

УДК 616.379-008.64-008.852:615.245

Н.Н. ЖЕРДЕВА¹, Е.В. РОЗОВА², Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ¹¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, кафедра диабетологии, г. Киев, Украина;²Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, отдел по изучению гипоксических состояний, г. Киев, Украина**МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТОЙ**

Жердева Н.Н.

Нарушения функций митохондрий относятся к важнейшим этапам повреждения клеток. Эти нарушения ведут к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки.

Цель исследования. Целью нашей работы было оценить митохондриальную дисфункцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и возможность её коррекции альфа-липоевой кислотой.

Материал и методы. В нашем исследовании принимали участие 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и 10 пациентов контрольной группы в возрасте от 50 до 70 лет. Длительность сахарного диабета 2 типа $9,86 \pm 5,64$ года. $HbA1c - 8,2 \pm 1,36\%$. Всем пациентам было проведено изучение ультраструктуры тромбоцитов до и после лечения. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа был проведен курс лечения препаратом альфа-липоевая кислота 50,0 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней.

Результаты и обсуждение. При изучении ультраструктуры тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до лечения определяется сдвиг альфа- и дельта-гранул, а также митохондрий (МХ) и микротрубочек, составляющих цитоскелет, на периферию клетки, снижение количества оптически плотных дельта-гранул и увеличение крупных альфа-гранул в сравнении с контрольной группой. Митохондрии у пациентов с сахарным диабетом в сравнении с контрольной группой статистически значимо отличались меньшим диаметром, были часто частично вакуолизированы, а также приобретали септированную форму. Применение α -липоевой кислоты приводит к сдвигу гранул к центру клетки, уменьшению количества альфа-гранул, увеличению содержания дельта-гранул, увеличению среднего диаметра и площади митохондрий с электронно-плотным матриксом, восстановлением структуры.

Выводы. У больных сахарным диабетом 2 типа отмечаются морфологические признаки митохондриальной дисфункции. Альфа-липоевая кислота является препаратом выбора, способным разорвать цепь энергетических и метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, митохондриальная дисфункция, тромбоциты, альфа-липоевая кислота.

За последние десятилетия активно изучается роль нарушений клеточного энергообмена, происходящего в митохондриях, в развитии ряда заболеваний. В связи с этим появилось понятие «митохондриальные болезни». Митохондрии выполняют множество функций, но основная их задача образование молекул аденозинтрифосфат (АТФ), играющих исключительно важную роль в обмене энергии и веществ в организме. Это соединение известно как универсальный источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах [1]. Нарушения функций митохондрий относятся к важнейшим этапам повреждения клеток. Эти изменения ведут к ухудшению энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки [1].

Для изучения митохондриальной дисфункции и морфофункционального состояния других клеточных органелл у здоровых людей и пациентов с различной патологией практически единственными объектами (при отсутствии оперативного вмешательства) являются клетки крови, в частности, тромбоциты (Т). Они представляют собой высокоспециализированные безъядерные клетки (по мнению некоторых исследователей клеточные фрагменты), образовавшиеся из клеток-предшественников мегакариоцитов [2], участвующие во многих процессах, протекающих в организме в регенерации тканей, развитии воспалительных и иммунных реакций, обеспечении первичного гомеостаза [3, 4]. Помимо значительного количества различных гранул, включающих в себя гликопротеины, белки, факторы роста, АДФ, АТФ, ионы кальция, серотонин, гистамин и другие, Т содержат определенное количество митохондрий, что по-

Контакты: Жердева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры диабетологии Национальной Медицинской Академии Последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев. Тел.: +380671859045, e-mail: zherdeva@bk.ru

Contacts: Nadiia Nikolayevna Zherdeva, PhD, Associated Professor of the Department of Diabetology, National Medical Academy of Postgraduate Education n.a. P.L. Shupyk, Kiev c. Ph.: +380671859045, e-mail: zherdeva@bk.ru

зволяет изучать структуру и функции данных органелл при развитии патологических состояний различного генеза [5, 6]. Вместе с тем в имеющейся научной литературе структура и функции митохондрий у больных сахарным диабетом 2 типа изучены фрагментарно.

Целью нашей работы было оценить структуру и функцию митохондрий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и оценить возможность её коррекции с помощью препарата альфа-липовой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 50 до 70 лет. Длительность сахарного диабета 2 типа составила $9,86 \pm 5,64$ года, $HbA1c - 8,2 \pm 1,36\%$ (данные представлены как среднее значение \pm ошибка среднего). На инсулинотерапии находилось 13 пациентов, 6 человек получали пероральные сахароснижающие препараты, 1 больной – диетотерапию. Так же было обследовано 10 здоровых лиц как контрольная группа. Характеристики обследованных лиц представлены в таблице 1. Статистически достоверной разницы между группами по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), уровню систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) не было.

Всем пациентам был проведен курс лечения препаратом альфа-липовой кислоты (Диалипон Турбо, производства ПАО «Фармак», Киев, Украина) 1,2% раствор по 50,0 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней. 1 мл раствора содержал меглюминовой соли альфа-липовой кислоты 23,354 мг, что соответствует 12 мг альфа-липовой кислоты.

Исследование ультраструктуры тромбоцитов (Т) проводили в тромбоцитарной массе, полученной центрифугированием из крови обследуемых лиц. Обогащенную тромбоцитами плазму получали центрифугированием цельной крови при комнатной температуре в течение 15 мин при 120g на центрифуге лабораторной Т-30 (Украина). Плазму аккуратно отделяли от осевших клеток и центрифугировали при 2000g в течение 20 мин с помощью мини-центрифуги Vortecs Combispin FVL-2400N (Латвия) [7, 8].

Приготовление образцов для электронно-микроскопического исследования осуществлялось в соответствии с общепринятой методикой для форменных элементов крови с двойной фиксацией OsO_4 и глутаральдегидом, обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в Epon (реактивы фирмы Fluka, Швейцария) [9]. Ультратонкие срезы толщиной 40-60 нм контрастировали при помощи 1% раствора уранилацетата и раствора цитрата свинца (реактивы фирмы Sigma, США) и просматривали в электронном микроскопе ПЕМ-124С (Украина).

Морфометрические подсчеты выполняли с помощью программы компьютерной Image Tool Version 3 (США) на 100 полях для каждой группы обследуемых в соответствии с подходами Вейбеля [10]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS-15 и «Microsoft Excel 2003» с использованием t критерия Стьюдента. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ультраструктуры Т у пациентов с СД

Тромбоциты пациентов характеризуются сдвигом альфа- и дельта-гранул, а также МХ и микротрубочек, составляющих цитоскелет на периферию клетки (рис. 1А), что принято рассматривать как показатель низкой активности тромбоцитов. Количество оптически плотных дельта-гранул незначительно – 2-5 на клетку (рис. 1А, табл. 1). Считается, что такие гранулы содержат серотонин, АДФ и АТФ, а также аккумулируют Ca^{2+} . Причем количество плотных гранул зависит именно от количества серотонина, что представляется особенно важным, поскольку последний оказывает непосредственное влияние на сокращение мышечных клеток в стенках большинства сосудов [5, 11]. Следовательно, количество плотных гранул может, в определенной степени, являться маркером сократительной способности сосудистой стенки. Напротив, количество крупных альфа-гранул, содержащих различные белки и гликопротеины, принимающие участие в процессах свертывания крови, факторы роста, литические ферменты, значительно повышено – 10-17 в клетке (табл. 2). Можно предположить, что столь значительное количество гранул,

Таблица 1 – Характеристика обследованных лиц

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (N=20)		Контрольная группа (N=10)	
	среднее значение	стандартное отклонение	среднее значение	стандартное отклонение
Возраст, лет	62,65	6,14	59,60	6,00
ИМТ, кг/м ²	31,43	5,80	28,65	4,01
Гликемия плазмы натощак, ммоль/л	9,82	3,97	5,44*	0,38
Систолическое артериальное давление АД, мм рт. ст.	154,50	17,97	148,00	21,13
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,55	10,01	84,60	9,97
Общий холестерин, ммоль/л	5,84	1,07	5,96	1,06
ТГ, ммоль/л	2,53	1,45	2,46	1,66

Примечание: * – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом до лечения и контрольной группой ($p < 0,05$)

содержащих вещества, принимающие участие в свертывании крови, способствующие агрегации Т (содержат и секретируют антигепариновый фактор тромбоцитов 4, тромбоцитарный ростовой фактор, тромбоспондин (гликопротеин G). АДФ, тромбин, адреналин вызывают секрецию антигепаринового фактора тромбоцитов 4) указывает на возможность тромбообразования у пациентов с СД.

Что касается МХ, то в Т наблюдаются единичные органеллы (так же как и в Т у здоровых людей (табл. 2).

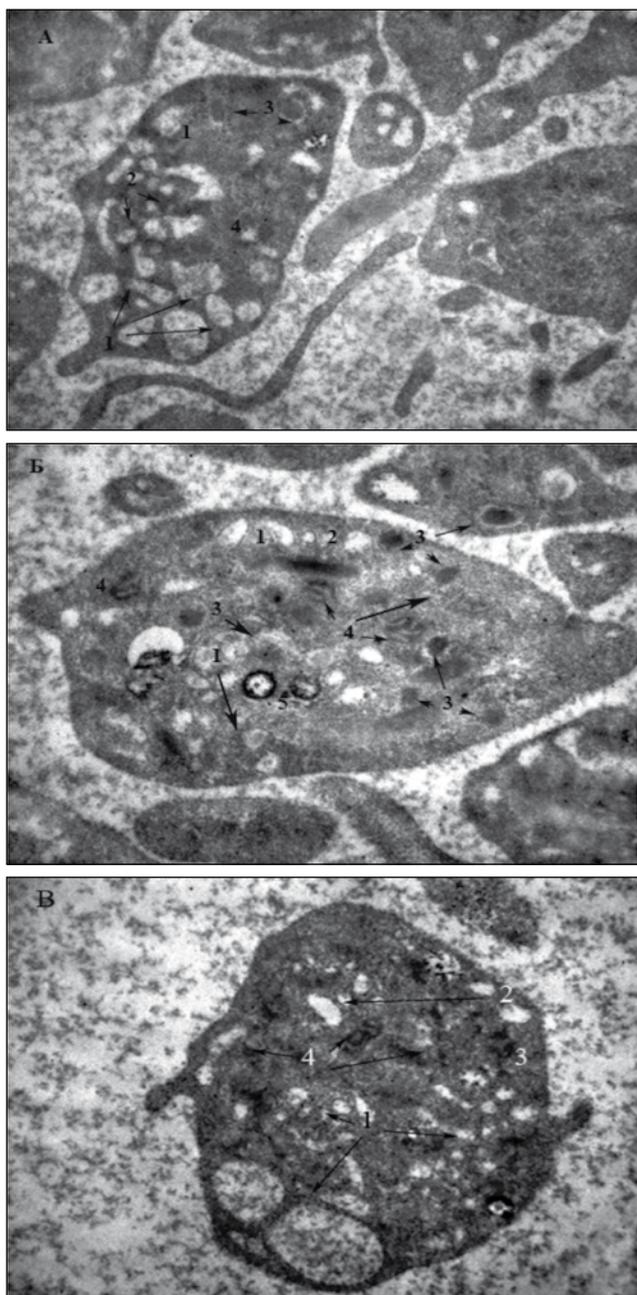


Рисунок 1 – Ультраструктура тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом.

Примечание: А – до лечения; Б – после лечения;

В – контрольная группа. 1 – альфа-гранулы,

2 – микротрубочки, 3 – дельта-гранулы,

4 – митохондрии, 5 – аутофагосомы. х 12000

Несмотря на незначительное количество МХ, существует возможность изучать ультраструктуру МХ, которая в определенной степени отражает морфологию МХ в клетках-предшественниках. Органеллы в Т контрольной группы отличались электронноплотным матриксом, были хорошо структурированы, что свидетельствует о возможности МХ эффективно осуществлять синтез макроэргов (рис. 1). Средний диаметр МХ составлял $0,60 \pm 0,04$ мкм, т.е. органеллы были достаточно крупными.

Диаметр МХ у пациентов с диабетом был достоверно меньшим, чем в контрольной группе (табл. 2). Такой процесс рассматривают неоднозначно: а) как низкую активность МХ или начальную стадию митохондриального пути апоптоза; б) как адаптивные изменения, приводящие к оптимизации энергообмена путем увеличения суммы поверхностей митохондрий в единице объема ткани [12].

Органеллы были часто частично вакуолизированы, а также приобретали септированную форму (рис. 1А, табл. 2), что наряду с малым количеством дельта-гранул может указывать на сниженный энергетический метаболизм.

У лиц контрольной группы Т имеют хорошо развитый внутренний скелет (количество канальцев достоверно не отличается от пациентов с диабетом: от 5 до 15 ед./клетку), их преимущественное расположение на периферии Т можно рассматривать как наличие и сохранение процессов поглощения различных веществ Т или их высвобождение. Вместе с тем Т пациентов также имеют хорошо развитый внутренний скелет, о чем свидетельствует наличие значительного количества (5-10 на клетку) оптически прозрачных трубочек (так называемых канальцев, представляющих плотную тубулярную систему) (рис. 1А). Плотная тубулярная система является местом синтеза циклооксигеназы и простагландинов. Кроме того, эти трубочки селективно связывают двухвалентные катионы и являются резервуаром ионов Ca^{2+} [11].

По-видимому, значительное количество микротрубочек у пациентов с диабетом, в определенной степени, компенсирует малое количество дельта-гранул в плане накопления Ca^{2+} , необходимого для течения метаболических процессов. Таким образом, выявленная митохондриальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом приводит к нарушению энергетического субстрата и нарушению проведения нервного импульса.

После проведенного курса лечения визуально определяется активация Т – наблюдается сдвиг гранул к центру клетки. Кроме того, большинство Т (>60%) можно было отнести к молодым формам с площадью >42 мкм (до лечения таких Т выявлено около 38%).

Количество альфа-гранул уменьшается (табл. 3), что, возможно, указывает на снижение способности к тромбообразованию. Содержание же дельта-гранул в клетках возрастает. Если считать, что этот показатель непосредственно связан с количеством серотонина, то возможно предположить, что выявленный факт может отражать увеличение его содержания, а следовательно, и сократимости сосудистой стенки. Кроме того, считают, что увеличение количества оптически плотных гранул может указывать на активацию тромбоцитопоэза и увеличение функциональной активности

T, однако, преимущественно, в плане синтетической активности, имеющей опосредованное отношение к возрастанию свертываемости крови [4, 13, 14]. Такой вывод о повышении активности T, вероятно, может быть распространен, по крайней мере, и на некоторые другие клетки крови, поскольку T представляют собой «обломки» мегакариоцитов и, соответственно, дают представление об изменениях, которые имеют место в клетках костного мозга.

Особо следует обратить внимание на морфофункциональное состояние МХ. Во-первых, увеличивается их общее количество (табл. 3). Во-вторых, возрастает средний диаметр МХ, которые отличались электронноплотным матриксом, были хорошо структурированы, что свидетельствует о возможности МХ эффективно осуществлять синтез макроэргов (рис. 1Б, табл. 3). Увеличивалась также средняя площадь МХ. Данные изменения следует рассматривать как умеренное набухание с малой амплитудой (не превышающее 30-40%), которое сопровождается изменениями энергетической активности и обратимой альтерацией протеиновых структур [15, 16]. Такие изменения МХ при сохранении целостности митохондриальных мембран могут сопровождаться увеличением как концентрации АТФ, так и ее синтеза [17].

В T выявлялась умеренная активация макроаутофагии с лизисом МХ (рис. 1Б). В данной ситуации можно рассматривать этот процесс как положительный, направленный на избавления клеток от структурно (либо функционально) поврежденных органелл. Кроме того, считают, что иногда благодаря аутофагии клетка может восполнить недостаток питательных веществ и энергии и вернуться к нормальной жизнедеятельности [18].

ВЫВОДЫ

1. При изучении ультраструктуры T, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до лечения определяется сдвиг альфа- и дельта-гранул, а также МХ и микротрубочек, составляющих цитоскелет, на периферию клетки, снижение количества оптически плотных дельта-гранул и увеличение крупных альфа-гранул в сравнении с контрольной группой, что может являться маркером нарушенной сократительной способности сосудистой стенки и возможностью повышенного тромбообразования.

2. Митохондрии у пациентов с сахарным диабетом в сравнении с контрольной группой статистически значимо отличались меньшим диаметром, были часто частично вакуолизированы, а также приобретали септированную

Таблица 2 – Показатели ультраструктуры тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и контрольной группы

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом (n=20)	Контрольная группа (n=10)
Средняя площадь тромбоцитов, мкм ²	33,6±2,0*	49,6±2,3
Количество дельта-гранул, шт. в клетке	3,8±0,1*	7,5±0,8
Количество альфа-гранул, шт. в клетке	15,2±2,1*	4,9±1,1
Количество МХ, шт. в клетке	3,1±0,8	2,7±0,6
Средний диаметр, Мкм	0,41±0,04*	0,60±0,04
Средняя площадь МХ, *10 ⁻² мкм ²	32,5±2,8*	48,8±3,9

Примечание: * – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом до лечения и контрольной группой (p<0,05)

Таблица 3 – Показатели ультраструктуры тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до и после лечения

Показатели	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
Средняя площадь тромбоцитов, мкм ²	33,6±2,0	53,7±3,6*
Количество дельта-гранул, шт. в клетке	3,8±0,1	5,3±0,4*
Количество альфа-гранул, шт. в клетке	15,2±2,1	8,7±1,4*
Количество МХ, шт. в клетке	3,1±0,8	6,6±1,2*
Средний диаметр, Мкм	0,41±0,04	0,54±0,05*
Средняя площадь МХ, *10 ⁻² мкм ²	32,5±2,8	44,2±3,1*

* – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом до лечения (p<0,05)

форму, что наряду с малым количеством дельта-гранул может указывать на сниженный энергетический метаболизм, а также начальную стадию митохондриального пути апоптоза.

3. Применение α-липоевой кислоты приводит к сдвигу гранул к центру клетки, уменьшению количества альфа-гранул, увеличению содержания дельта-гранул, увеличению среднего диаметра и площади митохондрий с электронноплотным матриксом, восстановлением структуры, что свидетельствует о возможности МХ эффективно осуществлять синтез макроэргов, что может сопровождаться увеличением как концентрации АТФ, так и ее синтеза, а следовательно, восстановлению структуры нервной ткани.

Прозрачность исследования

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 статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке ПАО «Фармак».

Дополнительная информация

Авторы не имеют конфликта интереса, связанного с данной статьёй.

Препарат альфа-липоевой кислоты Диалипон турбо был бесплатно представлен ПАО «Фармак», Киев, Украина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – №2. – С. 40-47
- 2 Данилов И.П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме // Мед. новости. – 2008. – №9. – С. 17-19
- 3 Колосова Е.Н., Василенко И.А., Ковалева Л.Г. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии // Бюлл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, №2. – С. 58-63
- 4 Fujimi S., Malcolm P., Conmara M., Maung A.A., Zang Y., Mannick J.A., James A., Lederer P.H. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – No. 11. – P. 4399-4406. PubMed. PMID:PMC1895793.
- 5 Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гулая Н.М. Ультраструктура тромбоцитов и дисфункция NO-системы у больных с ревматоидным артритом // Укр. мед. часопис. – 2001. – №3. – С. 129-132
- 6 Watso S.P., Authi K.S. Platelets // *Oxford*. – 1996. – P. 370
- 7 Злобина Г.П., Брусов О.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г. Особенности выделения и состояние тромбоцитов у больных шизофренией // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – №10. – С. 47-50
- 8 Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы) // Трансфузиология. – 2012. – Т. 13, №2. – С. 493-514
- 9 Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – Киев: Вища школа, 1984. – 208 с.
- 10 Ташке К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. – Бухарест: Изд-во Академии CPP, 1980. – 192 с.
- 11 Амосова Е.Н. Новые стандарты тромболитической, антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по обе стороны Атлантики // Серце і судини. – 2009. – №2. – С. 4-11
- 12 Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти // Российский биомедицинский журнал. – 2001. – №5. – С. 116-126
- 13 Clauser S., Cramer-Borde E. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – №35(2). – P. 213-223
- 14 Co J.P., Collet G. Montalescot. Platelet function testing and implication for clinical practice // *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 14 (3). – P. 157-169
- 15 Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. – №2. – С. 15-20
- 16 Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. – №9. – С. 19-23
- 17 Резников К.М. Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды. Прикладные информационные

- аспекты медицины. Сб. научн. работ. – Воронеж, 1998. – Т. 1. – С. 4-9
- 18 Huang J., Klionsky D.J. Autophagy and human disease // *CellCycle*. – 2007. – Vol. 1. – No. 6. – P. 1837-1849

REFERENCES

- 1 Sukhorukov VS. To develop a rational basis ergotropic therapy. *Racionalnaya farmakoterapiya = Rational pharmacotherapy*. 2007;2:40-7 (In Russ.)
- 2 Danilov IP. Platelets: a new look at their role in the body. *Medicinskie novosti = Medical News*. 2008;9:17-9 (In Russ.)
- 3 Kolosova EN, Vasilenko IA, Kovaleva LG. Evaluation of morpho-functional state of platelets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura by vital computer morphometry. *Biull. SO RAMN = Bull. SB RAMS*. 2011;31(2):58-63 (In Russ.)
- 4 Fujimi S, Malcolm P, Conmara M, Maung AA, Zang Y, Mannick JA, James A, Lederer PH. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. *Blood*. 2006;107(11):4399-406. PubMed. PMID:PMC1895793.
- 5 Kovalenko VN, Gavrish AS, Gulaya NM. Ultrastructure platelet dysfunction and NO-system in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainskii medichnii chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2001;3:129-32 (In Russ.)
- 6 Watso SP, Authi KS. Platelets. *Oxford*. 1996:370
- 7 Zlobina GP, Brusov OS, Morozova MA, Beniashvili AG. Features and allocation state of platelets in schizophrenic patients. *Zh. nevrologii i psikiatrii = J. neurology and psychiatry*. 2009;10:47-50 (In Russ.)
- 8 Filippova OI, Koloskov AV, Stolica AA. Methods of study of the functional activity of platelets (review). *Transfuzologiya = Transfusion*. 2012;13(2):493-514 (In Russ.)
- 9 Karupu VY. *Elektronnaya mikroskopiya* [Electron microscopy]. Kiev: High school; 1984. P. 208
- 10 Tashke K. *Vvedenie v kolichestvennuu cito-gistologicheskuiu morfologiu* [Introduction to quantitative cyto-histological morfologiyu]. Bucharest: Publishing House of the Academy of CPP; 1980. P. 192
- 11 Amosova EN. New standards thrombolysis, anticoagulation and antiplatelet therapy infarktamiokarda with ST-segment elevation on the Atlantic obestoronny. *Serce i sudini = Heart and blood vessels*. 2009;2:4-11 (In Russ.)
- 12 Skulachev VP. Oxygen and the phenomena of programmed death. *Rossiiskii biomedicinskii zhurnal = Russian biomedical journal*. 2001;5:116-26 (In Russ.)
- 13 Clauser S, Cramer-Borde E. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35(2):213-23
- 14 Co JP, Collet G. Montalescot. Platelet function testing and implication for clinical practice. *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009;14(3):157-69
- 15 Sudakova YuV, Bakeeva LE, Tsyplenkova VG. Volatile changes in the ultrastructure of mitochondria of human cardiomyocytes in alcoholic heart disease. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*. 1999;2:15-20 (In Russ.)
- 16 Sudakova YuV, Bakeeva LE, Tsyplenkova VG. Destructive changes in human mitochondria kardiomiotsitog in alcoholic heart disease. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*. 1999;9:19-23 (In Russ.)
- 17 Reznikov KM. *Obshhie mekhanizmy formirovaniya otvet-*

nykh reakcii organizma na vozdeistvie faktorov okruzhaiushhei sredy. Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. Sb. nauchn. Rabot [General mechanisms of response reaktsiy organism to the action of environmental factors. Applied information aspects of medicine. Coll. Scien. Works]. Voronezh; 1998; T. 1. P. 4-9

18 Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease. *CellCycle*. 2007;1(6):1837-49

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Н.Н. ЖЕРДЕВА¹, Е.В. РОЗОВА², Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ¹

¹П.Л. Шупика атындағы дипломнан кейін білім беру Ұлттық медицина академиясы, диabetология кафедрасы, Киев қ., Украина

²Украина ғылымдары ұлттық академиясының А.А. Богомолец атындағы физиология институты, гипоксиялық жағдайларды зерттеу жөніндегі институт, Киев қ., Украина

2-ШІ ҮЛГІДЕГІ ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ МИТОХОНДРИАЛЬДЫ ДИСФУНКЦИЯСЫН АЛЬФА-ЛИПОЕВА ҚЫШҚЫЛЫ МЕНТҮЗЕУ

Митохондрий функцияларының бұзылыстары клеткалардың зақымдануының маңызды кезеңдеріне жатады. Бұл бұзылыстар клеткалардың энергиямен жеткілікті дәрежеде қамсыздандырылмауына, басқа да көптеген маңызды алмасу процестерінің бұзылуына әкеп соғады, клеткалардың одан әрі зақымдануы клеткалардың мүлдем жойылуына әкеп соғуы ықтимал.

Зерттеудің мақсаты. Біздің жұмысымыздың мақсаты 2-ші үлгідегі қант диабеті бар пациенттердің митохондриялық дисфункциясын бағалау және оны альфа-липоева қышқылымен түзеу болатын.

Материал және әдістері. Біздің зерттеуімізге 2-ші үлгідегі қант диабеті бар 20 пациент және бақылаушы топтағы 10 пациент қатысты, олардың жасы 50 мен 70 жас аралығында. 2-ші үлгідегі қант диабетінің ұзақтығы $9,86 \pm 5,64$ жыл. HbA1c – $8,2 \pm 1,36\%$. Бүкіл пациенттердің емге дейін және емнен кейінгі тромбоциттерінің ультрақұрылымдық зерттеуі жүргізілді. 2-ші үлгідегі қант диабеті бар пациенттерге альфа-липоева қышқылы препаратымен емдеу курсы жүргізілді. Тамшы түрінде 50,0 мл тамырға он күн бойына құйылды.

Нәтижелері және талқылауы. 2-ші үлгідегі қант диабеті бар пациенттердің емделгенге дейінгі тромбоциттерінің ультрақұрылымын зерттеген кезде бақылаушы топпен салыстырғанда альфа- және дельта-гранулардың ауытқандығы, сонымен қатар митохондрий (МХ) және цитоскелетті құраушы микротүтікшілердің клетка перифериясына ауытқандығы, оптикалық тығыздельта-гранулар санының төмендегендігі, ірі альфа-гранулардың артқандығы байқалады. Бақылаушы топпен салыстырғанда қант диабеті бар пациенттерде митохондрии статистикалық жағынан алғанда диаметрінің анағұрлым аз болуымен ерекшеленген, жиі жағдайда бір бөлігі вакуолизирленген және септирленген пішінге ие болған. α -липоева қышқылының пайдаланылуы гранулардың клетканың ортасына дейін жыл-

жуына, альфа-гранулар санының азаюына, дельта-гранулар құрамының артуына, орташа диаметр мен электронплотты матриксі бар митохондрий алаңшасының артуына және құрылымының қалпына келтірілуіне әкеп соғады.

Қорытынды. 2-ші үлгідегі қант диабеті бар науқастарда митохондриялық дисфункцияның морфологиялық белгілері байқалады. Альфа-липоева қышқылы таңдау препараты, ол диabetикалық нейропатия патогенезінің негізін құрайтын энергетикалық және метаболкалық бұзылыстар тізбегін үзуге қабілетті препарат болып табылады.

Негізгі сөздер: қант диабеті, митохондриялық дисфункция, тромбоциттер, альфа-липоева қышқылы.

SUMMARY

N.N. ZHERDEVA¹, E.V. ROZOVA², B.N. MANKOVSKY¹

¹Shupic National Medical Academy of Postgraduate Education, department of diabetology, Kiev c., Ukraine

²National Academy of Sciences of Ukraine Bogomoletz Institute of Physiology, department of hypoxic states investigation, Kiev c., Ukraine

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS CORRECTION WITH ALPHA-LIPOIC ACID

Disorders of mitochondrial function are the most important stages of the cell damage. These disorders lead to failure of power supply cells, disruption of many other important metabolic processes, further development of cell damage up to the death of the cell.

Aim. The aim of our study was to evaluate the mitochondrial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the possibility of its correction with alpha-lipoic acid.

Material and methods. In our study we included 20 patients with type 2 diabetes and a control group of 10 patients aged 50 to 70 years. The duration of type 2 diabetes $9,86 \pm 5,64$ years. HbA1c – $8,2 \pm 1,36\%$. All patients platelet ultrastructure study was conducted before and after treatment. Patients with type 2 diabetes was a course of treatment with alpha-lipoic acid 50.0 ml intravenously for 10 days.

Results and discussions. We found the shift of alpha and delta granules and mitochondria and microtubule constituting the cytoskeleton to cell periphery, the reduction of optically dense delta granules and increase large alpha-granules of the ultrastructure of platelets in patients with type 2 diabetes compared with the control group. The mitochondria in patients with diabetes compared to the control group differed significantly with the smaller diameter, were often partially vacuolated and acquired septate form. Use of α -lipoic acid led to the shift to the center of the cells, fewer alpha granules, increase of delta, increase in the mean diameter and area mitochondrial electron dense matrix, recovery of the structure.

Conclusion. We found the ultrastructural signs of mitochondrial dysfunction in platelets in patients with type 2 diabetes mellitus. The use of alpha-lipoic acid led to the partial correction of revealed mitochondrial impairments.

Key words: diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction, platelets, alpha lipoic acid.

Для ссылки: Жердева Н.Н., Розова Е.В., Маньковский Б.Н. Митохондриальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и её коррекция альфа-липооевой кислотой // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 11 (173). – P. 65-70

Статья поступила в редакцию 11.10.2016 г.

Статья принята в печать 14.11.2016 г.