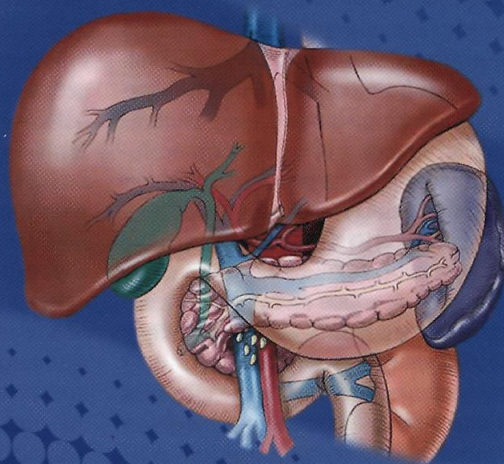


ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ в практике врача®

5 2009

**Защитные свойства
альфа-липоевой кислоты
против окислительных повреждений
при колитах, вызванных
тринитробензолсульфоновой
кислотой**



www.emergency.health-ua.com

www.emergency.health-ua.com



Защитные свойства альфа-липоевой кислоты против окислительных повреждений при колитах, вызванных тринитробензолсульфоновой кислотой

Введение

Воспалительная болезнь кишечника (ВБК) является хроническим, изнурительным заболеванием кишечника, при котором направленно воспаляется один или несколько участков пищевого канала [1]. Результаты исследований ВБК показывают, что несоответствующие и/или чрезмерные реакции на антигены, присутствующие в нормальной бактериальной микрофлоре, вовлекаются в патогенез заболевания [2–7]. Хотя активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток является главным бактерицидным механизмом, она может, в конечном счете, вызвать деструкцию слизистой оболочки и образование язвы [8]. Инфильтрированные и активизированные нейтрофилы являются важным источником реактивных кислородных медиаторов (РКМ), которые приводят к клеточному окислительному повреждению из-за поперечного связывания белков, липидов и нуклеиновых кислот, вызывая клеточную дисфункцию [9]. Фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), вырабатываемые активизированными макрофагами, являются ключевыми иммунорегуляторными цитокинами, которые усиливают воспалительную реакцию, активизируя каскад иммунных клеток; их количество у пациентов с язвенным колитом часто увеличено [10, 11]. ИЛ-1 α и ФНО- β стимулируют выработку других цитокинов, арахидоновых кислотных метаболитов и протеаз кишечными макрофагами, нейтрофилами, гладкомышечными клетками, фибробластами и эпителиальными клетками.

Среди нескольких экспериментальных моделей ВБК модель колита, вызванного действием введенных внутрикишечно растворов тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС) [12–14], представляет собой диффузное воспаление толстой и ободочной кишок, которое характеризуется увеличенной инфильтрацией лейкоцитами, отеком и образованием язвы, прогрессирует до хронической стадии и морфологически подобно болезни Крона [15]. Предполагается, что ТНБС-этанол инициирует замкнутый цикл, который начинается, когда барьер слизистой оболочки разрушается этанолом, позволяя ТНБС

связывать вещества с большим молекулярным весом, такие как клеточно-поверхностные белки ткани толстой и ободочной кишок [16], вызывая воспаление и другие иммунологические реакции [17], которые могут, в свою очередь, привести к образованию РКМ и других медиаторов (например, цитокинов и простагландинов). Таким образом, разработка новых лекарственных препаратов, способных нейтрализовать эти свободные радикалы и стабилизировать мембранную структуру, обеспечила бы новые терапевтические возможности.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) и ее редуцированная форма — дигидролипоевая кислота (ДГЛК) — стали предметом тщательного исследования в качестве терапевтических средств для лечения пациентов с атеросклерозом, болезнями суставов, СПИДом, воспалениями печени и диабетической полиневропатией. Было установлено, что АЛК и ДГЛК также оказывают влияние на условия воздействия оксидативного стресса [18], включая его возможное действие в качестве хемопреventивного агента при связанных с воспалением онкогенезе [19] и язвенногенезе [18]. Целью нашего исследования было исследовать, обеспечит ли АЛК защиту (и в какой мере) от вызванных ТНБС воспалений толстой и ободочной кишок.

Методы

В исследование были включены крысы Sprague-Dawley обоих полов с массой тела 200–250 г. Содержались они в помещении с постоянной температурой воздуха 22 ± 1 °C при 12-часовых световых (светло/темно) циклах, получали стандартное питание в гранулах и воду без ограничений. Исследование было одобрено Школой медицины, и Комитетом по использованию и уходу за животными при Мармарском университете (2006).

Индукция колита. После ночного ограничения пищи воспаление ободочной и толстой кишок было вызвано легким эфирным наркозом с помощью внутрикишечного введения 1 мл раствора ТНБС концентрации 30 мг/мл, разбавленного 40 % этанолом в физиологическом растворе, через пластмассовый катетер (PE-60), который вставляли

FCF с коллагенными и неколлагенными компонентами соответственно, который был опубликован Lopez de Leon и Rojkind (1985) [28]. Оба красителя были полностью элюированы при одновременном использовании 0,1 N NaOH-метанол (1:1, v/v). Для определения количества коллагена и белка использовали спектральные поглотительные способности при 540 и 605 нм соответственно.

Хемилюминесцентный (ХЛ) анализ. Для оценки влияния активных форм кислорода на вызванные ТНБС повреждения толстой кишки была измерена хемилюминесценция с помощью люминола и люцигенина как индикаторов радикального образования. Измерения были проведены при комнатной температуре с использованием люминометра Junior LB 9509 (EG&G Berthold, Германия). Образцы были помещены в пузырьки, содержащие буфер, состоящий из PBS-HEPES (0,5 моль PBS содержащего 20 ммоль HEPES, pH 7,2). АФК были количественно определены после добавления энансеров, люцигенина или люминала конечной концентрации 0,2 ммоль. Люминол выявил группу АФ, т.е. OH, H₂O₂, радикалов HOCl, в то время как люцигенин выявил O-229,30. Индексы были получены с интервалами в 1 мин, результаты представлены как область под кривой (ОПК) за расчетный период 5 мин. Индексы были исправлены для массы сырой ткани и выражены как относительные световые единицы на 1 мг ткани [31].

Анализ фрагментации ДНК. Образцы слизистой оболочки толстой кишки были гомогенизированы в 10 объемах лизисного буфера (5 ммоль трис HCl, 20 ммоль этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), 0,5 % (v/v) t-октилфеноксиполиэтоксиэтанол [Triton-X 100]; pH 8,0). Две отдельные пробы по 1 мл были взяты от образца и центрифугировались в 25,000 г в течение 30 мин для отделения интактного хроматина в грануле от фрагментированной ДНК в супернатанте [32]. Супернатант был извлечен и сохранен, а гранула повторно суспендирована в буфере из 1 мл три-ЭДТА (pH 8,0) — 10 и 1 ммоль соответственно. Как супернатант, так и повторно суспендированная гранула были проанализированы для определения содержания ДНК при помощи реакции дифениламина, описанной Burton [33].

Гистопатологическая оценка повреждения толстой кишки. Для светомикроскопического анализа образцы дистальной толстой кишки были зафиксированы в 10 % буферизованном формалине в течение 48 часов, дегидрированы с помощью наборов спиртов с возрастающей концентрацией и залиты твердым парафином. Секции были окрашены гематоксилином и эозином для изучения общей морфологии. Для рассмотрения под электронным микроскопом образцы были зафиксированы в 4 % буферизованном фосфатом глутеральдегиде (0,13 моль, pH 7,4) в течение 4 часов и зафиксированы в 1% OsO₄ в течение одного часа, дегидрированы с помощью наборов спиртов с возрастающей концентрацией, помещены в амилцетат, высушены жидким CO₂ под давлением в приборе для высушивания при критической точке (Bio-Rad E 3000) и покрыты частицами золота (Bio-Rad SC502). Секцию наблюдал при помощи фотомикроскопа (Olympus BH 2, Токио, Япония) или сканирующего электронного микроскопа (SEM; JSM 1200 Jeol, Токио, Япония) опытный гистолог, не знакомый с экспериментальными группами.

Статистика. Статистический анализ был выполнен с использованием системы GraphPad Prism 3.0 (Программное

обеспечение GraphPad, Сан-Диего, Калифорния, США). Все данные были выражены как средние ± стандартная ошибка среднего (СОС). Группы данных были сравнены при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением методов множественного сравнения Тьюки. Значения $p < 0,05$ были расценены как значимые.

Результаты

Как показано в таблице 1, увеличенный вес сырой ткани толстой кишки указывает на ее отек, макроскопическое значение поражения в группе колита было значительно уменьшено при помощи лечения АЛК ($p < 0,001$). Активность сыворотки ЛДГ и уровни плазмы провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , и ИЛ-6) в группе плацебо были значительно выше ($p < 0,01-0,001$), чем в контрольной группе, в то время как лечение АЛК существенно уменьшило эти значения ($p < 0,05-0,01$). С другой стороны, ПСА, которая была значительно уменьшена в группе плацебо ($p < 0,001$), не сильно отличалась от показателей контрольной группы, в которой крысы получали АЛК ($p < 0,05$).

Светомикроскопическая оценка показала, что ткани толстой кишки в группе плацебо подверглись серьезному разложению, накопив воспалительные клетки с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, наряду с сильной гиперемией кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, сопровождаемой плотным отеком. В группе колита, в которой принимали АЛК, плотный отек и гиперемия кровеносных сосудов подверглись регрессу, но воспалительные клетки все еще присутствовали в ткани толстой кишки. Точно так же СОС показала тяжелую дегенерацию слизистой оболочки в группе колита, в то время как в тканях слизистой оболочки кишечника в группе АЛК, наблюдался регенеративный эффект (рисунок).

Было обнаружено, что уровни МДА как главного продукта деградации перекисного окисления липидов в ткани толстой кишки были значительно выше в группе колита ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе, в то время как лечение АЛК снизило это увеличение ($p < 0,001$; табл. 2). В соответствии с этими результатами уровни главного клеточного антиоксиданта ГТТ в группе плацебо уменьшены ($p < 0,001$); однако в группе АЛК уменьшение ГТТ было частично восполнено этим антиоксидантом ($p < 0,01$; табл. 2). Фрагментация ДНК (%) в слизистой оболочке толстой кишки была проанализирована в качестве индикатора гибели клетки, включая

Таблица 1. Сырой вес толстой кишки, активность сыворотки ЛДГ, уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и общая полная способность антиоксиданта (ПСА) плазмы контрольной группы, плацебо и АЛК групп. Для каждой группы n=8

Показатель	Контрольная группа	Группа плацебо	Группа АЛК	p <
Сырой вес толстой кишки, г/100 г массы тела	0,85 ± 0,10	2,31 ± 0,17	1,47 ± 0,15	0,0001
Макроскопическая оценка повреждения	0,1 ± 0,06	8,6 ± 0,5	3,5 ± 0,6	0,0001
ЛДГ, ед./л	1555 ± 178	3116 ± 292	2183 ± 153	0,0005
ФНО- α , пг/мл	4,8 ± 0,6	13,8 ± 1,8	7,6 ± 1,1	0,0001
ИЛ-1 β , пг/мл	31,2 ± 3,1	56,3 ± 5,8	37,5 ± 2,2	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	22,7 ± 3,8	57,0 ± 4,2	31,8 ± 4,4	0,0001
ПСА, пг/мл	352 ± 44	163 ± 21	285 ± 29	0,0030



апоптоз. Увеличение фрагментации ДНК в слизистой оболочке толстой кишки в группе, не принимавшей АЛК ($p < 0,001$), было значительным образом предотвращено с помощью применения АЛК ($p < 0,001$; табл. 2).

Миелопероксидазная активность, которая рассматривалась как индикатор инфильтрации нейтрофилами, была значительно выше в ткани толстой кишки в группе плацебо ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (табл. 2). С другой стороны, применение АЛК в группе колита значительно понизило уровень МПО в толстой кишке ($p < 0,01$) до уровня контрольной группы. Было установлено, что активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, показывающая функциональную транспортную способность клеток толстой кишки, была значительно снижена в группе колита по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Однако лечение АЛК значительно сократило вызванное ТНБС уменьшение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ в толстой кишке ($p < 0,01$; табл. 2).

Уровни хемилюминесценции люминола и люцигенина в образцах толстой кишки, обнаруженных зондами, значительно возросли в группе плацебо по сравнению с уровнями ХЛ контрольной группы ($p < 0,001$; табл. 2). С другой стороны, лечение АЛК сократило вызванное колитом увеличение уровней ХЛ, показанных как люцигенином, так и люминолом ($p < 0,01\text{--}0,001$). Содержание коллагена в толстой кишке, определенное как индекс фиброзной активности ткани, было выше в группе, не принимавшей АЛК, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), в то время как лечение АЛК полностью изменило этот эффект ($p < 0,01$; табл. 2).

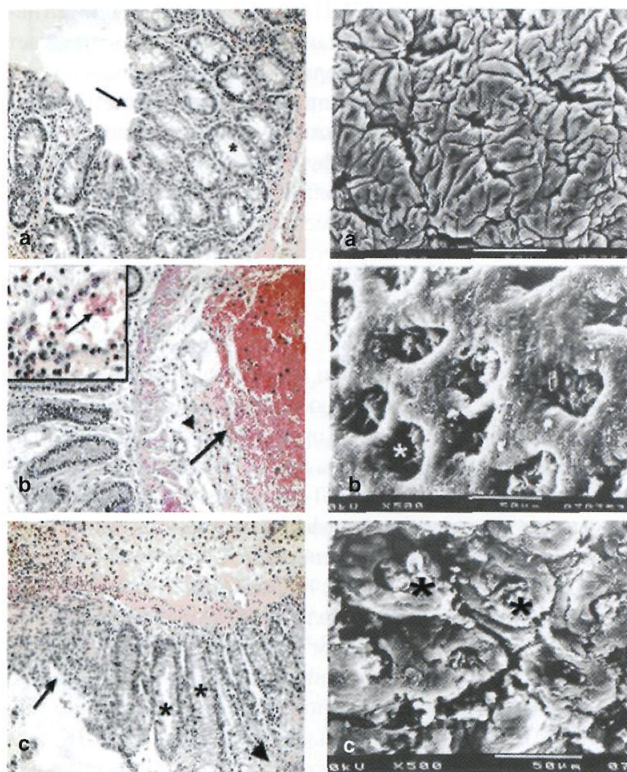


Рисунок. Микрофотографии образцов ткани, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Примечания: левая колонка — $\times 200$; правая колонка — масштабная шкала: 50 мкм; а — контрольная группа, нормальный вид эпителия (стрелочка) и желез(*); б — группа плацебо, выраженное перерождение слизистой оболочки, скопление полиморфноядерных лейкоцитов (маленькая вставка), гиперемия кровеносных сосудов (стрелочка) и плотный отек (острые стрелки); с — группа АЛК, отек средней тяжести и гиперемия кровеносных сосудов (острые стрелки), скопление воспалительных клеток (стрелочка), переродившиеся клетки (*).

Таблица 2. Уровни малонового диальдегида (МДА), глутатиона (ГТТ) люминола ХЛ, люцигенина ХЛ и коллагена, фрагментация ДНК, миелопероксидаза (МПО), активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ контрольной, принимавшей плацебо и альфа-липоевую кислоту (АЛК) групп колита. Для каждой группы $n=8$

Показатель	Контрольная группа	Группа плацебо	Группа АЛК	$p <$
МДА, нмоль/г	17,2 ± 2,3	52,4 ± 4,7	24,5 ± 3,9	0,0001
ГТТ, мкмоль/г	2,92 ± 0,20	1,22 ± 0,13	2,15 ± 0,17	0,0001
Фрагментация ДНК, %	8,1 ± 1,20	24,5 ± 2,09	12,7 ± 0,8	0,0001
МПО, ед./г	12,8 ± 2,2	39,1 ± 3,6	22,8 ± 2,4	0,0001
$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаза}$, мкмоль/мг протеина в час	21,7 ± 1,7	4,0 ± 0,9	11,9 ± 1,4	0,0001
Люминол ХЛ, осе/мг	5,4 ± 0,7	12,1 ± 1,3	6,8 ± 0,9	0,0005
Люцигенин ХЛ, осе/мг	7,4 ± 0,9	17,1 ± 2,1	8,9 ± 1,2	0,0007
Коллаген, мкг/мг	14,7 ± 2,2	40,2 ± 3,7	16,1 ± 1,7	0,0001

Обсуждение

По оценкам гистологических и биохимических параметров результаты данного исследования демонстрируют, что лечение АЛК уменьшает степень окислительного повреждения толстой кишки. При этом сокращается также количество серологических провоспалительных цитокинов. Таким образом, предполагается, что АЛК оказывает мощный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты на воспаленную ткань толстой кишки.

АЛК является дитиолом, который обнаружен естественным образом в митохондриях в качестве кофермента для дегидрогеназы пирувата и α -кетоглутарата дегидрогеназы [18]. АЛК и ДГЛК являются сильными антиоксидантами [34] с благоприятным воздействием в условиях оксидантного стресса, что обусловило их синергичное взаимодействие с другими антиоксидантами [35]. Их антиоксидантные функции охватывают: подавление активных форм кислорода; регенерацию эндогенных и экзогенных антиоксидантов, включая витамины С, Е и глутатион; хелирование окислительно-восстановительных металлов, включая Cu^{2+} и Fe^{2+} ; репарацию окисных протеинов [36]. Кроме того, из отчета видно, что липоевая кислота является мощным антиоксидантом при различных интоксикациях, вызванных лекарственными средствами в экспериментальных моделях [37, 38], и проявляет цитопротекторный эффект при повреждениях слизистой оболочки желудка у крыс [39] и при связанном с воспалением онкогенезе у мышей [19].

Воспалительные болезни кишечника, включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой идиопатическое хроническое воспаление в кишечнике со множественными очагами в толстой и прямой кишках, характеризующееся циклами острого воспаления, язвообразования и кровотечения из слизистой оболочки [40]. Внутрикишечный колит, вызванный ТНБС, является одной из широкоиспользуемых животных моделей кишечного воспаления [43], которая воспроизводит множественное очаговое воспаление толстой кишки с патологией, напоминающей ВБК. Эта модель последовательно показывает увеличенную экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , IFN γ и ферментов iNOS и COX-244 [45]. Adam и соавторы [46] продемонстрировали, что увеличение серологических

уровней ИЛ-2 и ИЛ-6 было очевидным через 2 часа после индукции колита и сохранялось до 14 дней. Введение ТНБС в толстую кишку привело к увеличению выработки серологического ИЛ-1 β и NF-каппа-частиц-В, которые связаны с увеличением числа участков повреждений толстой кишки [47]. В нашем исследовании увеличение в плазме уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 при индукции колита также подтверждает мнение, что повреждение ткани, вызванное ТНБС, обуславливает увеличение выработки воспалительных цитокинов. С другой стороны, в предыдущих исследованиях было показано, что АЛК ингибирует выработку цитокинов при воспалении в различных животных моделях — при сепсисе, сахарном диабете, панкреатите [48] и печеночной ишемии/реперфузионном повреждении [49]. Подтверждая эти исследования, текущее исследование показало, что лечение АЛК привело к уменьшению выраженности повреждений толстой кишки у крыс, выработка провоспалительных цитокинов была подавлена.

С большой долей вероятности следует, что увеличение окислительного стресса и недостаточность защиты антиоксиданта способствуют патогенезу колита. Известно, что если скорость выработки ядовитых оксидантов превышает антиоксидантную способность эндогенных ферментов (например, супероксидная дисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза), то повреждение ткани неизбежно. ГТТ является важным элементом внутриклеточного защитного механизма против различных вредных воздействий, включая окислительный стресс. Однако пониженный ГТТ как главный компонент эндогенного небелкового сульфгидрильного пула, как известно, является главным нейтрализатором низкой молекулярной массы свободных радикалов в цитоплазме [50]. В соответствии с предыдущими сообщениями, наши результаты также подтверждают мнение, что истощение ГТТ ткани, подобное тому, что наблюдается при вызванном ТНБС повреждении толстой кишки, является одним из главных факторов, которые вызывают перекисное окисление липидов и последующее повреждение ткани. Подобные результаты ранее наблюдались исследователями [51, 52], которые использовали ту же самую модель колита для определения защитных эффектов других активаторов антиоксиданта. Сокращение содержания ГТТ может произойти из-за его потребления при высвобождении полученных из кислорода свободных радикалов. С другой стороны, лечение АЛК в течение 3 дней в данном исследовании предотвратило снижение уровней ГТТ в толстой кишке. Поскольку не существует прямых доказательств того, что АЛК оказывает стимулирующий эффект на синтез ГТТ, то поддержание жизнедеятельности ГТТ пула клеток ткани можно объяснить радикальной нейтрализующей активностью АЛК. Однако предыдущее исследование продемонстрировало, что лечение липоевой кислотой увеличивало уровень главного внутриклеточного антиоксидантного глутатиона в тонком кишечнике [53, 68].

Реактивные кислородные метаболиты (РКМ) задействованы в процессе образования повреждений ткани как при колите, так и при других воспалительных заболеваниях [54, 55]. В настоящем исследовании мы изучали образование свободных радикалов в тканях толстой кишки, используя хемиллюминесценцию, простую и воспроизводимую технику для демонстрации образования оксидантов в ткани. Зонд люминола, используемый в этой технике, выявил радикалы H_2O_2 , OH^- , гипохлорита,

пероксинитрита и липид пероксида, в то время как зонд люцигенина был чувствителен к радикалам супероксида [29–31]. Поскольку значения показателей ХЛ, выявленных обоими зондами, были значительно ниже при лечении АЛК, с большой долей вероятности можно предположить, что защитный эффект АЛК на ткани тонкой кишки частично обусловлен непосредственно ее свойствами антиоксиданта. Известно, что взаимодействие АФК с биологическими мембранами вызывает большое количество функциональных модификаций. Так, перекисное окисление липидов способствует потере клеточных функций путем инактивации мембранных ферментов и даже эндоплазматических белков. Увеличенное перекисное окисление липидов в тканях толстой кишки, продемонстрированное анализом МДА, также замедляется при лечении АЛК, тем самым подчеркивая воздействие АЛК как антиоксиданта на вредные последствия РКМ при окислительных поражениях тканей толстой кишки. В соответствии с нашими результатами в предыдущем отчете, основанном на модели экспериментальной нефротоксичности и воспаления кишечника, было указано, что лечение липоевой кислотой уменьшило перекисное окисление липидов и восстановило трансмембранные ферменты, таким образом поддержав статус антиоксиданта для ренальных клеток [56, 68].

Наши результаты также указывают, что инстиляция ТНБС снижает активность Na^+-K^+-ATP азы толстой кишки. Na^+-K^+-ATP аза, обнаруженная исключительно в базолатеральных мембранах ворсинок и энтероцитах крипты, играет центральную роль в кишечных электролитических и питательных абсорбирующих процессах, а также в патогенезе диареи [57]. Поскольку уменьшение активности Na^+-K^+-ATP азы наиболее вероятно отражает уменьшенное количество ферментных молекул из-за утраты Na^+-K^+-ATP аза-содержащих клеток слизистой оболочки [58], это указывает также на серьезное ее воспаление и потерю физиологической функции. Так как лечение АЛК в данном исследовании полностью снижало вызванное ТНБС увеличение МДА и уменьшало ферментную активность, это указывало на то, что АЛК снижала степень повреждения толстой кишки и способствовала инверсии секреторной функции слизистой оболочки.

Как и при других воспалительных процессах в кишечнике, активные поражения при неспецифическом язвенном колите вызывают миграцию активизированных нейтрофилов и макрофагов [59–61]. Хорошо известно, что мезангиальные клетки и нейтрофилы высвобождают хемотаксические вещества (например, ИЛ-8), которые, в свою очередь, вызывают миграцию нейтрофилов в ткань, активизируют их и увеличивают повреждение [62]. Связанный с тканью МПО, известный как индекс инфильтрации нейтрофилов, играет фундаментальную роль в образовании оксиданта нейтрофилами [63]. В нашем исследовании повышенные уровни МПО в тканях толстой кишки указывают на то, что накопление нейтрофилов способствует образованию вызванных колитом окислительных повреждений, АЛК оказывает профилактический эффект путем торможения инфильтрации нейтрофилов. Mergaala и соавторы [64] показали, что липоевая кислота уменьшает вызванные ангиотензином II ренальные повреждения путем ингибиторного воздействия на инфильтрацию лейкоцитами. Ингибиторное воздействие АЛК на нейтрофилы было также показано на моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и воспаления кишечника у мышей, в ко-



торых противовоспалительный эффект АЛК считался частичным из-за ингибирования молекул внутриклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия типа 1 (VCAM-1) в мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток [65, 68].

Было продемонстрировано, что ДНК является молекулой, которая больше всего повреждается радикалами кислорода, что приводит к травме [66]. В исследовании, проведенном Martin и соавторами [67], фрагментация ДНК была значительно выше у крыс с колитом, вызванным ТНБС. Индукция колита в нашем исследовании привела к увеличению фрагментации ДНК в ткани толстой кишки. С другой стороны, существующие результаты указывают на то, что лечение АЛК поддерживает клеточную целостность путем уменьшения выработки свободных радикалов, последующего перекисного окисления липидов и повреждения ДНК. Кроме того, по оценке содержания коллагена в толстой кишке в настоящем исследовании можно предположить, что АЛК может оказывать дополнительный защитный эффект путем ингибирования выработки и депонирования внеклеточных матричных компонентов, которые приводят к фиброзу ткани. Все вышеупомянутые результаты были подтверждены полученными нами

гистологическими данными, которые показывают, что степень повреждения толстой кишки снижается при лечении АЛК.

В заключение отметим, что благодаря свойству предотвращать каскадообразное высвобождение вредоносных свободных и оксидантных радикалов, а также мембранному стабилизирующему эффекту АЛК способствует сохранению целостности толстой кишки при хронических воспалительных процессах. Кроме того, АЛК увеличивает уровень главного внутриклеточного антиоксидантного глутатиона и общую антиоксидантную способность толстой кишки. На основании полученных данных мы рекомендуем проводить дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по изучению дополнительных эффектов АЛК для подтверждения ее значения при лечении пациентов с воспалительной болезнью кишечника.

Список литературы находится в редакции.

Перевод статьи Ahmet Özer Şehirli, Elif Tatlıdede, Meral Yüksel, Sule Çetinel, Can Erzik, Berrak Yeğen, Göksel Sener из Мармарского университета, г. Стамбул, Турция// <http://www.ercyestipdergisi.org>

дайджест

дайджест

дайджест

Липоевая кислота против ожирения и атеросклероза

О достоинствах липоевой кислоты — антиоксиданта, снижающего содержание триглицеридов в организме, — сообщается в он-лайн выпуске журнала «Архивы биохимии и биофизики» (Archives of Biochemistry and Biophysics) за 20 февраля 2009 г. Высокий уровень триглицеридов часто наблюдается при ожирении и является предшественником атеросклероза, неалкогольного ожирения печени и даже преждевременной смерти. Правильная диета, физические упражнения и снижение массы тела могут сократить количество триглицеридов, но эти методы не одинаково эффективны для всех.

Для настоящего исследования Регис Моро (Regis Moreau) с коллегами из Института Лайнуса Полинга при Университете Штата Орегон (State University's Linus Pauling Institute) использовали генетически модифицированных крыс со врожденным ожирением и сахарным диабетом. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-альфа-липоевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Этим животным, получавшим липоевую кислоту на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс.

Как и ожидалось, содержание триглицеридов после специального кормления было выше к окончанию исследования по сравнению с начальным уровнем. И хотя уровень триглицеридов у получавших альфа-липоевую кислоту крыс удвоился, в контрольной группе он возрос более чем на 400%.

Механизмы действия альфа-липоевой кислоты включают в себя ингибирование экспрессии специфических генов в печени, снижение секреции триглицеридов печенью и стимулирование обезвреживания богатых триглицеридами липопротеидов.

В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших альфа-липоевую кислоту. Это свидетельствует о том, что большая часть потребляемых углеводов сохраняется в виде гликогена, а не превращается в триглицериды.

По мнению авторов, это исследование является первым, в ходе которого была определена молекулярная мишень липоевой кислоты — снижение уровня триглицеридов, а также показано ее влияние на ферменты печени, контролирующие выработку триглицеридов. Несмотря на то, что эффективность липоевой кислоты в снижении уровня триглицеридов сравнима с таковой у используемых в современной медицине лекарств, было определено, что принцип ее действия отличается от фибратов. Важно отметить, что применение липоевой кислоты не связано с побочными эффектами фармацевтических препаратов, применяющихся для коррекции гипергликемии.

«Липоевая кислота, как известно, влияет на усвоение глюкозы и снижение ее уровня в крови за счет увеличения транспорта в скелетных мышцах, — заявил доктор Моро, ассистент профессора из Института Лайнуса Полинга. — До настоящего исследования ее потенциал в сокращении уровня триглицеридов практически не был изучен. Масштабы снижения уровня триглицеридов действительно значительны — мы не ожидали, что воздействие будет настолько сильным. Это хороший потенциал, он может открыть новые пути сокращения уровня триглицеридов в крови и поможет снизить риск атеросклероза».

«Мы считаем, что на данной животной модели удалось выявить новое средство контроля триглицеридемии, — пишут авторы. — Учитывая свою гарантированную безопасность, липоевая кислота может иметь терапевтическое применение для лечения и профилактики гипертриглицеридемии и диабетической дислипидемии у человека».

Moreau R et al. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion// Arch. Biochem. Biophys. — 2009. — Vol. 485 (1). — P. 63-71. — Epub 2009 Feb 20. <http://gerovital.ru>

esparma

www.esparma.com.ua

еспа-ліпон

α – ліпоєва кислота

- Гепатопротектор
- Антиоксидант
- Детоксикант
- Джерело клітинної енергії

еспа-ліпон ін'єкц. 600

Для лікування полінейропатій різного генезу

Діюча речовина: альфа - ліпоєва кислота



Стерильний розчин для в/в інфузій/ін'єкцій
після попереднього розведення в
фізіологічному розчині хлориду натрію

еспа-ліпон 600

Для лікування полінейропатій різного генезу

Таблетки в захищеному від світла блистері

Діюча речовина: альфа-ліпоєва кислота

Для внутрішнього застосування

30 таблеток,
вкритих оболонкою



Гепатити

Інтоксикації (гострі та хронічні)

Полінейропатії