

Клиническое применение альфа-липоевой кислоты при различных заболеваниях

Ожирение

Увеличение распространенности ожирения во всем мире параллельно с ростом количества пациентов с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является серьезной эпидемиологической проблемой. Кроме того, хорошо известно, что оба состояния связаны с резистентностью к инсулину, повышенным уровнем свободных жирных кислот в плазме, провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также снижением уровня адипонектина (считается защитным цитокином) [65, 82, 83]. Вышеуказанные механизмы, как представляется, связаны с оксидативным стрессом и активацией NFκB [84]. К потере веса могут привести разнообразные аспекты действия АЛК; в частности это активация АМФК в периферической и мозговой ткани [59], ингибирование NFκB [44] и дифференциация адипоцитов [65]. Экспериментальные исследования показали, что у животных на диете с высоким содержанием жиров на фоне приема АЛК замедлился набор веса и улучшился липидный профиль по сравнению с контрольной группой [65]. Некоторые из этих эффектов, такие как увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), зависели от дозы. Некоторые исследования показывают, что способность АЛК предотвращать резистентность к инсулину может быть связана со стимуляцией аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМФК) и адипонектина в белой жировой ткани [82], а также ослаблением влияния моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и TNF-α [71]. Предполагается, что АЛК может понижать частоту воспаления в висцеральной жировой ткани.

Данные клинических исследований продемонстрировали различные результаты в отношении липидного обмена [8, 85-88]. В исследованиях использовали дозы АЛК от 1000 мг до 1800 мг в течение 20 недель у пациентов, страдающих ожирением, с или без нарушения толерантности к глюкозе; результаты исследований показали потерю веса около 3 кг [8, 87, 88], что соответствует 3% потери веса [87]. Важно подчеркнуть, что применение сибутрамина в течение одного года

при постоянной дозе 15 мг/сут привело к потере веса около 7 % [89]. **Внутривенное введение 600 мг АЛК в течение двух недель тучным пациентам с непереносимостью глюкозы привело к снижению степени выраженности инсулино-резистентности, снижению уровня свободных жирных кислот, ЛПНП холестерина, а также окисленного ЛПНП, TNF-α и ИЛ-6 [86].**

Решение вопроса о клиническом применении АЛК в качестве препарата против ожирения требует дальнейшего проведения исследований для получения более полных данных о привычках питания, в том числе относительно приема в пищу фруктов и овощей, которые являются основным источником антиоксидантов при обычной диете.

Сердечно-сосудистые заболевания и эндотелиальная функция

Во всем мире основной причиной смертности как среди больных диабетом, так и среди пациентов без диабета, являются ССЗ [101]. Причины возникновения ССЗ – многофакторные; оксидативный стресс и провоспалительное состояние считаются наиболее важными механизмами, участвующими в развитии широкого спектра ССЗ [102]. В этих условиях АЛК, которая обладает как антиоксидантными, так и противовоспалительными свойствами, применялась в ряде экспериментальных [8-10, 68-70] и клинических [9, 103] исследований при различных ССЗ. Например, краткосрочное применение АЛК в дозе 600 мг в комбинации с 1000 мг витамина С и 600 Ед витамина Е смогло улучшить маркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, определяемые методом оценки поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии у пожилых пациентов [7]. Влияние АЛК на функционирование эндотелия и маркеры оксидативного стресса зависело от возраста и не наблюдалось у молодых пациентов [103].

В животных моделях при кормлении пищей с высоким содержанием холестерина применение АЛК в течение 12 недель снизило оксидативный стресс и вес, а также улучшило сосудистую реактивность [10]. Кроме того, наблюдалось уменьшение объема стенки брюшной аорты с замедлением роста бляшек и снижение экспрессии молекул адгезии в грудной аорте. Одним из важных результатов этого исследования было снижение благодаря АЛК

активации NFκB, который регулирует экспрессию провоспалительных генов, а также молекул адгезии [10]. В опытах на животных также были оценены механизмы и результаты воздействия АЛК на размер инфаркта миокарда и диабетическую кардиомиопатию, которая определяется как желудочковая дисфункция у больных СД без какой-либо другой причины [66, 67]. Сердечный фиброз, главная особенность кардиомиопатии, был исследован на животных со стрептозотоцин-индуцированным СД [66]. При этом **применение АЛК привело к улучшению сердечной функции и уменьшению выраженности сердечного фиброза**. При изучении левого отдела желудочка у этих животных была отмечена лучшая динамика показателей оксидативного стресса и уменьшение экспрессии трансформирующего фактора роста β и актина гладкой мускулатуры, связанных с выработкой коллагена.

На животных моделях ишемии-реперфузии было продемонстрировано, что **АЛК способствует коррекции сердечной дисфункции, сопровождающейся уменьшением размера инфаркта**, продукции TNF-α, миелопероксидазы, маркеров клеточной гибели (лактатдегидрогеназы и креатининкиназы), а также активирует экспрессию гена нескольких антиоксидантных ферментов [67]. Механизмы действия АЛК были связаны с фосфорилированием фосфатидилинозитол 3-киназы/протеинкиназы В без какого-либо влияния на выработку оксида азота. Кроме того, результат воздействия был дозозависимым, при этом наиболее эффективной оказалась доза 15 мг/кг [67].

Описанная польза от применения АЛК при артериальной гипертензии может быть связана с оксидативным стрессом, также как с модуляцией внутриклеточного Ca²⁺ [3]. В экспериментальных исследованиях, изучавших вызванную глюкокортикоидами гипертоническую болезнь, применение АЛК предотвратило развитие дексаметазон-индуцированной гипертензии [65]. В клинических исследованиях, например, в исследовании ISLAND АЛК (300 мг/сут) применялась совместно с ирбесартаном (150 мг/сут) в течение 4 недель у пациентов с метаболическим синдромом. Результаты показали улучшение потока вазодилатации и понижение в плазме уровня ИЛ-6 и 8-изопростагландина [52]. Кроме того, было также продемонстрировано, что оба препарата оказывали синергетический эффект на маркеры эндотелиальной

дисфункции, воспаления и оксидативного стресса. Важно подчеркнуть, что это исследование не было разработано для оценки показателей кровяного давления, и используемая доза АЛК была меньше, чем обычно применяемые дозировки.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Во всем мире неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается наиболее распространенным заболеванием печени. НАЖБП часто ассоциируется с метаболическим синдромом, ожирением, СД и дислипидемией [90]. В течение естественного развития НАЖБ у определенного количества пациентов (до 25 %) развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [91]. Было выявлено, что митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс и воспаление играют ключевую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [55]. В последние годы некоторые исследования на животных выявили возможные механизмы действия АЛК при НАЖБП и НАСГ [92, 93]. **Одно из исследований показало после применения АЛК улучшение таких показателей, как сывороточный уровень инсулина, уровни свободных жирных кислот, глюкозы, ИЛ-6, триглицеридов, маркеров воспаления, а также была отмечена положительная динамика в процессе активации рецепторов врожденного иммунитета** (Толл-подобный рецептор 4-го типа, TLR4), продемонстрированная при диагностической биопсии печени [93]. Два других исследования на животных на диете с высоким содержанием жиров показали, что АЛК вызывала ускорение расщепления белка 2, который ингибирует цепи переноса электронов и приводит к пониженному синтезу АТФ и липидов [92]. Кроме того, это воздействие на эффективность митохондрий, видимо, связано с усиленной активностью белков сиртуинов [94]. Эти белки оказывают многоплановое воздействие на несколько внутриклеточных путей, ассоциированных с антиоксидантной защитой [95, 96].

Заболевания головного мозга и когнитивная дисфункция

Хотя масса мозга составляет только 2 % от общей массы тела, этот орган является основным потребителем глюкозы и кислорода в организме [73]. Нейроны и астроциты – наиболее активные клетки нейрометаболизма и считаются нейрометаболической парой. Оксидативный стресс, т.е. дисба-

ланс между выработкой активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой, играет важную роль в возникновении нейродегенеративных заболеваний, также как и в развитии повреждений мозга, проявляющихся в основном митохондриальной дисфункцией [14, 64, 74]. Кроме того, мозг является очень уязвимым для повреждений, вызванных окислительным стрессом [75]. Учитывая роль альфа-липоевой кислоты (АЛК) как антиоксидантного соединения, ее использовали в терапии некоторых заболеваний головного мозга и заболеваний, связанных с когнитивной дисфункцией, таких как болезнь Альцгеймера [76, 77].

При болезни Альцгеймера применение АЛК в сочетании с N-ацетилцистеином показало наличие защитного эффекта при окислительном стрессе в фибробластах. Этот механизм действия способствует уменьшению каспазных белков, которые отвечают за апоптотические процессы у пациентов с болезнью Альцгеймера [14]. В тройной трансгенной модели болезни Альцгеймера **при помощи АЛК удалось улучшить пластичность нейронов, а также улучшить многие пути передачи сигнала инсулина в мозг**; при этом воздействие АЛК было подобно описанному воздействию метформина [77, 78]. Также выявлено некоторое увеличение отдельных антиоксидантных ферментов на фоне физических упражнений при приеме АЛК на животных с болезнью Альцгеймера [81]. Два клинических исследования обратились к использованию АЛК (600 мг/сут) у пациентов с болезнью Альцгеймера, оба исследования были открытыми [79, 80]. Одно исследование было проведено с участием девяти пациентов, наблюдавшихся в течение 12 месяцев [79], другое – с участием 43 пациентов, наблюдавшихся в течение 24 месяцев [68]. В проведенных исследованиях было зафиксировано замедление прогрессирования заболевания.

Онкология

Окислительный стресс играет важную роль в онкогенезе [105]. В качестве противоопухолевого препарата АЛК была использована в основном в экспериментальных исследованиях, изучавших онкогенез различного типа клеток, и продемонстрировала обнадеживающие результаты [16, 106-110]. До настоящего времени точные молекулярные механизмы, участвующие в этом процессе, неизвестны. Кроме своих антиоксидантных свойств, АЛК вероятно

имеет отношение к возможности индуцировать клеточный апоптоз, как это недавно было продемонстрировано на клетках легких [106]. Такое воздействие может быть результатом активации белков каспаз, индуцированной стрессом эндоплазматического ретикулума [109]. Другая гипотеза связана с метаболизмом раковых клеток, которые преимущественно трансформируют глюкозу в лактат (механизм, известный как «эффект Варбурга») [108]. АЛК является кофактором пируватдегидрогеназы, которая преобразует пируват в ацетил-коэнзим А, что приводит к уменьшению образования лактата [107]. Конечным результатом этого процесса является ингибирование гликолиза. Кроме того, в тестах с использованием клеток инсулиномы было продемонстрировано ингибирование mTOR («мишень рапамицина») – сигнального пути, ответственного за рост клеток и связанного с активацией фосфорилирования фосфатидилинозитол 3-киназы/протеинкиназы В рецептором инсулина [57]. Это действие приводит к ингибированию секреции инсулина и роста бета-клеток [57]. В противоположность этому, последние данные продемонстрировали антиапоптотическое действие АЛК, обусловленное активацией фосфатидилинозитол 3-киназы/протеинкиназой В [111]. Кроме того, в этом исследовании был также показан участок прямого связывания АЛК с инсулиновым рецептором [111]. Можно предположить, что АЛК может оказывать воздействие альтернативными путями, приводящими к получению различных результатов.

Другие состояния

АЛК применялась и при других клинических состояниях, таких как глаукома [72] и остеопороз [112, 113]. Оба эти состояния связаны с дисбалансом окислительно-восстановительных процессов. В мышинной модели глаукомы повышение внутриглазного давления коррелировало с повышенным уровнем перекисного окисления липидов и экспрессии генов в сетчатке, связанных с окислительным стрессом. Однако **при добавлении АЛК даже в случае глаукомы повышался уровень антиоксидантной защиты, предотвращающий потерю ганглиозных клеток сетчатки**.

У крыс при дефиците эстрогенов, вызванном овариэктомией, применение АЛК увеличило минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и снизило уровень маркеров воспаления, таких как

TNF-α и ИЛ-6. Помимо указанных результатов, применение АЛК также приводило к снижению уровня остеопонтина, белка, связанного с резорбцией кости [113]. Модель низкой МПКТ индуцирована высоким содержанием жиров и является мощным индуктором оксидативного стресса. При биопсии бедренной кости было установлено, что применение АЛК в этой модели привело к увеличению уровня экспрессии генов, связанных

с антиоксидантными ферментами, МПКТ и биомаркерами остеогенеза, такими как остеокальцин. Также наблюдалось понижение регуляции генов, таких как остеопротегерин, связанной с резорбтивной активностью костной ткани. **Проведенные исследования указывают на вероятную способность АЛК поддерживать баланс костной ткани.**

Список литературы находится в редакции журнала «Диабет Ожирение Метаболический синдром».



Примечание редакции

Альфа-липоевая кислота (АЛК) и ее восстановленная форма дигидролипоевая кислота (ДГЛК) имеют множество биологических функций в различных внутриклеточных системах, что объясняет ее широкий спектр действия, включая антиоксидантную защиту, хелацию ионов металлов, регенерацию других антиоксидантных систем. Кроме того, АЛК/ДГЛК также может действовать в многочисленных сигнальных путях трансдукции, таких как инсулин, NFκB, синтез оксида азота и клеточный апоптоз. Также АЛК/ДГЛК способна модулировать прямо или косвенно экспрессию протеинкиназы C и AMPK – ключевых ферментов многих нисходящих систем. Благодаря описанным выше действиям АЛК/ДГЛК способна улучшать усвоение глюкозы, регулировать воспалительные процессы, образование опухолей, функцию эндотелия, аппетит и когнитивные функции.

Учитывая плеiotропное действие АЛК на многие сигнальные пути, связанные с патофизиологическим процессом развития СД, использование АЛК в качестве терапевтического средства прочно вошло в практику врачей при лечении пациентов с диабетом. Однако описанные выше свойства, а также позитивные результаты исследований, обзор которых был подан в статье, позволяют рассматривать АЛК/ДГЛК как потенциальное средство при ведении пациентов с заболеваниями печени (цирроз печени, вирусные гепатиты, токсические заболевания, холецистит)*, раком**, сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями мозга***.

* – Карлович Т. И., Ильченко Л. Ю. Альфа-липоевая кислота // Трудный пациент. – 2008. – №11. – с. 12-14.

** – Durand M, Mach N. Alpha lipoic acid and its antioxidant against cancer and diseases of central sensitization // Nutr. Hosp. – 2013. – №28. – p. 1031–1038.

*** – Maher PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease // Expert Rev. Neurother. – 2009. – №9. – p. 617–630.

Abstract

Alpha-lipoic acid is a naturally occurring substance, essential for the function of different enzymes that take part in mitochondria's oxidative metabolism. It is believed that alpha-lipoic acid or its reduced form, dihydrolipoic acid have many biochemical functions acting as biological antioxidants, as metal chelators, reducers of the oxidized forms of other antioxidant agents such as vitamin C and E, and modulator of the signaling transduction of several pathways. These above-mentioned actions have been shown in experimental studies emphasizing the use of alpha-lipoic acid as a potential therapeutic agent for many chronic diseases with great epidemiological as well economic and social impact such as brain diseases and cognitive dysfunctions like Alzheimer disease, obesity, nonalcoholic fatty liver disease, burning mouth syndrome, cardiovascular disease, hypertension, some types of cancer, glaucoma and osteoporosis. Many conflicting data have been found concerning the clinical use of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetes and of diabetes-related chronic complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, wound healing and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. The most frequent clinical condition in which alpha-lipoic acid has been studied was in the management of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 1 as well type 2 diabetes. Considering that oxidative stress, a imbalance between pro and antioxidants with excessive production of reactive oxygen species, is a factor in the development of many diseases and that alpha-lipoic acid, a natural thiol antioxidant, has been shown to have beneficial effects on oxidative stress parameters in various tissues we wrote this article in order to make an up-to-date review of current thinking regarding alpha-lipoic acid and its use as an antioxidant drug therapy for a myriad of diseases that could have potential benefits from its use.

Keywords: Alpha-lipoic acid, Biochemical action, Diabetes mellitus, Chronic diseases