

УДК 615.27:615.356:577.164.186:615.015:615.03

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор  
/Харьковский национальный медицинский университет/

## Альфа-липоевая кислота: от фармакологических свойств к клиническому применению

### Резюме

Альфа-липоевая кислота (АЛК) (1,2-дителиолан-3-пентановая кислота), известная также как липоевая кислота, тиоктовая кислота, «витамин N», является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем. Применение альфа-липоевой кислоты в медицинской практике ассоциируется с формированием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей. В представленном обзоре рассмотрены биохимические характеристики, фармакологические свойства альфа-липоевой кислоты и результаты клинического применения в терапевтической практике.

**Ключевые слова:** альфа-липоевая кислота, физиологические эффекты, клиническая фармакология, окислительный стресс, старение, сахарный диабет

Альфа-липоевая кислота (АЛК) (1,2-дителиолан-3-пентановая кислота), известная также как тиоктовая кислота, «витамин N», является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем (1). Липоевая кислота была открыта в 1937 году E.E. Snell и соавторами, установившими, что для роста некоторых бактерий требуется соединение из экстракта картофеля (2). В 1951 году группа ученых во главе с американским биохимиком L.J. Reed (3) впервые выделили липоевую кислоту из бычьей печени и в последующем продемонстрировали, что она является незаменимым биохимическим кофактором для митохондриальных ферментов (в частности, участие в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов) (4).

Первый клинический опыт применения АЛК относится к 1959 году, когда немецкие врачи E. Vock и соавторы применили это лекарственное средство при остром отравлении бледной поганкой. Вскоре этот же авторский коллектив представил результаты терапевтической эффективности АЛК при нейропатической боли (5). В 1980-е годы было обнаружено, что АЛК является сильным антиоксидантом. Применение АЛК в медицинской практике ассоциируется с формированием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей (6). В представленном обзоре рассмотрены биохимические характеристики, фармакологические свойства АЛК и результаты клинического применения в терапевтической практике.

### Физико-химические свойства

Название «липоевая» кислота получила за сходство физико-химических свойств с липоидами – веществами, растворимыми в органических (липофильных) соединениях и нерастворимыми

в воде. Благодаря этому свойству липоевая кислота способна достаточно легко проникать через различные биомембраны. Молекула липоевой кислоты представляет собой кислоту жирного ряда, которая состоит из 8 атомов углерода и 2 атомов серы, что предопределило еще одно название соединения – тиоктовая («тио» – соединение серы, «окто» – восемь) кислота. Благодаря наличию асимметричного атома углерода АЛК существует в двух энантиомерных формах: R-(+)-липоевая кислота и S-(-)-липоевая кислота. В организме синтезируется только правовращающий изомер АЛК (R-АЛК), и именно он участвует в энергетическом метаболизме митохондрий (7).

Синтетическая форма липоевой кислоты (известная как альфа-липоевая кислота) представляет собой рацемическую смесь двух изомеров – R- и S-формы, в которой R-энантиомер более биологически активен, чем S-энантиомер (8). Установлено, что абсолютная биодоступность (при приеме *per os* по сравнению с парентеральным применением у людей) 200 мг АЛК водного раствора составляет 38% для R-формы и 28% – для S-формы (9). Однако после внутривенного введения не выявлено различий содержания R- и S-липоевой кислоты в плазме крови. АЛК в виде твердых форм относительно стабильна, но полимеризуется при нагревании выше температуры ее плавления (47,5°C) и под действием света, в частности, растворяется в нейтральном растворе (11). Поэтому при применении раствора АЛК флакон следует затемнять.

Благодаря тиоловым (сульфгидрильным) группам АЛК может существовать в окисленной (-S-S-) (липоевая кислота) и восстановленной (SH-) формах (дигидролипоевая кислота). Преобладающей формой является дигидролипоевая кислота, которая взаимодействует с активными формами кислорода (АФК), однако и окисленная форма АЛК также способна инактивировать свободные радикалы (1).

Почки	Почечная недостаточность, гломерулонефрит
Кожа	Дерматиты, псориаз, нейродермит
Сердце	Ангиоспазм, конгестивная кардиомиопатия (болезнь Кешана на фоне дефицита селена)
Суставы	Ревматоидный артрит
Легкие	Астма, острый респираторный дистресс-синдром, гипероксия
Сосуды	Травма, инсульт, нейротоксикоз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
Мультиорганный патология	Старение, бесплодие, иммунное воспаление, нарушение перфузии крови, сахарный диабет, онкология
Сосуды	Ангиоспазмы, атеросклероз
Желудочно-кишечный тракт	Ишемический колит, токсические гепатиты, гепатоз
Глаза	Дегенеративная ретинопатия, катарактогенез

**Рисунок.** Патологические мишени и последствия возрастного системного окислительного стресса (14)

В организме человека АЛК находится в митохондриях каждой клетки. АЛК в небольших количествах синтезируется из октановой кислоты и цистеина (как одного из доноров серы) (7). Являясь серосодержащим веществом, АЛК считается тиоловым компонентом. Клетки млекопитающих способны синтезировать АЛК путем активации митохондриальной синтазы липоевой кислоты (LASY) (12).

Эндогенный уровень АЛК у здорового человека составляет 1–25 нг/мл (13). Однако ее синтез снижается с возрастом, а также у лиц с хроническими заболеваниями, связанными с дисбалансом окислительно-восстановительного статуса клеток (рисунок) (14). Кроме того, в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК и ее суточная потребность для взрослого человека достигает 200–300 мг в сутки (15).

Дополнительным источником АЛК являются пищевые продукты. АЛК содержится, в основном, в продуктах животного происхождения (красное мясо, печень, сердце и почки). Основными растительными источниками АЛК являются картофель, шпинат, брокколи, брюссельская капуста, помидоры, горох и рисовые отруби (таблица) (16).

**Таблица.** Содержание АЛК в продуктах [16]

Пищевые продукты	Содержание АЛК, мкг/кг
Субпродукты (печень, почки, сердце)	>1000
Молоко	900
Говядина	725
Рис	220
Капуста белокочанная	115

## Основные физиологические эффекты липоевой кислоты

**1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов.** Основной функцией АЛК является участие в окислительно-восстановительных процессах цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) в качестве кофермента, оптимизируя реакции окислительного фосфорилирования. Амид липоевой кислоты является коферментом E2 (дигидролипоат-ацетилтрансферазы) мультиферментного комплекса пируватдегидрогеназы, который катализирует окислительное декарбоксилирование пирувата, альфа-кетоглутарата и разветвленных альфа-кетокислот, образующихся при трансаминировании лейцина, изолейцина и валина. Липоевая кислота также является важным элементом системы расщепления глицина. В последующем альфа-оксокислоты подвергаются дальнейшей модификации, завершающейся переносом ацетила на коэнзим А с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэнергетическим) соединением. Также происходит восстановление липоевой кислоты (катализируются дигидролипоат-дегидрогеназой, E3) с образованием дигидролипоевой кислоты. При этом образуется никотинамидадениндинуклеотид (НАДН).

Таким образом, АЛК занимает важное место в утилизации углеводов и осуществлении нормального энергетического обмена, что улучшает «энергетический статус» клетки. Поскольку АЛК необходима для поддержания окисления карбоновых кислот в цикле Кребса, она участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени. Доказанным механизмом действия АЛК является гиполлипидемический, заключающийся в снижении синтеза холестерина, подавлении липолиза и уменьшении высвобождения жирных кислот из жировой ткани (33).

**2. Цитопротективное действие.** Биологические эффекты АЛК, в первую очередь, ассоциируются с ее антиоксидантными свойствами. Идеальный антиоксидант должен отвечать следующим требованиям: всасываться из пищи, легко преобразовываться в клетках и тканях в пригодную для использования форму, обладать разнообразием антиоксидантных свойств, включая взаимодействие с другими антиоксидантами в клеточных мембранах и межклеточном пространстве, и низкой токсичностью (17). АЛК удовлетворяет всем этим требованиям, что предполагает ее высокую терапевтическую эффективность в качестве антиоксиданта. Указанные свойства характеризуют ДГЛК как один из самых мощных природных антиоксидантов. Уникальность АЛК как антиоксиданта заключается в способности непосредственно уда-

лять свободные радикалы, восстанавливать эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, аскорбиновую кислоты и витамин E, а также наличие металл-хелатной активности (8).

**Удаление свободных радикалов.** Липоевая кислота является уникальным эндогенным и экзогенным антиоксидантом, поскольку напрямую инактивирует свободные радикалы в окисленном и восстановленном виде. Важно подчеркнуть, что липоевая кислота проявляет антиоксидантные свойства и в клетках, и в крови, т.е. в гидрофильных (цитоплазма и плазма крови) и гидрофобных (клеточная мембрана и липопротеины) средах. Липоевая кислота инактивирует гидроксильные и пероксидные радикалы, синглетный кислород (18). ДГЛК удаляет перекисные соединения, супероксидные радикалы и предупреждает перекисидацию белков (19).

**Регенерация эндогенных антиоксидантов.** Антиоксиданты представляют собой соединения, удаляющие свободные радикалы. Взаимодействуя с активными формами кислорода, они прерывают свободнорадикальное окисление и переходят в окисленные формы, которые, в свою очередь, с помощью соответствующих ферментов превращаются в восстановленные формы. Показано, что ДГЛК восстанавливает аскорбиновую кислоту и витамин E из окисленных форм (18, 20). Установлено, что ДГЛК более эффективно восстанавливала витамин C, чем глутатион; однако у глутатиона отмечена вдвое большая химическая активность с ее тиольной группой (21). Выявлено, что ДГЛК уменьшает содержание окисленной формы токоферола как прямым способом, так и опосредованно с помощью снижения окисленной формы витамина C (дегидроаскорбат), который также превращает образующиеся радикалы  $\alpha$ -токоферола в восстановленные формы. Кроме того, ДГЛК уменьшает количество окисленных форм кофермента Q10, который, в свою очередь, дополнительно трансформирует окисленные формы токоферола в восстановленные (22). Таким образом, липоевая кислота участвует в реакциях восстановления аскорбиновой кислоты, витамина E и генерации убихинона Q10, которые являются ведущими компонентами антиоксидантной защиты организма. В нормальных условиях в клетке сохраняется равновесие между уровнем свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантных систем.

**Хелатирование металлов.** Предполагается, что АЛК и ДГЛК способны связывать ионы редокс-активных металлов (железо, медь, цинк и марганец), вовлеченных в качестве катализаторов в реакции образования свободных радикалов и окислительное повреждение. Продемонстрировано, что ДГЛК за счет хелатирования ионов металлов помогает организму избавиться от накопления попадающих токсинов (23). Ранее отмечено, что оксиданты могут приводить к гибели клеток посредством разрыва лизосом с участием расположенного в лизосомах железа, которое катализирует реакцию Фентона с образованием гидроксильных радикалов и повреждением лизосомальных мембран. АЛК защищает лизосомы от окислительного стресса путем хелатирования лизосомального железа и, следовательно, предупреждает реакцию Фентона в лизосомах. Установлено, что под влиянием липоевой кислоты наблюдается уменьшение количества гидроксильных радикалов, генерируемых реакцией Фентона, а также поглощение перекиси и активных форм кислорода (24). Показано, что липоевая кислота и ДГЛК связывают тяжелые металлы, однако более выраженное хелатирование отмечено у R-формы (25). Липоевая кислота является более эффективной

в хелатировании ионов меди, цинка и свинца, тогда как ДГЛК образует комплексы и с этими тремя металлами, и с ионами  $Fe^{3+}$  и ртути, которые плохо растворимы в воде. И хотя ДГЛК хелатирует только  $Fe^{3+}$ , потенциально она способна удалять железо и из соединения с ферритином. Хелатирование железа и меди в клетках головного мозга при помощи ДГЛК способствует уменьшению количества свободных радикалов, являющихся важным звеном патогенеза болезни Альцгеймера (26). Отмечено, что в головном мозге ионы кадмия в незначительном количестве стимулируют выраженное перекисное окисление липидов, которое можно предупредить с помощью липоевой кислоты (27). С помощью хелатирования указанных металлов можно предупредить образование свободных радикалов, что имеет важное значение в терапии заболеваний, в основе которых лежит окислительный стресс, индуцированный металлами.

**Ядерный фактор каппа B (NF- $\kappa$ B).** Изменения редокс-статуса внутриклеточной среды и модификации сульфгидрильных групп в сигнальных белках могут стимулировать изменение активности факторов транскрипции. АЛК может модифицировать редокс-статус сигнальных молекул посредством окисления сульфгидрильных групп или тиол-дисульфидных превращений различных белков. К редокс-чувствительным транскрипционным факторам относится ядерный фактор каппа B (NF- $\kappa$ B), контролирующий экспрессию генов воспалительного ответа и апоптоза клеточного цикла (28). Продемонстрировано, что АЛК подавляет ядерный фактор каппа B. Так, у больных сахарным диабетом 1-го типа терапия АЛК (600 мг в сутки в течение 2 недель) приводила к значительному снижению активности NF- $\kappa$ B в моноцитах (29). В условиях *in vitro* (30) отмечено, что АЛК ингибирует стимулированную повышением глюкозы и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) миграцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и увеличенную экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9). В случае мутации сайта связывания NF- $\kappa$ B АЛК не влияла на активность ММП-9, что указывает на участие сигнального пути NF- $\kappa$ B в специфическом ингибировании ММП-9 с помощью АЛК. Авторы предположили, что АЛК может быть полезной для профилактики гиперплазии неоинтимы после ангиопластики посредством ингибирования сигнального пути NF- $\kappa$ B/ММП-9. Установлено, что в условиях *in vitro* и *in vivo* АЛК подавляет NF- $\kappa$ B-зависимое повышение внутриклеточных молекул адгезии (ICAM), ФНО- $\alpha$  и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

**3. Влияние на реактивность организма.** Стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммунотропное действие (снижение уровня интерлейкина-1 и ФНО- $\alpha$ ); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием) (31).

**4. Нейротропные эффекты.** Стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете (32).

**5. Гепатопротективное действие.** Накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени (33).

**6. Дезинтоксикационное действие.** Установлено, что АЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк (34, 35).

### Клиническая фармакология АЛК

Являясь амфипатическими молекулами, и липоовая, и дигидролипоевая кислота обладают гидрофильными и гидрофобными свойствами (10).

Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличаются у здоровых людей и больных сахарным диабетом; выявлена линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме крови и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг (9). При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме крови от дозы препарата находится в границах 50–600 мг.

После приема внутрь АЛК быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и транспортируется в различные органы (1). Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови составляет 4 мкг/мл и достигается через 30 минут после приема препарата внутрь в дозе 600 мг. Благодаря быстрому распределению в ткани период полувыведения АЛК из плазмы составляет примерно 25 минут.

Биодоступность максимальная – при внутривенной инфузии АЛК. Общая биодоступность при приеме внутрь составляет 30% (1, 22) и зависит от того, попадает ЛК в свободном виде или в виде соли, натощак или с едой (36). Биодоступность пероральных форм снижается при приеме с пищей, в связи с чем рекомендуется принимать препарат за 30 минут до или через 2 часа после еды (37).

Биотрансформация АЛК происходит в печени путем S-метилирования и бета-окисления (38). Ее основными метаболитами являются 6,8-диметилтиооктановая кислота, 4,6-диметилтиогексановая кислота и 2,4-диметилтиобутановая кислота (10). В условиях *in vitro* отмечено, что липоовая кислота быстро восстанавливается до ДГЛП, которая так же быстро выводится из клеток (39). Выводится преимущественно почками, 80–90% – в виде метаболитов (40). У пациентов с хронической болезнью почек почечный клиренс АЛК и ее метаболитов снижен, однако общий клиренс лишь незначительно коррелирует с клиренсом креатинина, гемодиализ также мало влияет на элиминацию АЛК (37). Вместо этого АЛК выделяется с желчью и в дальнейшем распадается на неактивные метаболиты (37).

Печень является основным органом детоксикации большинства токсичных веществ и лекарственных средств, способствующих окислительному стрессу. Увеличение образования АФК способствует повышению чувствительности митохондриальных мембран ко окислительному повреждению. Кроме того, АФК являются важным звеном патогенеза повреждения эндотелия и развития фиброза печени (31). Способность ЛК удалять свободные радикалы позволяет рассматривать это лекарственное средство в качестве лечения и профилактики различных патологических состояний, ассоциированных с окислительным стрессом. Экспериментально установлены протективные свойства липоевой кислоты при применении гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов (41). Предполагается, что АЛК может предупреждать развитие стеатоза и фиброза печени (42).

### Применение в клинической практике

**Липоовая кислота и процесс старения.** Митохондрии занимают центральное место в метаболизме клетки, в первую очередь – как основные поставщики энергии и промежуточных метаболитов. Важнейшей особенностью митохондрий является значительная динамичность их морфологии в ответ на различные изменения клеточного метаболизма. Изменяться могут не только их форма, расположение, размеры и количество, но и внутренняя организация – ультраструктура. Предполагается, что в физиологии целостного организма важное место отводится изменениям функциональной активности митохондрий в процессе старения (43). С возрастом наблюдается уменьшение тканевого потребления кислорода и базальных уровней окислительного фосфорилирования. Также значимо уменьшается поток электронов через I–III и II–III ферментные комплексы внутренней мембраны митохондрий (44). При биологическом старении отмечаются нарушения структурной организации митохондрий, приводящие к снижению эффективности энергетических центров и нарушению обмена веществ (45). Митохондрии со слабой системой репарации могут представлять собой один из главных источников клеточной дисфункции. Таким образом, одной из основных причин старения организма являются митохондриальные нарушения и как следствие – недостаточность энергетического обмена. При старении окислительный стресс усиливается, а образование макроэргических соединений митохондриями – заметно ослабляется. Установлено, что при старении увеличивается уровень окислительных повреждений ДНК, белков и липидов, что может быть следствием либо увеличения в старости продукции АФК, либо ослабления антиоксидантной защиты, либо пропорционального возрасту организма повреждающего воздействия АФК (46). Окисленные модифицированные белки вовлекают в последующие процессы липиды клеточных мембран, что приводит к необратимым повреждениям клетки (44).

В экспериментах (47) на крысах, выполненных у старых животных, отмечены антиоксидантные свойства АЛК, введение которого предотвращало свойственное старению усиление свободнорадикального пероксидного окисления липидов и повышало активность митохондриальных ферментов (изоцитратдегидрогеназы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФН-дегидрогеназы и цитохром С-оксидазы). В то же время, при добавлении АЛК молодым животным изменения активности митохондриальных ферментов не наблюдалось. Следовательно, АЛК реверсирует возраст-зависимое снижение активности митохондриальных ферментов и, таким образом, снижает повышенный риск окислительного повреждения, свойственного процессу старения.

Любые изменения морфологии митохондрий в скелетных мышцах сказываются на их энергетическом обмене и сопровождаются функциональными нарушениями (48). Понимание энергетических процессов клетки, бесспорно, требует комплексного подхода, включающего анализ биоэнергетики, биохимии и морфологии митохондрий. Изучение ферментативной активности в мышечной ткани при старении показало наличие весьма сложных перестроек, направленных на сохранение гомеостаза организма. Установлено, что в скелетных мышцах людей пожилого возраста наблюдается значительно более высокое окислительное повреждение ДНК, уменьшение мито-

хондриальной ДНК (мтДНК), уменьшение активности ключевого окислительного фермента (цитрат-синтазы) (50).

Экспериментально установлено, что АЛК проявляет значительный защитный эффект в отношении возрастных изменений клеточной энергетике в митохондриях сердца крыс (51). Установлено, что АЛК корригирует связанную с возрастом интенсивность окислительного стресса и активность митохондриальных ферментов печени и почек у старых крыс (52).

Вряде исследований (53, 54) изучено влияние комбинации ацетилкарнитина и АЛК на восстановление различных биохимических показателей, сниженных в результате окислительного стресса, а также на активность карнитинацетилтрансферазы у старых крыс. Установлено, что прием этой комбинации позволил пожилым лабораторным животным функционировать на уровне значительно более молодых особей.

Возрастное нарушение митохондрий у старых животных значительно уменьшалось при введении ацетилкарнитина в сочетании с АЛК. В экспериментальном исследовании (55) молодым и старым крысам (в возрасте 4 и 21 месяц соответственно) давали с пищей ацетилкарнитин и АЛК в высокой дозе в течение 4 месяцев. Анализ

частиц гиппокампа с использованием электронных методов микроскопии показал увеличение количества неповрежденных митохондрий у крыс обеих групп. Кроме того, у старых животных выявлено значительное уменьшение числа поврежденных митохондрий.

В ряде экспериментальных работ (56, 57) была показана эффективность АЛК в предотвращении потери антиоксидантов клетками нервной ткани, снижении степени окислительного поражения, значимом увеличении выживаемости животных после церебральной ишемии – реперфузии. В добавлении к известным свойствам АЛК экспериментально установлено, что введение АЛК влияет на работу мозга, улучшает память, настроение и познавательные функции (58), показано, что АЛК является эффективным профилактическим и лечебным средством в отношении окислительного стресса и степени когнитивных нарушений (59). Установлено, что противовоспалительные и антиапоптотические эффекты АЛК у старых крыс с сахарным диабетом реализуются с участием PI3K/ Akt сигнального пути (60)

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

## Список использованной литературы

1. Маньковский Б.Н. Диабетическая полинейропатия и  $\alpha$ -липовая кислота: нюансы терапии в свете доказательной медицины // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С. 20–21.
2. Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H. Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria // Biochem J. – 1937. – Vol. 31 (10). – P. 1789–1799.
3. Reed L.J., DeBusk B.G., Gunsalus I.C., Hornberger C.S. Jr. Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase // Science. – 1951. – Vol. 114 (2952). – P. 93–94.
4. Reed L.J. The chemistry and function of lipoic acid // Adv. Enzymol. – 1957. – Vol. 18. – P. 319–347.
5. Bock E., Schneeweiss J. Ein Beitrag zur Therapie der neuropathia diabetica // Munchner Med Wochenschrift. – 1959. – №43. – P. 1911–1912.
6. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of  $\alpha$ -lipoic acid in lead toxicity // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 27 (1–2). – P. 75–81.
7. Трахтенберг И.М. Ермакова О.В., Лубянова И.П. Современные аспекты применения  $\alpha$ -липовой кислоты при экзогенных токсических воздействиях. – [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2005/05\\_3\\_3.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_3.htm).
8. Bast A., Haenen G.R. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant // Biofactors. – 2003. – Vol. 17 (1–4). – P. 207–213.
9. Hermann R., Niebch G., Borbe H.O. et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic  $\alpha$ -lipoic acid formulations in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. Sci. – 1996. – Vol. 4. – P. 167–174.
10. Packer L., Kraemer K., Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications // Nutrition. – 2001. – Vol. 17. – P. 888–895.
11. 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.
12. 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.
13. Teichert J., Preiss R. HPLC-methods for determination of lipoic acid and its reduced form in human plasma // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1992. – Vol. 30. – P. 511–512.
14. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Росс. мед. вести. – 2001. – №6 (1). – С. 35–40.
15. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета» часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. Урология. – 2013. – №1. – С. 38–47.
16. Wollin S.D., Jones P.J.  $\alpha$ -Lipoic acid and cardiovascular disease // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133 (11). – P. 3327–3330.
17. Moini H., Packer L., Saris N.E. Antioxidant and prooxidant activities of  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2002. – Vol. 182 (1). – P. 84–90.
18. Szeląg M., Mikulski D., Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and its metabolites // J. Mol. Model. – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 2907–2916.
19. Atukeren P., Aydin S., Uslu E. et al. Redox homeostasis of albumin in relation to  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid // Oxid Med. Cell Longev. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 206–213.
20. Kozlov A.V., Gille L., Staniek K., Nohl H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one electron reduction of ubisemiquinone // Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol. 363. – P. 148–154.
21. Suh J.H., Shenvi S.V., Dixon B.M. et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 3381–3386.
22. Goraca A., Huk-Kolega H., Piechota A. et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential // Pharmacological Reports. – 2011. – Vol. 63. – P. 849–858.
23. Persson H.L., Svensson A.I., Brunk U.T.  $\alpha$ -Lipoic acid and  $\alpha$ -lipoamide prevent oxidant-induced lysosomal rupture and apoptosis // Redox Rep. – 2001. – Vol. 6 (5). – P. 327–334.
24. Haenen G.R., Vermeulen N.P., Timmerman H., Bast A. Effect of thiols on lipid peroxidation in rat liver microsomes // Chem. Biol. Interact. – 1989. – Vol. 71 (2–3). – P. 201–212.
25. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? // Biochem. Pharmacol. – 1995. – Vol. 50 (1). – P. 123–126.
26. Holmquist L., Stuchbury G., Berbaum K. et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 113 (1). – P. 154–164.
27. Miura K., Clarkson T.W. Reduced methylmercury accumulation in a methylmercury-resistant rat pheochromocytoma PC12 cell line // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1993. – Vol. 118 (1). – P. 39–45.
28. Bottex-Gauthier C., Pollet S., Favier A., Vidal D.R. The Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors: complex role in cell regulation // Pathol. Biol. – 2002. – Vol. 50 (3). – P. 204–211.
29. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, №8. – P. 1310–1316.
30. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF- $\kappa$ B transcriptional activity // Exp. Mol. Med. – 2007. – Vol. 39. – P. 106–113.
31. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В. Сенсомоторная и автономная формы диабетической нейропатии // Consilium-Medicum Украина. – 2013. – №11.
32. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. Метаболизм  $\alpha$ -липовой кислоты при различных формах патологии // Междунар. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 133–141.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль тиоктовой ( $\alpha$ -липовой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени // Гастроэнтерология. – 2011. – №2.
34. Chapman L., Chan H.M. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, Suppl. 1. – P. 29–56.

35. Gregus Z., Stein A.F., Varga F., Klaassen C.D. Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 114 (1). – P. 88–96.
36. Carlson D.A., Smith A.R., Fischer S.J. et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects // *Altern. Med. Rev.* – 2007. – Vol. 12 (4). – P. 343–351.
37. Клиническая фармакология // Под ред. О.Я. Бабака, А.Н. Беловола, И.С. Чекмана. – К., 2012. – 728 с.
38. Schupke H., Hempel R., Peter G. et al. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid // *Drug Metab. Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (6). – P. 855–862.
39. Jones W., Li X., Qu Z.C. et al. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33 (1). – P. 83–93.
40. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid // *Gen. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 315–331.
41. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of  $\alpha$ -lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats // *Food Chem. Toxicol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1869–1875.
42. Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1477–1486.
43. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2011. – №10. – С. 86–90.
44. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Соросовский образовательный журнал.* – 2010. – №6. – С. 4–10.
45. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // *Русс. мед. журн.* – 2003. – №21. – С. 1185–1188.
46. Saprunova V.B., Tonshin A.A., Bakeeva L.E., Yagujinsky L.S. Mitochondria abnormalities in heart after induction of apoptosis under anoxic conditions. // *Mitochondrion.* – 2002. – Vol. 1, №6. – P. 525–526.
47. Arivazhagan P., Ramanathan K., Panneerselvam C. Effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 138. – P. 189–198.
48. Piquereau J., Caffin F., Novotova M. et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 94 (3). – P. 408–417.
50. Short K.R., Bigelow M.L., Kahl J. et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 5618–5623.
51. Janson M. Orthomolecular medicine: the therapeutic use of dietary supplements for anti-aging // *Clin. Interv. Aging.* – 2006. – Vol. 13. – P. 261–265.
52. Mc Carthy M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. The «rejuvenatory» impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72. – P. 29–33.
53. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J. et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. – Vol. 99 (4). – P. 1870–1875.
54. Liu J., Head E., Gharib A.M. et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. – Vol. 99 (4). – P. 2356–2361.
55. Aliev G., Liu J., Shenk J.C. et al. Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats // *J. Cell Mol. Med.* – 2008. – Vol. 28.
56. Prehn J.K., Karkouty C., Nuglich J. Dihydropolipoate reduces neuronal injury after cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Meta.* – 1992. – Vol. 12. – P. 78–87.
57. Na J., Musselman L.P., Pendse J. A Drosophila Model of High Sugar Diet-Induced Cardiomyopathy // *PLoS Genet.* – 2013. – Vol. 9 (1). – e1003175.
58. Studzinski C.M., Christie L.A., Araujo J.A. et al. Visuospatial function in the beagle dog: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia // *Neurobio. Learn Mem.* – 2006. – Vol. 86. – P. 197–204.
59. Stoll S., Hartmann H., Cohen S.A., Muller W.E. The potent free radical scavenger alpha-lipoic acid improves memory in aged mice: putative relationship to NMDA receptor deficits // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1993. – Vol. 46. – P. 799–805.
60. Bitar M.S., Ayed A.K., Abdel-Halim S.M. et al. Inflammation and apoptosis in aortic tissues of aged type II diabetes: amelioration with  $\alpha$ -lipoic acid through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism // *Life Sci.* – 2010. – Vol. 86. – P. 844–853.

## Резюме

### Альфа-ліпоева кислота: від фармакологічних властивостей до клінічного застосування

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Харківський національний медичний університет

Альфа-ліпоева кислота (АЛК) (1,2-дитіолан-3-пентанова кислота), відома також як ліпоева кислота, тиоктова кислота, «вітамін N», є невід'ємною частиною клітин організму, що вивільняють енергію аеробним шляхом. Застосування альфа-ліпоевої кислоти в медичній практиці асоціюється з формуванням уявлення про окислювальний стрес і перекисне окислення ліпідів як про досить універсальні патогенетичні механізми пошкодження клітин і тканин. У наведеному огляді розглянуто біохімічні характеристики, фармакологічні властивості альфа-ліпоевої кислоти та результати клінічного застосування в терапевтичній практиці.

**Ключові слова:** альфа-ліпоева кислота, фізіологічні ефекти, клінічна фармакологія, окислювальний стрес, старіння, цукровий діабет

## Summary

### Alpha-lipoic acid: from pharmacological properties to clinical application

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University

Alpha-lipoic acid (ALA) (1,2-dithiolane-3-pentanoic acid), also known as lipoic acid, thiocetic acid, «vitamin N», is an integral part of the body's cells; in the body that is utilized in aerobic metabolism to produce energy. The use of alpha-lipoic acid in medical practice is associated with the oxidative stress and lipid peroxidation as a fairly universal pathogenic mechanism of cell and tissue damage. This review examined the biochemical characteristics, pharmacological properties of alpha-lipoic acid and the results of clinical use in therapeutic practice. anti-ischemic effect in target organs, thus ensuring a better quality of life.

**Keywords:** alpha-lipoic acid, physiological effects, clinical pharmacology, oxidative stress, aging, diabetes mellitus