

УДК 616.379 – 008.64] – 085.27

МАРИЛИА БРИТО ГОМЕЗ, КАРЛОС АНТОНІО НЕГРАТО

/Департамент терапевтической медицины, Отделение диабета, Больница Государственного университета Рио-Де-Жанейро, Бразилия/

## Потенциал применения альфа-липоевой кислоты при сахарном диабете и других хронических заболеваниях

### Резюме

Альфа-липоевая кислота (АЛК) – вещество природного происхождения, которое имеет большое значение для функционирования различных ферментов окислительного метаболизма. Считается, что АЛК или ее восстановленная форма – дигидролипоевая кислота – обладают многими биохимическими функциями. Она действует как биологический антиоксидант, как металлохелатор, редуктор окисленных форм других антиоксидантных агентов, таких как витамины С, Е и глутатион (GSH), и модулятор сигналов трансдукции. Эти действия, как было показано в экспериментальных исследованиях, указывают на возможность использования АЛК в качестве потенциального терапевтического средства для лечения заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, некоторых видов рака, глаукомы и остеопороза со значительной эпидемиологической, экономической и социальной выгодой. Действие АЛК хорошо изучено в лечении диабетической периферической невропатии у пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа. Оксидативный стресс, дисбаланс между про- и антиоксидантами с избыточной выработкой активных форм кислорода является фактором развития многих заболеваний, а АЛК как натуральный тиоловый антиоксидант продемонстрировала благотворное влияние на показатели оксидативного стресса в различных тканях. Данная статья – это новейший обзор современных подходов к применению АЛК в качестве антиоксидантного средства в лечении множества заболеваний.

**Ключевые слова:** альфа-липоевая кислота, биохимическое действие, сахарный диабет, хронические заболевания

### Введение

Альфа-липоевая кислота (АЛК), также известная как тиоктовая кислота (ТА) или 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота, является природным веществом, которое имеет большое значение для функционирования различных ферментов окислительного метаболизма [1–3]. АЛК была открыта в 1937 году исследователем Снеллом (Snell) [4], но выделена лишь в 1951 году Ридом (Reed) [5]. Первое клиническое использование АЛК было описано в Германии в 1959 году при лечении острого отравления бледной поганкой, которое считается смертельным. Более того, вскоре те же авторы описали ее эффективность при лечении пациентов с жалобами на нейропатическую боль [6].

Считается, что АЛК или ее восстановленная форма, дигидролипоевая кислота (ДГЛК), обладают многими биохимическими свойствами и действуют как биологические антиоксиданты и металлохелаторы. Они обезвреживают окисленные формы других антиоксидантов, таких как витамины С, Е и глутатион (GSH), и модулируют сигналы трансдукции несколькими путями, в част-

ности, через инсулин и ядерный фактор каппа-би (NFκB) [1]. Исследования показали, что АЛК улучшает состояние пациентов при эндотелиальной дисфункции [7] и уменьшает оксидативный стресс после физических нагрузок [8]; она также защищает от развития атеросклероза и подавляет прогрессирующее уже сформированной атеросклеротической бляшки [9, 10].

Эти свойства обусловили использование АЛК в качестве терапевтического средства с большим потенциалом лечения многих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) и его осложнения [11, 12], артериальная гипертензия [13], болезнь Альцгеймера (БА) [14], синдром Дауна [15], когнитивная дисфункция и некоторые виды рака, со значительной эпидемиологической, экономической и социальной выгодой [16].

Поскольку АЛК или ДГЛК оказывают плейотропное воздействие на различные органы и системы несколькими способами, цель этого обзора – обратить внимание на клинические и биохимические возможности применения АЛК для оказания клинической помощи при большом спектре патологий.

## Синтез, биохимические свойства, абсорбция и биодоступность

АЛК в естественной форме содержится в овощах (шпинате, брокколи, томатах) и мясе (в основном – внутренних органах животных). АЛК также может быть синтезирована путем ферментативных реакций в растениях и митохондриях животных из октановой кислоты и цистеина (как одного из доноров серы) [17, 18]. Являясь серосодержащим веществом, АЛК считается тиоловым компонентом. Клетки млекопитающих способны синтезировать АЛК путем активации митохондриальной синтазы липоевой кислоты (LASY) [18].

АЛК существует в двух энантиомерных формах (оптические изомеры R и S) (рис. 1). При этом R-изоформа является принципиально важным кофактором для митохондриальных ферментов окислительного метаболизма, так как она соединена амидной связью с ε-аминогруппой остатков лизина (липоамид) [17]. Такие ферменты, как пируватдегидрогеназа (ПДК), дегидрогеназа разветвленных α-кето кислот (KDH) и α-кетоглутарат-дегидрогеназа (KGDH), используют R-АЛК в качестве кофактора [18, 19]. Пируватдегидрогеназа – мультиферментный комплекс, состоящий из трех ферментов, которые в три этапа катализируют необратимое окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА), являющийся одним из компонентов цикла лимонной кислоты [19]. Другие вышеупомянутые ферменты также катализируют окислительное декарбоксилирование других α-кето кислот, таких как α-кетоглутарат, валин, лейцин, изолейцин. R-АЛК также является кофактором системы расщепления глицина, в результате которой глицин превращается в пируват [20].

Поглощение и биодоступность АЛК изучались в смеси R-АЛК и S-АЛК. В общем абсолютная биодоступность обоих энантиомеров составляет около 40%, и этот показатель уменьшается с приемом пищи [12]. Таким образом, АЛК следует принимать за 30 минут до еды. Некоторые экспериментальные исследования показали, что R-АЛК имеет большую биологическую активность по нескольким метаболическим путям по сравнению с S-АЛК [21].

После перорального приема АЛК абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и транспортируется в различные органы, в частности – в головной мозг, благодаря своей способности

беспрепятственно преодолевать гематоэнцефалический барьер [3]. Независимо от источников

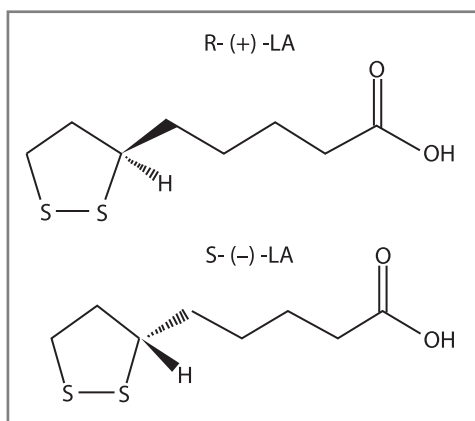


Рис. 1. Энантиомеры (R и S) альфа-липоевой кислоты

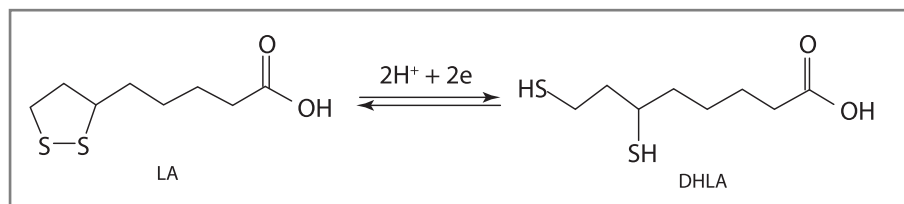


Рис. 2. Химическая структура альфа-липоевой кислоты и ее редуцированной формы – дигидро-липоевой кислоты

происхождения, АЛК редуцируется в ДГЛК, превращается в печени в различные метаболиты, такие как биснорлипоат и тетранорлипоат.

Считается, что некоторые системы связаны с клеточным транспортом АЛК – в частности, натрий-зависимая система транспорта, трансмембранный белок, вырабатываемый геном SLC5A6. Оба транспортера также ответственны за поглощение АЛК в кишечнике [22].

## Антиоксидантные свойства

АЛК и его редуцированная форма ДГЛК считаются мощными природными антиоксидантами со способностью захвата многих активных форм кислорода [23, 24]. Химическая структура обоих соединений показана на рисунке 2. Важно отметить, что у исследователей нет единого мнения о конкретной поглощающей способности каждой формы [23–31]. Хотя это выходит за рамки данного обзора, приведем пример одного экспериментального исследования. В нем была показана различная поглощающая способность у АЛК и ДГЛК в водной и мембранной фазах. Это дает основания полагать, что среда может быть важным фактором для определения способности АЛК/ДГЛК захватывать свободные радикалы [24]. Краткое изложение этих данных представлено в таблице. **АЛК/ДГЛК имеет важные преимущества по сравнению с другими антиоксидантными агентами, такими как витамины E и C, потому что ее амфифильные свойства обес-**

Таблица. Антиоксидантное действие АЛК и ДГЛК на активные формы кислорода, со ссылками на источники

Активные формы кислорода	Активные формы кислорода АЛК	ДГЛК
Перекись водорода (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Да [12] Нет [23]	Да [12] Нет [23]
Супероксид (O <sup>2-</sup> )	Нет [23]	Да [12, 27, 28] Нет [23]
Гидроксильные радикалы (HO·)	Да	Да
Синглетный кислород (O <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Да [12, 29]	Да [29] Нет [24]
Пероксинитрит (ONOO <sup>-</sup> )	Да [12, 25]	Да [12, 25]
Радикал оксида азота (NO)	Да [12, 26]	Да [12] Нет [26]
Хлорноватистая кислота (HOCl)	Да [23, 24, 31]	Да [31]
Пероксильный радикал (HO <sub>2</sub> )	Да [23] Нет [30]	Да [23, 30]

Примечание: АЛК – альфа-липоевая кислота, ДГЛК – дигидролипоевая кислота.

печивают антиоксидантное действие как в мембране, так и в цитоплазме [23].

АЛК/ДГЛК также способны восстанавливать другие антиоксидантные вещества, такие как витамин С, витамин Е и соотношение редуцированного/окисленного глутатиона (GSH/GSSG) [17]. Глутатион – это серосодержащий трипептид, который состоит из глутамата, цистеина и глицина [32]. Их биосинтез зависит от доступности субстрата (цистеина) и усиливается благодаря воздействию АЛК/ДГЛК, направленному на преобразование цистина в цистеин, а также посредством экспрессии генов [12]. Глутатион (GSH), имеющий связь с циркадными ритмами, выполняет многие функции, относящиеся к различным внутриклеточным процессам, таким как старение, окислительный баланс и детоксикация многих поллютантов [34].

## Металлохелатные свойства

Хелация является важнейшей функцией для большинства живых организмов. Хелатные соединения играют важную роль в большинстве систем, поскольку они могут противодействовать агентам с оксидантной активностью. Хотя хелаторной терапии отводится заметная роль в клиническом лечении интоксикации металлами, ее применение в лечении некоторых хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, остается предметом широкого обсуждения [40].

АЛК/ДГЛК считаются хелаторными соединениями, так как они способны хелатировать двухвалентные ионы переходных металлов и в естественных условиях, и в пробирке [41–43]. АЛК хелатирует, главным образом,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . В дополнение к упомянутым ионам, ДГЛК также может хелатировать  $Hg^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ . Железо и медь считаются медиаторами выработки активных форм кислорода. Вместе с тем, **действие АЛК/ДГЛК как хелатирующих соединений не вызывает обеднение организма металлами.**

## Воздействие на систему сигнальной трансдукции Инсулиновый путь

АЛК осуществляет разнообразное воздействие на метаболические пути инсулина, поглощение глюкозы и синтез гликогена с некоторыми отличиями в действии двух изомеров. Исследования *in vitro* показали, что R-АЛК увеличивает транслокацию GLUT1 и GLUT4 на плазматическую мембрану адипоцитов [21, 41–43] и скелетных мышечных клеток, содержащихся в культивируемой среде [42]. Кроме того, это действие АЛК связано с повышенной активностью белков сигнального пути инсулина, таких как инсулиновый рецептор (IR), субстрат инсулинового рецептора 1 (IRS1), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы В (AKT) [42]. Эти результаты также наблюдались при изучении крыс линии Цукер, являющихся животной моделью инсулинорезистентности [43]. Все еще существует полемика о том, является ли это действие АЛК полностью инсулинозависимым или нет [41–43]. Кроме того, в животной модели в изолированных мышцах крыс АЛК ингибировала синтез гликогена и активность, которая, как счита-

ется, имеет эффект прооксиданта [32]. В общем S-АЛК не показала значительного влияния на утилизацию глюкозы [41–43].

## NFκB

NFκB является фактором транскрипции, который поддерживается в неактивной форме в цитоплазме благодаря его способности связываться с ингибитором киназы NFκB (IKK) [44]. Оксидативный стресс, связанный с гипергликемией [45–48], и существование других факторов, таких как вирусы, некоторые патогенные микроорганизмы и радиация, предположительно фосфорилируют IKK, что приводит к его деградации, освобождению и активации NFκB. Последний перемещается в ядро и вызывает транскрипцию некоторых молекул, связанных с воспалением, сосудистой адгезией и миграцией моноцитов [44]. АЛК ингибирует NFκB, вероятно, благодаря ее воздействию на деградацию IKK посредством модуляции киназ, таких как MAPK [12], или же благодаря ее способности к регенерации витамина Е и последующему ингибированию протеинкиназы С, способной также фосфорилировать IKK [49]. Представляется, что это действие АЛК не зависит от ее антиоксидантного действия [50]. **Ряд экспериментальных исследований *In vitro* [50] и *In vivo* [51] продемонстрировали противовоспалительное действие АЛК,** но лишь немногие исследования ставили этот вопрос в отношении людей [52].

## Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

АЛК выполняет несколько важных функций в действии и экспрессии аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) в периферических тканях и в мозге (гипоталамусе). AMPK считается многофункциональным белком, задействованным во многих внутриклеточных путях, связанных с метаболизмом, реакцией на стресс, клеточным циклом и старением [53]. В настоящее время AMPK играет важную роль во взаимосвязи пищевых факторов и рака, и считается перспективной терапевтической мишенью для профилактики и лечения последнего [54].

AMPK – это клеточный датчик энергии. Он активируется В1-киназой печени (LKB-1) и Са/кальмодулин-зависимой протеинкиназой (Са-киназа). Результатом активации AMPK является снижение регуляции транскрипционных явлений. Это способствует синтезу глюконеогенных ферментов, синтезу жирных кислот и активации метаболических путей, приводящих к увеличению выработки АТФ при окислении глюкозы и жирных кислот [54]. Кроме того, AMPK может вызвать транслокацию GLUT4 на мембрану клеток независимо от действия инсулина [54].

До сих пор неизвестен механизм, посредством которого АЛК активирует AMPK в периферических тканях. Согласно одному из исследований, проведенному с культурой клеток миобластов, АЛК может косвенно усилить активацию AMPK путем активации Са-киназы благодаря увеличению внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [55]. Ингибирование Са-киназы нейтрализует это действие [55]. Фактически этот эффект АЛК-AMPK может также увеличить расход энергии за счет усиления активности протеинкиназы пероксисом [56]. Все вышеупомянутые действия, вытекающие из активации AMPK альфа-липовоевой кислотой, вызывают снижение уровня

глюкозы в плазме крови, увеличение чувствительности к инсулину и, возможно, снижение массы тела [53]. Одно из лабораторных исследований продемонстрировало защитный эффект АЛК в отношении экспрессии инсулина при оксидативном повреждении клеток и островков у крыс, вызванном 2-дезоксид-Д-рибозой [58]. Видимо, это защитное действие связано с повышенной внутриклеточной концентрацией GSH.

АЛК способен модулировать активность АМРК в мозге, подвергшемся воздействию ишемии, гипоксии, недостатка глюкозы, а также оксидативного стресса [59]. Недавние исследования на экспериментальных нейронных моделях указывают на возможную роль АМРК, выходящую за рамки функции энергетического датчика. Было обнаружено, что гипоталамический АМРК играет важную роль в центральной регуляции аппетита и расхода энергии, АЛК оказывает эффект сдерживания ожирения путем подавления гипоталамической активности АМРК [62]. В этих условиях АЛК проявляет анорексические свойства и должна рассматриваться в качестве потенциального средства от ожирения [63].



## Список использованной литературы

- Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 69.
- Reed L.J. From lipoic acid to multi-enzyme complexes // *Protein Sci.* – 1998. – Vol. 7 (1). – P. 220–224.
- Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1790 (10). – P. 1149–1160.
- Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H. Growth factor for bacteria. VI Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria // *Biochem. J.* – 1937. – Vol. 31. – P. 1789–1799.
- Reed L.J., De Busk B.G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase // *Science.* – 1951. – Vol. 114. – P. 93–94.
- Bock E., Schneeweiss J. Ein Beitrag zur Therapie der neuropathia diabetica // *Munchner. Med. Wochenschrift.* – 1959. – Vol. 43. – P. 1911–1912.
- Wray D.W., Nishiyama S.K., Harris R.A. et al. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly following antioxidant consumption // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 818–824.
- McNeilly A.M., Davison G.W., Murphy M.H. et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 217.
- Zhang W.J., Bird K.E., McMillen T.S. et al. Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (3). – P. 421–428.
- Ying Z., Kherada N., Farrar B. et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis // *Life Sci.* – 2010. – Vol. 86 (3–4). – P. 95–102.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A.  $\alpha$  Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
- Packer L., Kraemer K., Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications // *Nutrition.* – 2001. – Vol. 17. – P. 888–895.
- Vasdev S., Ford C.A., Parai S. et al. Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18 (5). – P. 567–573.
- Moreira P.I., Harris P.L.R., Zhu X. et al. Lipoic acid and n-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts // *J. Alzheimers. Dis.* – 2007. – Vol. 12. – P. 195–206.
- Lott I.T., Doran E., Nguyen V.Q. et al. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2011. – Vol. 155A. – P. 1939–1948.
- Al Abdan M. Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice // *Scientific World J.* – 2012. – 2012:509838.
- Szelag M., Mikulski D., Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and its metabolites // *Mol. Model.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2907–2916.
- Padmalayam I., Hasham S., Saxena U., Pillarisetti S. Lipoic acid synthase (LASY): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 600–608.
- McLain A.L., Cormier P.J., Kinter M., Szewda L.I. Glutathionylation of  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase: the chemical nature and relative susceptibility of the cofactor lipoic acid to modification // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 61C. – P. 161–169.
- Hassan B.H., Cronan J.E. Protein-protein interactions in assembly of lipoic acid on the 2-oxoacid dehydrogenases of aerobic metabolism // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 8263–8276.
- Moini H., Tirosh O., Park Y.C. et al. R- $\alpha$ -lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2002. – Vol. 397 (2). – P. 384–391.
- A-Vadlapudi A.D., Vadlapatla R.K., Mitra A.K. Sodium dependent multivitamin transporter (SMVT): a potential target for drug delivery // *Curr. Drug Targets.* – 2012. – Vol. 13. – P. 994–1003.
- Scott B.C., Aruoma O.I., Evans P.J. et al. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation // *Free Radic. Res.* – 1994. – Vol. 20 (2). – P. 119–133.
- Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Rad. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 19 (2). – P. 227–250.
- Trujillo M., Radi R. Peroxynitrite reaction with the reduced and the oxidized forms of lipoic acid: new insights into the reaction of peroxynitrite with thiols // *Arch. of Biochem. and Biophys.* – 2002. – Vol. 397 (1). – P. 91–98.
- Vriesman M.F., Haenen G.R., Westerveld G.J. et al. A method for measuring nitric oxide radical scavenging activity. Scavenging properties of sulfur-containing compounds // *Pharm. World Sci.* – 1997. – Vol. 19 (6). – P. 283–286.
- Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packer L. Thioctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species // *Free Radic. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 15 (5). – P. 255–263.
- Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packer L. Antioxidant activities of dihydrolipoic acid and its structural homologues // *Free Radic. Res. Commun.* – 1993. – Vol. 18 (2). – P. 115–122.
- Devasagayam T.P., Di Mascio P., Kaiser S., Sies H. Singlet oxygen induced single-strand breaks in plasmid pBR322 DNA: the enhancing effect of thiols // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1088 (3). – P. 409–412.
- Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E. et al. Dihydrolipoic acid-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 44 (8). – P. 1637–1649.
- Haenen G.R., Bast A. Scavenging of hypochlorous acid by lipoic acid // *Biochem. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 42 (11). – P. 2244–2246.
- Newsholme P., Rebelat E., Abdulkader F. et al. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and  $\alpha$ -cell function: a critical role for amino acids // *J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 214 (1). – P. 11–20.
- Koriyama Y., Nakayama Y., Matsugo S., Kato S. Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction in the RGC-5 cell line // *Brain Res.* – 2013. – Vol. 1499. – P. 145–157.
- Wilking M., Ndiaye M., Mukhtar H., Ahmad N. Circadian rhythms connections to oxidative stress: implications for human health // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2013. – Vol. 19. – P. 192–208.
- Dieter N., Madar Z., Tirosh O. Alpha-lipoic acid inhibits glycogen synthesis in rat soleus muscle via its oxidative activity and the uncoupling of mitochondria // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132 (10). – P. 3001–3006.
- Rouchette L., Ghibu S., Richard C. et al. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2013. – Vol. 57. – P. 114–125.
- Moini H., Packer L., Saris N.-E. Antioxidant and prooxidant activities of  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 182. – P. 84–90.
- Zhang D.D., Lo S.-C., Cross J.V. et al. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex // *Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 10941–10953.
- Dinkova-kostova A.T., Talalay P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52. – P. S128–S138.
- Frizzell N., Baynes J.W. Chelation therapy: overlooked in the treatment and prevention of diabetes complications? // *Future Med. Chem.* – 2013. – Vol. 5 (10). – P. 1075–1078.
- Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thioctic (lipoic acid): a therapeutic metal-chelating antioxidant? // *Biochem. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 50. – P. 123–126.
- Bast A., Haenen G.R. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant // *Biofactors.* – 2003. – Vol. 17 (1–4). – P. 207–213.
- Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M. et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11 (9). – P. 1135–1146.
- Yaworsky K., Somwar R., Ramal T. et al. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43 (3). – P. 294–303.
- Estrada D.E., Ewart H.S., Tsakiridis T. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45 (12). – P. 1798–1804.

46. Henriksen E.J., Jacob S., Streeper R.S. et al. Stimulation by alpha-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats // *Life Sci.* – 1997. – Vol. 61 (8). – P. 805–812.
47. Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the Nfkb pathway in the treatment of inflammation and cancer // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107 (2). – P. 135–142.
48. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205 (10). – P. 2409–2417.
49. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46 (9). – P. 1481–1490.
50. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kB activation independent of its antioxidant function // *Inflamm. Res.* – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 219–225.
51. Zembron-Lacny A., Gajewski M., Naczac M. et al. Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 397–404.
52. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. 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 // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (3). – P. 343–348.
53. Steinberg G.R., Kemp B.E. AMPK in health and disease // *Physiol. Rev.* – 2009. – Vol. 89 (3). – P. 1025–1078.
54. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108 (8). – P. 1167–1174.
55. Shen Q.W., Zhu M.J., Tong J. et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (4). – P. C1395–C1403.
56. Wang Y., Li X., Guo Y. et al. Alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice // *Metabolism.* – 2010. – Vol. 59 (7). – P. 967–976.
57. Targonsky E.D., Dai F., Koshkin V. et al. Alpha-lipoic acid regulates AMP-activated protein kinase and inhibits insulin secretion from beta cells // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49 (7). – P. 1587–1598.
58. Koh G., Yang E.J., Kim M.K. et al. Alpha-lipoic acid treatment reverses 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative damage and suppression of insulin expression in pancreatic beta-cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013 [Epub ahead of print]. – doi:10.12477/bpb.13-00292.
59. Ramamurthy S., Ronnet G. AMP-activated protein kinase (AMPK) and energy sensing in the brain // *Exp. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 21 (2). – P. 52–60.
60. Blazquez C., Geelen M.J., Velasco G., Guzman M. The AMP activated protein kinase prevents ceramide synthesis de novo and astrocytes // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 489 (2–3). – P. 149–153.
61. Nakatsu Y., Kotake Y., Hino A., Ohta S. Activation of AMP-activated protein kinase by tributyltin induces neuronal cell death // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 230 (3). – P. 358–363.
62. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C. et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10 (7). – P. 727–733.
63. Seo E.Y., Ha A.W., Kim W.K. alpha lipoic acid reduced weight gain and improved lipid profile in rats fed with high fat diet // *Nutr. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 6. – P. 195–220.

## Резюме

### Потенціал застосування альфа-ліпоєвої кислоти при цукровому діабеті та інших хронічних захворюваннях

Марілія Бріто Гомес, Карлос Антоніо Неграто

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) – речовина природного походження, що має велике значення для функціонування різних ферментів окисного метаболізму. Вважається, що АЛК або її відновлена форма – дигідроліпоєва кислота – мають багато біохімічних функцій. Вона діє як біологічний антиоксидант, як металохелатор, редуктор окислених форм інших антиоксидантних агентів, таких як вітаміни С, Е та глутатіон (GSH), і модулятор сигналів трансдукції. Ці дії, як було показано в експериментальних дослідженнях, вказують на можливість використання АЛК як потенційного терапевтичного засобу для лікування захворювань головного мозку та когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, ожиріння, неалкогольної жирової хвороби печінки, серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, деяких видів раку,

глаукоми та остеопорозу зі значною епідеміологічною, економічною та соціальною вигодою. Дія АЛК добре вивчена у лікуванні діабетичної периферичної невропатії у пацієнтів із цукровим діабетом як 1-го, так і 2-го типу. Оксидативний стрес, дисбаланс між про- та антиоксидантами з надмірним виробленням активних форм кисню є фактором розвитку багатьох захворювань, а АЛК як натуральний тиоловий антиоксидант продемонструвала сприятливий вплив на показники оксидативного стресу в різних тканинах. Дана стаття – це найновіший огляд сучасних підходів до застосування АЛК як антиоксидантного засобу в лікуванні багатьох захворювань.

**Ключові слова:** альфа-ліпоєва кислота, біохімічна дія, цукровий діабет, хронічні захворювання

## Summary

### Alpha-lipoic Acid as a Pleiotropic Compound with Potential Therapeutic use in Diabetes and other Chronic Diseases

Marilia Brito Gomes, Carlos Antonio Negrato

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, an 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.

**Key words:** Key words: alpha-lipoic acid, biochemical action, diabetes mellitus, chronic diseases

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

*Впервые опубликовано: Marilia Brito Gomes, Carlos Antonio Negrato. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases // Diabetologia & Metabolic Syndrome. – 2014. – Vol. 6. – P. 80.*

*Статья находится в открытом доступе и может распространяться согласно условиям Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), которые предполагают неограниченное использование, распространение и воспроизведение с обязательной ссылкой на оригинальную статью.*