

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМИНЕНИЕМ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования - оценить значения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА) до терапии и в процессе проводимой стандартной и комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты (АЛК).

Материалы и методы: обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых $59,6 \pm 9,11$ лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. Все пациенты в зависимости от характера проводимой терапии были разделены на 2 подгруппы – подгруппа IA (стандартной терапии) и подгруппа IB (комбинированной терапии). Всем пациентам проводилось измерение кфСРПВ с помощью реографии, а также ультразвуковая доплерография сонных артерий до терапии и через 3 месяца терапии.

Результаты. У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены значения кфСРПВ ($p < 0,05$). У пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены значения кфСРПВ ($12,29 \pm 2,10$ м/с vs $11,02 \pm 2,15$ м/с; $p_{12} = 0,0009$). У пациентов 1-ой группы ТИМ

ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$), у пациентов 2-ой группы также ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p=0,00001$). Кроме того, у пациентов 1-ой группы ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с пациентами 2-ой группы ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p=0,00001$). У пациентов 1-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($10,60 \pm 2,26$ м/с vs $10,23 \pm 2,16$ м/с; $p>0,05$) и ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,07$ мм vs $1,07 \pm 0,07$ мм; $p>0,05$). У пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено незначительное снижение кфСРПВ ($9,85 \pm 2,10$ м/с vs $9,49 \pm 2,10$ м/с), ТИМ ОСА ($1,07 \pm 0,10$ мм vs $1,05 \pm 0,10$ мм; $p>0,05$), однако достоверной разницы не было ($p>0,05$). У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($12,64 \pm 1,87$ м/с vs $12,12 \pm 1,88$ м/с; $p>0,05$), достоверное снижение ТИМ ОСА ($1,24 \pm 0,08$ мм vs $1,21 \pm 0,09$ мм; $p=0,0302$). У пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($11,37 \pm 2,10$ м/с vs $10,83 \pm 2,07$ м/с; $p>0,05$), а также ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,14$ мм; $p>0,05$).

Выводы. Применение в схемах комбинированной терапии АЛК способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса, улучшению эластичности сосудистой стенки, однако необходимо проведение дальнейших клинических исследований с более длительным сроком наблюдения для уточнения роли АЛК в снижении резидуального сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в том числе и СД 2-го типа и улучшению вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Для пациентов с сопутствующим СД 2-го типа показаны преимущества проведения комбинированной терапии с добавлением АЛК.

Ключевые слова: каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, артериальная жёсткость, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, альфа-липовая кислота.

Резюме

Вплив комбінованої терапії із застосуванням альфа-ліпоєвої кислоти на показники ураження судин у хворих на ішемічну хворобу серця

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Мета дослідження - оцінити значення каротидно-феморальну швидкість розповсюдження пульсової хвилі (кфШРПХ) і товщини комплексу інтима медіа загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в залежності від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і характеру ураження коронарних артерій (КА) до терапії і в процесі проведеної стандартної і комбінованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК).

Матеріали і методи: обстежено 131 пацієнт з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік яких $59,6 \pm 9,11$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців відповідної статі і віку. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група ($n = 70$) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група ($n = 61$) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. Всі пацієнти в залежності від характеру проведеної терапії були розділені на 2 підгрупи - підгрупа ІА (стандартної терапії) і підгрупа ІВ (комбінованої терапії). Всім пацієнтам проводилося вимірювання кфШРПХ за допомогою реографії, а також ультразвукова доплерографія сонних артерій до терапії і через 3 місяці терапії.

Результати. У пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою контролю були достовірно підвищені значення кфШРПХ ($p < 0,05$). У пацієнтів 1-ої групи в порівнянні з 2-ї групою були достовірно підвищені значення кфШРПХ В ($12,29 \pm 2,10$ м/с vs $11,02 \pm 2,15$ м/с; $p_{12} = 0,0009$). У пацієнтів 1-ої групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з групою контролю ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$), у пацієнтів 2-ї групи також ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з групою контролю ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$). Крім того у пацієнтів 1-ї групи ТІМ ЗСА була достовірно вище в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p = 0,00001$). У пацієнтів 1-ої групи стандартної терапії через 3 місяці лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ ($10,60 \pm 2,26$ м/с vs $10,23 \pm 2,16$ м/с;

$p > 0,05$) і ТІМ ЗСА ($1,11 \pm 0,07$ мм vs $1,07 \pm 0,07$ мм; $p > 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи стандартної терапії через 3 місяці лікування було відзначено незначне зниження кфШРПХ В ($9,85 \pm 2,10$ м/с vs $9,49 \pm 2,10$ м/с), ТІМ ЗСА ($1,07 \pm 0,10$ мм vs $1,05 \pm 0,10$ мм; $p > 0,05$), проте достовірної різниці не було ($p > 0,05$). У пацієнтів 1-ої групи комбінованої терапії через 3 місяці лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ ($12,64 \pm 1,87$ м/с vs $12,12 \pm 1,88$ м/с; $p > 0,05$), достовірне зниження ТІМ ЗСА ($1,24 \pm 0,08$ мм vs $1,21 \pm 0,09$ мм; $p = 0,0302$). У пацієнтів 2-ї групи комбінованої терапії через 3 місяці лікування було відзначено недостовірне зниження значення кфШРПХ ($11,37 \pm 2,10$ м/с vs $10,83 \pm 2,07$ м/с; $p > 0,05$), а також ТІМ ЗСА ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,14$ мм; $p > 0,05$).

Висновки. Застосування в схемах комбінованої терапії АЛК сприяє уповільненню прогресування атеросклеротичного процесу, поліпшенню еластичності судинної стінки, однак необхідне проведення подальших клінічних досліджень з більш тривалим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК в зниженні резидуального серцево-судинного ризику у пацієнтів з ІХС в тому числі і ЦД 2 го типу і поліпшенню вторинної профілактики серцево-судинних подій. Для пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу показані переваги проведення комбінованої терапії з додаванням АЛК.

Ключові слова: каротидного-феморальна швидкість розповсюдження пульсової хвилі, артеріальна жорсткість, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, альфа-ліпоева кислота.

Abstract

Effect of combination therapy with alpha-lipoic acid on the arterial lesion in patients with coronary artery disease

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to evaluate the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the intima media thickness of the common carotid artery (TIM CCA) in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), lesions of the coronary arteries (CA) prior to therapy and in

the process of standard and combined therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA).

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2nd group (n = 61) - patients with CAD and without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients depending on the nature of the therapy were divided into 2 subgroups - subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). Also were assessed cfPWV and TIM CCA before treatment and after 3 month of treatment.

Results: The study demonstrated that in patients with CAD, the values of cfPWV were significantly increased in comparison with the control group ($p < 0.05$). In the 1st group patients, in comparison with the 2nd group, the values of cfPWV (12.29 ± 2.10 m/s vs 11.02 ± 2.15 m/s, $p_{12} = 0.0009$) were significantly increased. In the 1st group of patients TIM CCA was significantly higher in comparison with the control (1.22 ± 0.10 mm vs 0.89 ± 0.06 mm, $p = 0.00001$), in the 2nd group patients also TIM CCA was significantly higher in comparison with the control group (1.11 ± 0.15 mm vs 0.89 ± 0.06 mm, $p = 0.00001$). In addition, in the 1st group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2nd group (1.22 ± 0.10 mm vs 1.11 ± 0.15 mm, $p = 0.00001$). In the 1st group patients of standard therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease cfPWV ($10,60 \pm 2,26$ m/s vs $10,23 \pm 2,16$ m/s, $p > 0.05$) and TIM CCA (1.11 ± 0.07 mm vs 1.07 ± 0.07 mm, $p > 0.05$). In the 2nd group patients of standard therapy, after 3 months of treatment, there was a slight decrease cfPWV (9.85 ± 2.10 m/s vs 9.49 ± 2.10 m/s), TIM CCA (1.07 ± 0.10 mm vs 1.05 ± 0.10 mm, $p > 0.05$), but there was no significant difference ($p > 0.05$). In the 1st group patients of combined therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease in the value of cfPWV was noted (12.64 ± 1.87 m/s vs 12.12 ± 1.88 m/s, $p > 0.05$), a significant decrease TIM CCA (1.24 ± 0.08 mm vs 1.21 ± 0.09 mm, $p = 0.0302$). In the 2nd group patients of combined therapy, after 3 months of treatment, an unreliable decrease cfPWV was noted (11.37 ± 2.10 m/s vs 10.83 ± 2.07 m/s, $p > 0.05$), and TIM CCA (1.11 ± 0.14 mm vs 1.08 ± 0.14 mm, $p > 0.05$).

Conclusions. Using ALA in combination therapy helps to slow the progression of the atherosclerotic process, improve the elasticity of the vascular wall, but further clinical studies with a longer follow-up period are needed to clarify the role of ALA in reducing residual cardiovascular risk in patients with CAD including T2DM and improvement of secondary prevention of cardiovascular events. For patients with concomitant T2DM, the benefits of combination therapy with the addition of ALA were shown.

Keywords: carotid-femoral pulse wave velocity, arterial stiffness, intima media thickness of the common carotid artery, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid.

Актуальность исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всём мире. В основе патогенеза многих из них лежит атеросклеротическое поражение сосудов, приводящее к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Стратегия предупреждения ССЗ основана на коррекции факторов риска и направлена на выявление лиц высокого риска развития ССЗ для последующего осуществления профилактических мероприятий [15,16].

Развитие большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы сопровождается не только функциональными изменениями артериальных сосудов, но и структурной перестройкой их стенки с ростом содержания коллагена и уменьшением количества эластических волокон, приводящих к увеличению жесткости артерии. Артериальную жесткость можно назвать интегральным показателем сердечно-сосудистого риска (ССР), который зависит от возраста и, при этом, объединяет воздействие всех немодифицируемых и модифицируемых факторов риска в течение жизни [21,26].

В настоящее время классическим показателем ригидности артериальной стенки считают скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [21]. Данные Роттердамского исследования, участниками которого стали 2835 практически здоровых лиц, свидетельствуют, что СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у лиц без ССЗ, а в западно-европейской популяции лиц среднего

и пожилого возраста СРПВ – наиболее достоверным, значимым предиктором сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционными факторами риска [21,26]. В 2015 г. каротидно-феморальная СРПВ (кфСРПВ) признана сосудистым биомаркером, который может быть использован для стратификации риска [21,32,33,34].

Известно, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня артериального давления (АД), курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [21]. В настоящее время также накоплено достаточно большое количество данных по сопоставимости результатов различных методик измерения СРПВ [21].

Увеличение толщины комплекса интимы-медии общих сонных артерий (ТИМ ОСА) также является неинвазивным суррогатным маркером атеросклероза и предиктором таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт [21,26].

Известно, что даже при условии проведения адекватной терапии статинами, остается высокий остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск (ССР), а дальнейшее увеличение агрессивности липидоснижающей терапии не приводит к его снижению [15,26]. Согласно определению Международной инициативной группы, резидуальный ССР - это значительный остаточный риск макрососудистых событий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на оказание медицинской помощи в соответствии с действующими стандартами, в том числе и на достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и оптимальный контроль АД и уровня глюкозы в крови [15]. В мета-анализе 14 исследований с участием более 90 тис. Пациентов I. Holme и соавторы показали, что терапия статинами позволяет снизить кардиоваскулярную смертности как у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, так и без него [15]. Однако по данным субанализа этого исследования в группе пациентов с СД 2-го типа (n = 18 686, средний срок наблюдения 4,3 года) остаточный риск развития макрососудистых осложнений превышал таковой у пациентов без сопутствующего СД [15].

В исследовании Х. Yi и соавторов (2012) продемонстрировано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом аполипопротеина Е, и ассоциируется с повышением уровня показателей оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ), усилением системного перекисного окисления липидов [39]. Опубликованы также данные, свидетельствующие, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей - α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином - 1 (MCP-1), что можно расценить как проявление активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [11,27].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином. Она также является кофактором ряда метаболических процессов как антиоксидант прямого, так и опосредованного действия [11, 25]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно R(+)-изомером обусловлены основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-В - NF- κ B [11, 25]. Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как ее гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме – и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток. Благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом» [11,25]. Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а

витамин С – гидрофильное. Экспериментальные исследования на животных показали, что после введения АЛК у них отмечено снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска окислительного стресса, индуцированного железом. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны [11,18,25,27].

Назначение АЛК обосновано как в многочисленных экспериментальных исследованиях [28,35,37,38,42], так и некоторых клинических исследованиях у больных с СД [14,18,22,23,27], так и без него, в том числе с ИБС [20,29], благодаря способности АЛК воздействовать на универсальные патогенетические механизмы прогрессирования атеросклероза - уменьшать окислительный стресс, воспаление, дисфункцию эндотелия, дислипидемию, регулировать углеводный обмен [10,13,17,24,30,36,41]. Накоплены данные экспериментальных исследований, подтверждающие способность АЛК замедлять процессы развития рестеноза после имплантации стентов как при пероральном приёме препарата, так и после предварительной обработки стента АЛК [19].

Большой интерес представляют изучение влияния АЛК на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а, следовательно, на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск. Также в настоящее время недостаточно изучено влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на показатели поражения сосудов – кфСРПВ и ТИМ ОСА.

Целью нашей работы была сравнительная оценка величин кфСРПВ и ТИМ ОСА у больных ИБС до начала лечения и через 3 месяца после комбинированной терапии с добавлением АЛК.

Материалы и методы:

В исследование были включены 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), в среднем $59,6 \pm 9,11$ лет, которых последовательно госпитализировали в кардиологическое отделение КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр

экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова с 2014 по 2015 гг. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев сопоставимых с больными ИБС по полу и возрасту.

Дизайн исследования был утвержден на заседании комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского университета (протокол №1 от 13 января 2015 года). Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие.

Верификацию диагноза ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводили на основании данных клинико-анамнестического и инструментального исследований, в том числе коронарорентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.Н. Коваленко, М.И. Лутай, Ю.Н. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [7, 8]; диагноз СД 2-го типа, основывали на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин) [6,9,31].

Коронарографию для верификации диагноза ИБС проводили в стандартных проекциях на ангиографе Siemens AXIOM Artis. При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений коронарных артерий, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, а стенозы более 70 % - гемодинамически значимыми [7, 8]. По данным коронарографии оценивали наличие и выраженность поражения КА, в том числе диффузного многососудистого поражения с вовлечением в процесс большого числа сегментов нескольких КА.

КфСРПВ определяли с помощью четырехканального реографа «РеоКом» [2,3,4]. Всем пациентам и лицам контрольной группы проводили доплерографическое исследование сонных артерий с измерением ТИМ ОСА, определяли степень стеноза (%) в зоне максимальной редукции диаметра

исследуемой артерии в поперечном сечении, наличие атеросклеротической бляшки. Толщина стенки дистальной трети сонных артерий измеряли на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в В-режиме, в продольном сечении артерии. При этом производили трехкратное измерение величины показателя ТИМ, с каждой стороны определяли среднее, затем вычисляли среднее для правой и левой ОСА. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины ТИМ прилегающих участков артерии, или увеличение ТИМ ОСА более 1,3 мм.

Все больные получали терапию ИБС согласно клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК и III ФК, которая включала в качестве гиполипидемической терапии использования статинов - приём розувастатина в дозе 20 мг 1 раз в день [7,8]. Пациенты с СД 2-го типа получали метформин в индивидуально подобранной дозировке [6,9,31].

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа – 70 (53,4 %) больных с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа 61 (46,6 %) больных без сопутствующего СД 2-го типа.

У 19 (27 %) пациентов 1-ой группы и 15 (24,6 %) пациентов 2-ой были выявлены гемодинамически незначимые стенозы КА, у 51 (73 %) пациента 1-ой и 46 (75,4 %) пациентов 2-ой группы - гемодинамически значимые стенозы КА. Диффузное поражение КА выявлено у 42 (60 %) пациентов 1-ой и 8 (13,1%) пациентов 2-ой группы, соответственно, не выявлено у 28 (40 %) пациентов 1-ой группы и 53 (86,9 %) пациентов 2-ой.

В зависимости от особенностей поражения коронарного русла и планируемой проводимой терапии пациентов обеих групп (n=131) разделили на две подгруппы: 26 (20 %) пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами КА и/или отсутствием диффузного поражения КА (подгруппа IA), которым назначили терапию в соответствии с действующими рекомендациями; 105 (80 %) пациентов с гемодинамически значимыми стенозами КА и/или диффузным поражением КА (подгруппа IB), получавших в дополнение к рекомендованной терапии АЛК 600 мг в сутки в течение первых 10 дней инъекционно, затем 600 мг

в сутки внутрь в течение 3-х месяцев. Таким образом, АЛК назначалась более тяжелым пациентам – как с гемодинамически значимыми стенозами, так и с диффузным поражением коронарных сосудов вне зависимости от наличия СД 2-го типа, так как в основе атерогенеза у всех пациентов лежат универсальные патогенетические механизмы прогрессирования – воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, дислипидемия, на которые доказано воздействует альфа-липоевая кислота. 12 пациентов 1-ой группы и 14 пациентов 2-ой группы получали стандартную терапию, 58 пациентов 1-ой группы и 47 пациентов 2-ой группы получали комбинированную терапию с добавлением АЛК.

Контроль состояния пациентов осуществляли при поступлении в стационар и через 3 месяца проводимой терапии для оценки ее эффективности.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [5].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$ [5].

Результаты

Пациенты 1-ой и 2-ой групп были сопоставимы по возрасту, стажу ИБС, статусу курения, анамнезу предшествующего приёма статинов, функциональному классу стабильной стенокардии. Однако, пациенты 1-ой группы имели достоверно больший ИМТ в сравнении с пациентами 2-ой группы ($30,87 \pm 4,48$ vs $29,1 \pm 4,14$, $p_{12}=0,02$). В сравнении с группой контроля пациенты 1-ой, 2-ой групп имели достоверно больший ИМТ ($30,87 \pm 4,48$ vs $25,9 \pm 3,5$, $p_{1к}=0,0026$), ($29,1 \pm 4,14$ vs $25,9 \pm 3,5$, $p_{2к}=0,0023$) (табл.1.).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС в зависимости от наличия сопутствующего СД 2-го типа и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль- ная группа (n = 20)	ИБС стабильная стенокардия напряжения II-III ФК			Достовер- ность различий
		1 группа (n = 70)	2 группа (n = 61)	Средние значения по по 1, 2 группам (n = 131)	
Возраст (годы)	58,6 ± 9,44	60,8 ± 8,87	58,21 ± 9,26	59,6 ± 9,11	p ₁₂ -НД
Женщины (колич./%)	11/ 55	25 / 35,7	17 / 27,87	42 / 32,1	p ₁₂ -НД
Мужчины (колич./%)	9 / 45	45 / 64,3	44 / 72,13	89 / 67,9	p ₁₂ -НД
Длительность СД (годы)	–	4,89 ± 6,03 Мода -0,0	–	–	
Длительность ИБС (годы)	–	4,05 ± 4,47 Мода -1,0 Медиана -2,0	2,9 ± 4,26 Мода -0,1	3,56 ± 4,52 Мода -0,1	НД
Стенокардия напряжения	–				
- I ФК		8 / 11,42 19 / 27,14	12 / 19,7 18 / 29,5	20 / 15,3 37 / 28,2	p ₁₂ -НД p ₁₂ -НД
- II ФК		43 / 61,44	31/50,8	74/56,5	p ₁₂ -НД
- III ФК					
Индекс Кетле (кг/м ²)	25,9 ± 3,5	30,87 ± 4,48 */**	29,1 ± 4,14 **	30,0 ± 4,4	*p ₁₂ =0,02 **p _{1к} =0,0026 **p _{2к} =0,0023
Предожирение	–	25/35,7	27/44,3	52/39,7	p ₁₂ -НД
Ожирение	–	41/58,6	25/41	66/50,4	p ₁₂ =0,0465

-Ожирение 1 ст.		33/47,1	21/34,4	54/41,2	p ₁₂ -НД
- Ожирение 2 ст.		5/7,1	4/ 6,6	9/6,9	p ₁₂ -НД
- Ожирение 3 ст.		3/4,3	–	3/2,3	
Статус курения	–				
- Курит		10 /14,3	12 / 19,7	22 /16,8	p ₁₂ -НД
- Не курит		48 / 68,6	35 / 57,4	83 /63,4	p ₁₂ -НД
- В прошлом		12 /17,1	14 / 22,9	26 / 19,8	p ₁₂ -НД
Приём статинов в анамнезе		24/34,3	20/32,8		p ₁₂ -НД

Примечание: здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. * $p < 0,05$ в сравнении со второй группой, ** $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены значения кфСРПВ ($p < 0,05$; табл. 2). У пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены значения кфСРПВ ($12,29 \pm 2,10$ м/с vs $11,02 \pm 2,15$ м/с; $p_{12} = 0,0009$; табл. 2). У пациентов как 1-ой ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$), так и 2-ой группы ($1,11 \pm 0,15$ мм vs $0,89 \pm 0,06$ мм; $p = 0,00001$) ТИМ ОСА была достоверно выше в сравнении с группой контроля. У пациентов 1-ой группы величина этого показателя была достоверно выше таковой у пациентов 2-ой группы ($1,22 \pm 0,10$ мм vs $1,11 \pm 0,15$ мм; $p = 0,00001$; табл.2).

Табл.2. Величина кфСРПВ, ТИМ ОСА у больных ИБС с сопутствующим СД 2-го типа и без него и лиц контрольной группы.

Группы	Контроль ($n_k = 20$)	1 группа ($n_1 = 70$)	2 группа ($n_2 = 61$)
Показатель			
кфСРПВ, м/с	$7,69 \pm 0,88$	$12,29 \pm 2,10^*/\#$	$11,02 \pm 2,15\#\#$
ТИМ ОСА, мм	$0,89 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,10^{**}/\#\#\#$	$1,11 \pm 0,15\#\#\#\#$

Примечание: здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: * $p = 0,0009$; ** $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у лиц контрольной группы статистически

значимо: # p=0,00001; ## p=0,00001; ###p=0,00001; ####p=0,00001.

В ходе исследования мы также оценивали показатели кфСРПВ и ТИМ ОСА в зависимости от режима терапии. У пациентов 1-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($10,60 \pm 2,26$ м/с vs $10,23 \pm 2,16$ м/с; $p > 0,05$) и ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,07$ мм vs $1,07 \pm 0,07$ мм; $p > 0,05$). У пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено незначительное снижение кфСРПВ ($9,85 \pm 2,10$ м/с vs $9,49 \pm 2,10$ м/с), ТИМ ОСА ($1,07 \pm 0,10$ мм vs $1,05 \pm 0,10$ мм; $p > 0,05$), однако достоверной разницы не было ($p > 0,05$). У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($12,64 \pm 1,87$ м/с vs $12,12 \pm 1,88$ м/с; $p > 0,05$), достоверное снижение ТИМ ОСА ($1,24 \pm 0,08$ мм vs $1,21 \pm 0,09$ мм; $p = 0,0302$). У пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ ($11,37 \pm 2,10$ м/с vs $10,83 \pm 2,07$ м/с; $p > 0,05$), а также ТИМ ОСА ($1,11 \pm 0,14$ мм vs $1,08 \pm 0,14$ мм; $p > 0,05$) (Табл.2.).

Табл.2. Оценка показателей поражения сосудов у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера проводимой терапии до лечения и через 3 месяца терапии.

Показатель / Группы	1 группа стандартная терапия (n=12)	1 группа комбинированная терапия (n=58)	2 группа стандартная терапия (n=14)	2 группа комбинированная терапия (n=47)
кфСРПВ, м/с до терапии / через 3 месяца терапии	$10,60 \pm 2,26$	$12,64 \pm 1,87$	$9,85 \pm 2,10$	$11,37 \pm 2,10$
	$10,23 \pm 2,16$	$12,12 \pm 1,88$	$9,49 \pm 2,10$	$10,83 \pm 2,07$
ТИМ ОСА, мм до терапии / через 3 месяца терапии	$1,11 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,14$
	$1,07 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,09^*$	$1,05 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,14$

Примечание: Различия в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-ой группы комбинированной терапии до лечения статистически достоверно: * $p = 0,0302$.

Также нами оценивались режимы проводимой терапии – стандартная (подгруппа IA (n=26)) и комбинированная (подгруппа IB (n=105)). В подгруппе стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено незначительное уменьшение значения кфСРПВ ($10,20 \pm 2,15$ м/с vs $9,83 \pm 2,12$ м/с), уменьшение ТИМ ОСА ($1,09 \pm 0,09$ мм vs $1,06 \pm 0,09$ мм), однако разница достоверной не была (Табл. 3). В подгруппе комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное уменьшение кфСРПВ ($12,10 \pm 2,05$ м/с vs $11,55 \pm 2,06$ м/с; $p=0,0269$), уменьшение ТИМ ОСА ($1,18 \pm 0,13$ мм vs $1,15 \pm 0,13$ мм; $p=0,048$) (Табл.3.).

Табл.3. Оценка показателей поражения сосудов у больных ИБС до лечения и через 3 месяца терапии в зависимости от режима терапии.

Показатель Группы	подгруппа IA (n=26)	подгруппа IB (n=105)
кфСРПВ, м/с до терапии/ через 3 месяца терапии	$10,20 \pm 2,15$	$12,10 \pm 2,05$
	$9,83 \pm 2,12$	$11,55 \pm 2,06^*$
ТИМ ОСА, мм до терапии/ через 3 месяца терапии	$1,09 \pm 0,09$	$1,18 \pm 0,13$
	$1,06 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,13^{**}$

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов IA подгруппы до терапии статистически значимо: * $p=0,0269$; ** $p=0,048$.

В многочисленных исследованиях по изучению эффективности АЛК было продемонстрировано её благоприятное влияние на показатели дисфункции эндотелия, оксидантный стресс, показатели липидного, углеводного обменов, однако прямых исследований по изучению влияния АЛК на показатели жёсткости сосудов, в частности кфСРПВ, а также на ТИМ ОСА не проводилось. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие способность АЛК замедлять прогрессирование атеросклероза в экспериментальных моделях – уменьшать площадь стенозов коронарных артерий, как после перорального приёма АЛК, так и после предварительной обработки стента с помощью АЛК. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований по изучению влияния АЛК на показатель жесткости сосудов эластического типа – кфСРПВ, как

интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, а также прогрессирование атеросклероза с проведением внутрисосудистого УЗИ.

Выводы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимой стандартной и комбинированной терапии на показатели поражения сосудов:

1. У пациентов 1-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ и ТИМ ОСА. У пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено незначительное снижение кфСРПВ, ТИМ ОСА. У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ, достоверное снижение ТИМ ОСА. У пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено недостоверное снижение значения кфСРПВ, а также ТИМ ОСА.
2. В подгруппе стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено незначительное уменьшение значения кфСРПВ, уменьшение ТИМ ОСА. В подгруппе комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное уменьшение кфСРПВ, уменьшение ТИМ ОСА.

Применение в схемах комбинированной терапии АЛК способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса, улучшению эластичности сосудистой стенки, однако необходимо проведение дальнейших клинических исследований с более длительным сроком наблюдения для уточнения роли АЛК в снижении резидуального ССР у пациентов с ИБС в том числе и СД 2-го типа и улучшению вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Для пациентов с сопутствующим СД 2-го типа показаны преимущества проведения комбинированной терапии с добавлением АЛК.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100–103.
2. Журавлєва Л.В. Значение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа /Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина // Український кардіологічний журнал.–2017. – № 1. – С.43–50.
3. Журавлева Л. В. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии / Л. В. Журавлева, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В. Г. Сергеев, Д. Е. Волков, Д. А. Лопин // Ліки України. – 2016г. – № 10 – С.22 –32.
4. Журавлєва Л.В. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии / Л.В. Журавлєва, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов, Т.И. Ермоленко, А.В. Печенин, В.Г. Сергеев, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин // Серце і судини. –2016. – № 4.
5. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Лєдошук БО., Лєхан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С. 6–70.
7. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.

9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –с.115.
- 10.Chang J.W. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study / J.W. Chang, E.K. Lee, T.H. Kim et al. // American Journal of Nephrology. – 2007. – Vol.27. – P.70–74.
- 11.Dworacka M. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus / Dworacka M., Iskakova S., Krzyżagórska E., Wesołowska A., Kurmambayev Y., Dworacki G.// Diabetes Research and Clinical Practice. – 2015. –107, Suppl.2. – P.273–279.
- 12.Gianturco V. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? / V. Gianturco, A. Bellomo et al. // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2009. – Vol. 49, Suppl.1. – P.129–133.
- 13.Harding S.V. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk / S.V. Harding, T.C. Rideout, P.J. Jones // Journal of Dietary Supplements. – 2012. – Vol.9, Suppl.2. – P.116–127.
- 14.Heinisch B.B. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial / B.B. Heinisch, M. Francesconi, F. Mittermayer et al. // European Journal of Clinical Investigation. – 2010. – Vol.40. – P.148–154.
- 15.Holme I. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials / I. Holme; O.Faergeman; R. Fayyad; C.-C. Wun; J.Kastelein; A.Olsson, M. Tikkanen et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, Suppl.13s1. – E1495–E1495.
- 16.Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.

17. Kim H.S. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity / H.S. Kim, H.J. Kim, K.G. Park, et al. // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 39. – P.106–113.
18. Liao Y.F. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell / Liao Y.F., Feng Y., Chen L.L., Zeng T.S., Yu F., Hu L.J. // *J Diabetes Complications*. – 2014. – Vol. 28, Suppl.2. – P.214–218.
19. Lim S.Y. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model / S.Y. Lim, E.H. Bae et al. // *Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol.54, Issue 3. – P. 375–385.
20. McMackin C.J. Effect of Combined Treatment with Alpha Lipoic Acid and Acetyl-L-Carnitine on Vascular Function and Blood Pressure in Coronary Artery Disease Patients / C.J. McMackin, M.E. Widlansky, N.M. Hamburg, A.L. Huang, S. Weller et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol.9, Suppl.4. – P.249 –255.
21. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, Sh-J. Hwang, R.S. Vasan // *Circulation*. – 2010. – Vol.121. – Vol.4. – P. 505–11.
22. Mittermayer F. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Mittermayer, J. Pleiner, M. Francesconi, M. Wolzt // *Translational Research*. – 2010. – Vol.155. – P. 6–9.
23. Morcos M. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study / M. Morcos, V. Borcea, B. Isermann, S. Gehrke et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2001. – Vol.52. – P.175–183.
24. Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion / R. Moreau et al. // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2009. – Vol. 485, Suppl.1. – P. 63–71
25. Park S. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid / Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H., Jeon J.H., Lee I.K // *Current Medicinal Chemistry*. 2014. – Vol.21, Suppl.32. – P.3636–3645.

26. Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A. Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // International Cardiovascular Research Journal. –2013. – Vol. 7, Suppl.2. –P.46–50.
27. Scaramuzza A. Alpha-Lipoic Acid and Antioxidant Diet Help to Improve Endothelial Dysfunction in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Trial / Scaramuzza A., Giani E., Redaelli F., Ungheri S., Macedoni M., Giudici V., Bosetti A., Ferrari M., Zuccotti G.V. // Journal of Diabetes Research. – 2015. Epub 2015 Jun 16.
28. Sena C. M. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats / C. M. Sena, E. Nunes, T. Louro, T. Proença, et al. // British Journal of Pharmacology. –2008. – Vol.153. – P.894–906.
29. Skibska B. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress / B. Skibska, A. Goraca // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. –2015. – 313021. doi: 10.1155/2015/313021. Epub 2015 Apr 8.
30. Sola S. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study / S. Sola, M.Q.Mir, F.A. Cheema, N. Khan-Merchant, R.G.Menon, S. Parthasarathy, B.V. Khan // Circulation. – 2005. – Vol.111. – P.343–348.
31. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S.1–S.109.
32. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2015;66(3):698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
33. Van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / L. Van Bortel et al. // European Heart Journal. – 2006. – Vol.27, Suppl.21. –P.2588–2605.
34. Van Bortel L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / Van Bortel L.M.,

- Laurent S., Boutouyrie P. et al. // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol.30, Suppl.3. – P. 445–448.
35. Wollin S.D. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster / S.D. Wollin, Y. Wang, S. Kubow, P.J. Jones // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2004. – Vol.15, Suppl.7. – P.402–410.
36. Xiang G. D. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance / G. D. Xiang, H. L. Sun, L. S. Zhao et al. // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2008. – Vol.68. – P.716–723.
37. Xu J. Flaxseed oil and α -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet / J. Xu, W. Yang, Q. Deng et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2012. – Vol.11. P.148.
38. Yi X. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet / X. Yi, N. Maeda // *Diabetes*. – 2006. – Vol.55. – P. 2238–2244.
39. Yi X. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / X. Yi, L. Xu, S. Hiller et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223, Suppl.1. – P.137–143.
40. Ying Z. Evidence that α -lipoic acid inhibits NF κ -B activation independent of its antioxidant function / Z. Ying, T. Kampfrath, Q. Sun, S. Parthasarathy, S. Rajagopalan // *Inflammation Research*. – 2011. – Vol. 60. –P. 219–225.
41. Zhang Y. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects / Y. Zhang., P. Han, N. Wu et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol.19. – P.1647–1653.
42. Zulkhairi A. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit / A. Zulkhairi, Z. Zaiton, M. Jamaluddin et al. // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol.62, Suppl.10. – P.716–722.

