую кислоту выявлено достоверное снижение нескольких важнейших факторов сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете – гликированного гемоглобина, общего холестерина. Недостоверные изменения параметров липидного спектра могут быть связаны с недостаточным време-

Таблица 2

Группы пациентов через 3 мес после начала исследования

Table 2

Groups of patients 3 months after the start of the study

Показатель	Группа 1	Группа 2
HbA1c, %	$6,89 \pm 0,38$	$7,15 \pm 0,59$
ОХ, ммоль/л	$3,24 \pm 0,66$	$3,9 \pm 0,78$
NSS, балл	$3,2 \pm 0,97$	$5,26 \pm 1,97$
Тропонин Т, нг/мл	$11,57 \pm 8,59$	$18,75 \pm 11,91$
К.В.	$1,56 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,08$
30:15	$1,39 \pm 0,07$	$1,32 \pm 0,08$
ФВ, %	$52,46 \pm 3,96$	$49,19 \pm 7,37$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 0,34$	$2,07 \pm 0,38$
ЛПНП, ммоль/л	$3,01 \pm 0,46$	$2,99 \pm 0,47$
ЛПВП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,27$	$1,42 \pm 0,32$

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; NSS – Neural symptom score, шкала неврологических симптомов полинейропатии; ОХ – общий холестерин; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – коэффициент пробы 30:15; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ФВ – фракция выброса.

Таблица 3

Распространенность нелетальных аритмий и гипертрофических изменений миокарда до и после лечения

Table 3

The prevalence of non-lethal arrhythmias and hypertrophic changes in the myocardium before and after treatment

Показатель	Группа 1, до лечения, n (%)	Группа 1, после лечения, n (%)	Контроль, до лечения, n (%)	Контроль, после лечения, n (%)	p (χ^2), до/после лечения
Нелетальные аритмии	9 (18%)	7 (14%)	7 (14%)	7 (14%)	0,158/1,00
Гипертрофические изменения миокарда	10 (20%)	4 (8%)	10 (20%)	9 (18%)	0,015/0,318

нем наблюдения. Помимо этого получено достоверное снижение фонового уровня тропонинов, а также прирост фракции выброса, что свидетельствует о менее выраженном поражении и даже ускоренном восстановлении сердечной мышцы на фоне приема тиоктовой кислоты. Отсутствие достоверных изменений числа непетальных аритмий может быть связано как с малым числом наблюдений ($n=50$), так и с недостаточным сроком наблюдения (3 мес). Учитывая положительные результаты со стороны ремоделирования миокарда, снижение выраженности полинейропатии, а также положительный прирост коэффициента Вальсальвы и пробы 30:15, можно ожидать положительную динамику и по распространенности нарушений ритма.

В целом, объединяя полученные данные, можно сделать вывод, что тиоктовая кислота оказывает положительный эффект не только на факторы кардиоваскулярного риска при сахарном диабете, но и непосредственно влияет на частоту осложнений инфаркта миокарда. Это требует дальнейшего исследования.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Влияние тиоктовой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с различной длительностью сахарного диабета II типа и диабетической полинейропатией», утвержденной ученым советом ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels. – Belgium: International Diabetes Federation, 2019. – URL: <http://www.diabetesatlas.org>
- Hajar, R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives / R. Hajar // Heart Views. – 2017. – № 18 (3). – P.109–114.
- Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
- Gao, L. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling / L. Gao, G.E. Mann // Cardiovasc. Res. – 2009. – № 82. – P.9–20.
- Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes / M. Kosiborod, S.S. Rathore, S.E. Inzucchi [et al.] // Circulation. – 2005. – № 111 (23). – P.3078–3086.
- Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook [et al.] // Diabetes. – 2000. – № 49 (7). – P.1231–1238.
- Endothelial dysfunction in neuroprogressive disorders-causes and suggested treatments / G. Morris, B.K. Puri, L. Olive [et al.] // BMC Med. – 2020. – № 18 (1). – P.305.
- Мохорт, Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете / Т.В. Мохорт // Медицинские новости. – 2011. – Т. 3. – С.67–71.
- ADIC Study Group-Antioxidants in Diabetes-Induced Complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes / G. Koçak, F. Aktan, O. Canbolat [et al.] // Diabetes Nutr. Metab. – 2000. – № 13 (6). – P.308–318.
- The effects of α -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD / M.N. Stanković, D. Mladenović, M. Ninković [et al.] // J. Med. Food. – 2014. – № 17 (2). – P.254–261.
- Влияние бенфотиамина на состояние инсулиновой резистентности, содержание некоторых противовоспалительных факторов при сахарном диабете и кардиальной автономной нейропатии / В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко, В.Б. Сегин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.4. – С.78–82.
- Dhumad, M.M. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus / M.M. Dhumad, F.B. Hamdan, M.S. Khudhair // Sci. Rep. – 2021. – № 11. – P.3576.
- Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus / J.R.W. Browning, S. Lusignan, A. McGovern [et al.] // Heart. – 2014. – № 100. – P.1837–1843.
- Uddin, F. Prevalence of diabetic complications in newly diagnosed type 2 diabetes patients in pakistan: findings from national registry / F. Uddin, B. Ali, N. Junaid // Journal of ayub medical college. – 2018. – № 4 (30). – P.652–658.
- A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / H.K. Gill, S.B. Yadav, V. Ramesh, E. Bhatia // J. Postgrad. Med. – 2014. – № 60 (3). – P.270–275.
- Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) / G. Zoppini, V. Cacciatori, D. Raimondo [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – № 38 (8). – P.1487–1493.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui, G.W. Evans, H.C. Gerstein [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – № 33. – P.1578–1584.
- Канорский, С.Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С.171–177.
- Oh, S.K. Cardioprotective effects of alpha-lipoic Acid on myocardial reperfusion injury: suppression of reactive oxygen species generation and activation of mitogen-activated protein kinase / S.K. Oh, K.H. Yun, N.J. Yoo // Korean Circ. J. – 2009. – № 39 (9). – P.359–366.
- α -Lipoic Acid Reduces Infarct Size and Preserves Cardiac Function in Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Activation of PI3K/Akt/Nrf2 Pathway / C. Deng, Z. Sun, G. Tong [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8. – P.e58371.
- Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts / M. Dudek, J. Knutelska, M. Bednarski [et al.] // Pharmacological Reports. – 2014. – № 66 (3). – P.499–504.

22. Alpha-lipoic acid enhances DMSO-induced cardiomyogenic differentiation of P19 cells / X. Hen, Q. Yang, P. Jin, X. Li // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2014. – № 46 (9). – P.766–773.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017; 18 (3): 109-114.
3. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VF. *Endokrinologiya [Endocrinology]*. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2007; 432 p.
4. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res*. 2009; 82 (1): 9-20.
5. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005; 111 (23): 3078-3086.
6. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes*. 2000; 49 (7): 1231-1238.
7. Morris G, Puri BK, Olive L, Carvalho A, Berk M, Walder K, Gustad LT, Maes M. Endothelial dysfunction in neuroprogressive disorders-causes and suggested treatments. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 305.
8. Mohort TV. Alfa-lipoevaya kislota: polifaktornoe vliyaniye i obosnovaniye vozmozhnostey ispol'zovaniya pri saharanom diabete [Alpha-lipoic acid: polyfactory influence and justification of the possibilities of use in diabetes mellitus]. *Medicinskie novosti [Medical News]*. 2011; 3: 67-71.
9. Koçak G, Aktan F, Canbolat O, Ozoğul C, Elbeğ S, Yildizoglu-Ari N, Karasu C; ADIC Study Group-Antioxidants in Diabetes-Induced Complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2000; 13 (6): 308-318.
10. Stanković MN, Mladenović D, Ninković M, Ethuričić I, Sobajić S, Jorgačević B, de Luka S, Vukicevic RJ, Radosavljević TS. The effects of α -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD. *J Med Food*. 2014; 17 (2): 254-261.
11. Sergienko VA. Vliyaniye benfotiamina na sostoyaniye insulinovoy rezistentnosti, sodержaniye nekotorykh pro i protivospalitel'nykh faktorov pri saharanom diabete i kardial'noj avtonomnoj nejropatii [Influence of benfotiamine on the state of insulin resistance, the content of some pro- and anti-inflammatory factors in diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2019; 4: 78-82.
12. Dhumad MM, Hamdan FB, Khudhair MS. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021; 11: 3576.
13. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014; 100 (23): 1837-1843.
14. Uddin F, Ali B, Junaid N. Prevalence Of Diabetic Complications In Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients In Pakistan: Findings From National Registry. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018; 30 (Suppl 1) (4): 652-658.
15. Gill HK, Yadav SB, Ramesh V, Bhatia E. A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 2014; 60 (3): 270-275.
16. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, Bergamini C, Targher G, Santi L, Thomaseth K, Bellavere F, Bonadonna RC, Bonora E. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care*. 2015; 38 (8): 1487-1493.
17. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1578-1584.
18. Kanorskiy SG. Sovremennaya farmakoterapiya fibrillyacii predserdij [Modern pharmacotherapy of atrial fibrillation]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017; 7: 171-177.
19. Oh SK, Yun KH, Yoo NJ, Kim NH, Kim MS, Park BR, Jeong JW. Cardioprotective effects of alpha-lipoic Acid on myocardial reperfusion injury: suppression of reactive oxygen species generation and activation of mitogen-activated protein kinase. *Korean Circ J*. 2009; 39 (9): 359-366.
20. Deng C, Sun Z, Tong G, Yi W, Ma L, Zhao B, Cheng L, Zhang J, Cao F, Yi D. α -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58371. DOI: 10.1371/journal.pone.0058371
21. Dudek M, Knutelska J, Bednarski M, Nowiński L, Zygmunt M, Biłska-Wilkosz A, Iciek M, Otto M, Żytka I, Sapa J, Włodek L, Filipek B. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. *Pharmacol Rep*. 2014; 66 (3): 499-504.
22. Shen X, Yang Q, Jin P, Li X. Alpha-lipoic acid enhances DMSO-induced cardiomyogenic differentiation of P19 cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014; 46 (9): 766-773.