

Кравчун Н.О.^{1,3} , Дунаєва І.П.² , Кравчун П.П.² ¹ Багатопрофільний медичний центр «Life Park», м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна³ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

R-енантіомер α -ліпоєвої кислоти. Можливості та перспективи клінічного використання

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(3):258-270. doi: 10.22141/2224-0721.17.3.2021.232661

Резюме. У роботі наведено аналіз сучасних літературних даних стосовно застосування R-енантіомеру α -ліпоєвої кислоти як гіпотензивного лікування у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Проведено аналіз літератури щодо застосування вищезазначеного засобу як протизапального при запальних захворюваннях. Зараз дуже важливим аспектом досліджень є можливість застосування R- α -ліпоєвої кислоти як мікронутрієнту та терапевтичного засобу для лікування діабетичних полінейропатій та нейродегенеративних захворювань, в першу чергу хвороби Альцгеймера, порушень вуглеводного обміну та метаболічного синдрому. Ліпоєва кислота сьогодні стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах, добавках проти старіння. R- α -ліпоєва кислота — це метаболічний антиоксидант, її молекула вміщує дитіолонове кільце в окисненій формі, яке має здатність до розщеплювання з утворенням дигідроліпоєвої кислоти. А через те, що α -ліпоєва кислота, фізіологічна форма тіоктової кислоти, є сильним антиоксидантом, який знімає симптоми діабетичної нейропатії, то в літературному огляді було проаналізовано дані різних авторів стосовно антиоксидантних ефектів R-енантіомеру α -ліпоєвої кислот і виявлено, що засіб проявляє дуже високі антиоксидантні ефекти, а його доза 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної α -ліпоєвої кислоти. Як подано в достатній кількості проаналізованих джерел, біологічна роль ліпоєвої кислоти досить різноманітна. Важливо визначити точний причинно-наслідковий зв'язок між ліпоєвою кислотою та її клітинними мішенями негайної дії. Ліпоєва кислота може чинити низку важливих та різноманітних фізіологічних дій на стимуляцію нейрогормональної функції і, таким чином, опосередковано впливати на множинні клітинні сигнальні шляхи в периферичних тканинах.

Ключові слова: R-енантіомер α -ліпоєвої кислоти; артеріальна гіпертензія; метаболічний синдром; огляд

Вступ

Альфа-ліпоєва кислота (LA), або 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота вперше була виділена в 1951 році (Reed L.J. et al.) як кофермент у циклі (цикл Кребса) трикарбонових кислот [1]. Ця сполука належить до ліпоамідів, функціонує як кофактор у мультиферментних комплексах, що каталізують окислювальне декарбоксилювання таких α -кислот, як піруват, α -кетоглутарат [2, 3]. Було також встановлено, що ліпоєва кислота

міститься у R- та S-енантіометричних структурах, однак лише R-форма є важливим кофактором в біологічних системах.

Відкриття ліпоєвої кислоти як дитіолової сполуки природного походження, що синтезується з октанової кислоти ферментами в мітохондріях, викликало значний інтерес дослідників щодо її ролі як модулятора окисно-відновного потенціалу (редокс-потенціалу) клітин.

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кравчун Нонна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, медичний директор Багатопрофільного медичного центру «Life Park», провідний науковий співробітник відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Олімпійська, 10, м. Харків, 61060, Україна; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 577-33-44.

For correspondence: Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Olimpiyskaya st., 10, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067) 577-33-44.

Full list of authors information is available at the end of the article.

D.E. Estrada та співавт. встановили, що саме R-ізомер ліпоєвої кислоти збільшує захват глюкози на периферії. Його спільна з інсуліном дія призводить до переміщення у мембрану клітин глюкозотранспортуючих протеїнів GLUT-1, GLUT-3 та GLUT-4, зменшуючи їх уміст у внутрішньоклітинних мікросомах.

Нині дуже важливим аспектом досліджень є можливість застосування R- α -ліпоєвої кислоти як мікро-нутриєнту та терапевтичного засобу для лікування діабетичних полінейропатій та нейродегенеративних захворювань, в першу чергу хвороби Альцгеймера; порушень вуглеводного обміну та метаболічного синдрому (МС). LA натеper стала важливим інгредієнтом у полівітамінних формулах, додатках проти старіння. Вона вилучає вільні радикали, хелатує метали, поновлює рівні внутрішньоклітинного глутатіону.

R- α -ліпоєва кислота — це метаболічний антиоксидант, її молекула вміщує дитіоланове кільце в окисленій формі, це кільце має здатність до розщеплювання з утворенням дигідроліпоєвої кислоти.

LA є необхідним кофактором мітохондріального дегідрогенезу α -кетокислоти і тому відіграє важливу роль в мітохондріальному енергетичному метаболізмі. Вона всмоктується в незмінній формі з харчових джерел і тимчасово накопичується у багатьох тканинах. З'являється все більше доказів, що LA, яка вводиться перорально, викликає унікальний набір біохімічних активностей з потенційною фармакотерапевтичною цінністю проти багатьох патофізіологічних уражень. LA описана як потужний біологічний антиоксидант для детоксикації і лікарський засіб при цукровому діабеті (ЦД). Цей засіб використовується для поліпшення пов'язаних із віком серцево-судинних, когнітивних та нервово-м'язових дефіцитів, а також як модулятор різноманітних запальних сигнальних шляхів [4–11]. Цей вражаючий набір клітинних і молекулярних функцій викликав значний інтерес серед непрофесіоналів та дослідницького суспільства щодо використання LA як харчової добавки і у фармакоterapiї. Нижче більш детально проаналізовано можливості використання R-форми LA.

Використання LA як кофактора

LA, також відома як 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота, або тіоктова кислота, має один хіральний центр і, отже, існує як в R-, так і в S-енантіомерних формах (рис. 1).

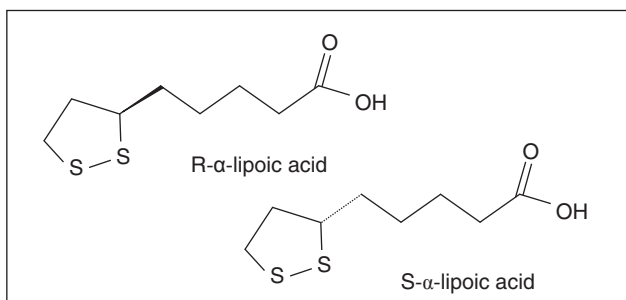


Рисунок 1. R- та S-енантіомери ліпоєвої кислоти

Однак тільки R-LA кон'югований із консервативними залишками лізину в амідному зв'язку, що робить цю ізоформу важливою як кофактора в біологічних системах [12]. Ферменти, що містять ліпоамід, завжди являють собою мітохондріальні мультиферментні комплекси, які каталізують окиснювальне декарбоксілювання α -кетокислот (наприклад, піруватдегідрогеназа, 2-оксoglутаратдегідрогеназа, транскетолаза) та розщеплення гліцину [13]. Хоча синтез *de novo*, напевно, забезпечує всю необхідну LA для її ролі в проміжному метаболізмі, вона також може абсорбуватися з їжею. Хоча пряма роль LA як кофактора добре відома, зараз накопичені докази того, що LA одночасно є біодоступною, безпечною в умовних дозах і викликає метаболічні та клінічні ефекти.

Біологічна доступність та безпека перорального застосування LA Дієтичне застосування

Потенційні біохімічні та терапевтичні ефекти перорального застосування LA можна оцінити тільки з поняттям її біодоступності, накопичення в тканинах та метаболічній участі. У даний час ясно, що клітини підтримують активні системи для транспортування, утилізації та виділення небілкової LA. Типовими дієтичними джерелами LA є м'язове м'ясо, серце, нирки та печінка і, меншою мірою, фрукти та овочі [14–16]. Хоча ці звичайні харчові джерела й доступні, малоімовірно, що помітна кількість LA споживається в типовій західній дієті. Більша частина інформації про її біодоступність надходить із досліджень з використанням добавок, які зазвичай мають дозу від 50 до 600 мг і є основними джерелами LA. Так, Takaishi et al. досліджували механізми, які беруть участь в поглинанні LA з харчових джерел з використанням клітинної моделі трансвел-системи Caco-2 для трансепітеліального транспорту. Результати показали, що LA швидко перетинає клітинний моношар залежно від pH [17]. Транспорт LA також інгібується бензойною кислотою та жирними кислотами з середньою довжиною, що дозволяє припустити відповідальність за кишкову абсорбцію LA переносника монокарбоксилату. На додаток до цього транспортера інші дослідження *in vitro* ідентифікували LA як субстрат для Na^+ -залежного мультівітамінного транспортера, який може не тільки сприяти його шлунково-кишковому поглинанню, але й брати участь у транспорті LA в тканини з плазми крові [18, 19]. Отже, біодоступність LA може залежати від декількох білків-носіїв. Ідентифікація такої багатогранної системи поглинання і розподілу тканин передбачає, що різні фактори (наприклад, субстратна конкуренція, транскрипційні, трансляційні та посттрансляційні регуляторні механізми) можуть впливати на загальні характеристики абсорбції LA.

У поєднанні з мультимодальним транспортом абсорбція LA в шлунково-кишковому тракті досить мінлива. Наприклад, Teichert et al. виміряли LA в плазмі у добровольців, які отримували 200 мг R-, S-LA (рацемічна суміш, отримана в процесі виробництва), і спо-

стерігали, що приблизно 20–40 % абсорбувалося [20]. Ефективність поглинання LA також знижувалася при її введенні в їжу, що передбачало конкуренцію поглинання з іншими поживними речовинами із залученням білків-носіїв. Carlson et al. спостерігали появу R-LA в плазмі після введення його натрієвої солі людям і виявили, що як пікова поява плазми (C_{max}), так і загальне поглинання LA (площа під кривою) були вище, ніж у вільної кислоти [21]. Таким чином, загальна біодоступність LA може коливатися залежно від того, чи потрапляє вона всередину у вигляді вільної кислоти або солі, а також під час їжі, чи ні.

Окрім цього, оскільки більшість комерційних добавок LA являє собою суміш як R-, так і S-енантімерів, виникли питання про переважне поглинання одного ізомеру порівняно з іншим. В одному дослідженні добровольці отримували 600 мг R-, S-LA, а концентрація R-LA в плазмі була на 40–50 % вище, ніж S-LA [22], причому останній з них, мабуть, очищався швидше, ніж R-LA. Ці результати свідчать, що R-енантімер буде найбільш придатною формою для забезпечення пероральних добавок.

Розподіл у тканинах та метаболічний цикл

Швидка абсорбція LA в шлунково-кишковому тракті й її поява в плазмі супроводжуються однаково швидким кліренсом, що відображає як транспорт у тканини, так і клубочкову фільтрацію і ниркову екскрецію [23]. LA в основному, але тимчасово накопичується в печінці, серці та скелетних м'язах, але трапляється і в інших тканинах. В обмеженій кількості досліджень було показано, що LA проникає через гематоенцефалічний бар'єр; внутрішньовенні дози 25 мг/кг маси тіла, що вводяться шуром, призводили до її накопичення в корі головного мозку протягом 60 хвилин після введення [24], а внутрішньовенні дози 100 мг/кг маси тіла — до її накопичення в корі головного мозку протягом 7–14

днів — як у молодих, так і у старих шурів спостерігалося накопичення LA в різних ділянках мозку [25]. Однак нещодавнє дослідження не виявило значних рівнів LA в головному мозку після перорального прийому [25].

Окрім катаболізму дослідження *in vitro* показують, що LA швидко відновлюється до дигідроліпоєвої кислоти (рис. 2), яка так само швидко виводиться з клітин [26].

У всіх вивчених моделях на тваринах LA та її метаболіти легко виводяться, перш за все із сечею [27]. Отже, LA або з харчових джерел, або як харчова добавка легко всмоктується, метаболізується і виводиться, внаслідок чого у тканинах після прийому їжі залишається незначна кількість вільної LA.

Безпека та токсичність

Можливість використання LA якнутрицевтичної добавки значно розширилася, й тому виникли питання стосовно її безпеки та ефективності. Однак верхня межа застосування LA людиною не встановлена.

Механізм дії

Попри відносно короткочасне низьке клітинне накопичення LA після її перорального прийому у даний час численні дослідження показали, що вона викликає низку важливих клітинних дій, починаючи від потужного антиоксиданту та закінчуючи хелатором металів і посередником клітинних сингнальних шляхів.

LA/DHLA як антиоксидант

Хімічна реакційна здатність LA в основному обумовлена її дитіолоновим кільцем. Окислена (LA) і відновлена (DHLA) форми створюють потужну окиснювально-відновлювальну пару, яка має стандартний відновлювальний потенціал $-0,32$ В. Це робить DHLA одним із найпотужніших природних антиоксидантів [28]. Фактично існують докази того, що і LA, і DHLA

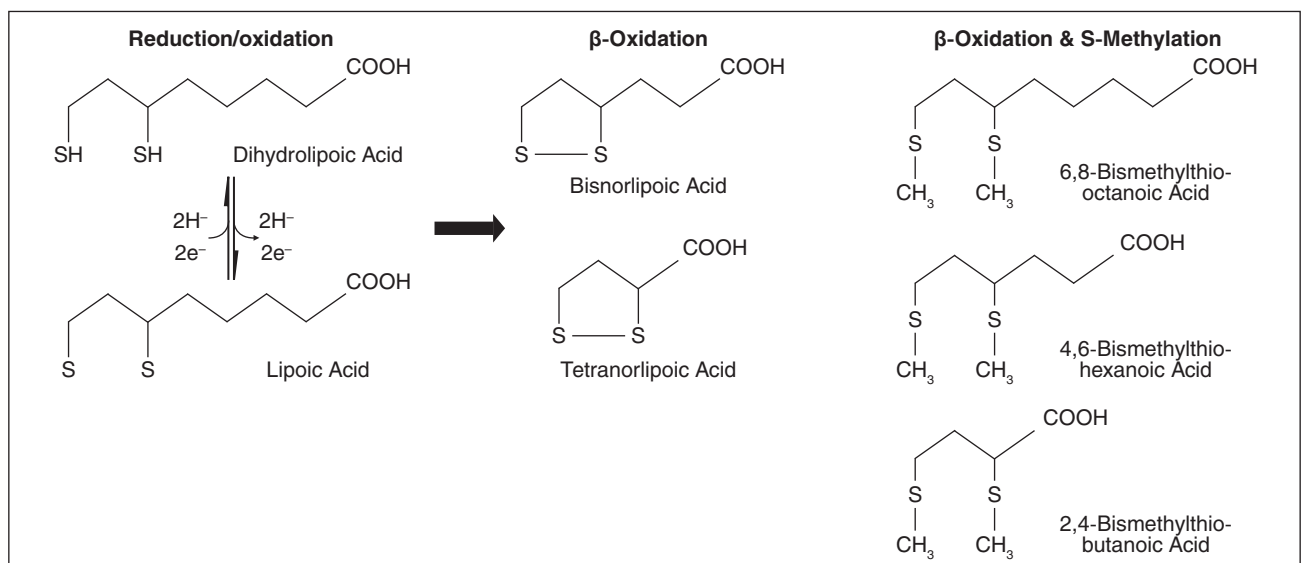


Рисунок 2. Ліпоєва кислота та її відновлена форма, дигідроліпоєва кислота, з 5 найбільш поширеними метаболітами

здатні поглинати різні активні форми кисню. І LA, і DHLA можуть поглинати гідроксильні радикали і хлорноватисту кислоту, тоді як LA також нейтралізує синглетний кисень [5, 6, 29–32]. Жоден вид не активний проти перекису водню [5, 32]. Крім того, DHLA, найімовірніше, регенерує інші ендогенні антиоксиданти (наприклад, вітаміни С і Е) [27, 33] і має властивість нейтралізувати вільні радикали, не перетворюючись при цьому в один із них.

LA як хелатор металів

На додаток до того, що вони є прямими поглиначами активних форм кисню, як LA, так і DHLA хелатують окислювально-відновлювальні метали *in vitro* та *in vivo*. Окислена і відновлена форми зв'язують низку іонів металів, але з різними властивостями залежно від хелатованого металу. Дослідження *in vitro* показують, що LA переважно зв'язується з Cu^{2+} , Zn^{2+} і Pb^{2+} , але не може хелатувати Fe^{3+} , тоді як DHLA утворює комплекси з Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} і Fe^{3+} [34]. Є *in vitro* докази того, що DHLA, але не LA сильно інгібує Cu (II) (гістидин) 2-опосередковане окислення аскорбату залежно від концентрації [35]. Ці результати узгоджуються з доповіддю, яка показує, що тільки DHLA запобігає Cu(II)-опосередкованому окисленню ліпопротеїнів низької щільності *in vitro* [9]. DHLA-опосередковане хелатування заліза і міді в головному мозку позитивно вплинуло на патобіологію хвороби Альцгеймера внаслідок зниження ушкодження вільними радикалами [36]. Отже, все більше даних свідчить про те, що DHLA хелатує перехідні метали окислювально-відновлювальним чином і, в свою чергу, пом'якшує каталізовані металами вільнорадикальні реакції в умовах їх накопичення. Ще передбачається вивчити, чи ефективно LA/DHLA хелатує і видаляє перехідні метали *in vivo*. У зв'язку з цим Goralska та її колеги показали, що обробка епітеліальних клітин кришталика LA значно знижує швидкість поглинання заліза і розмір внутрішньоклітинного лабільного його пулу [37]. Згодовування R-LA старим щурам протягом двох тижнів нормалізувало вікове збільшення вмісту заліза в корі головного мозку [35]. Важливо відзначити, що годування LA не впливало ні на нормальний рівень металів у молодих щурів, ні на більш низький рівень заліза у старих щурів, ніж у молодих тварин. Також LA або DHLA не були здатні видалити залізо з аконітази або мідь з супероксиддисмутази. Ці результати передбачають, але ще не доводять, що додавання LA може модулювати лабільний пул окислювально-відновлювальних перехідних металів, не викликаючи виснаження металу.

Чи є LA антиоксидантом прямої дії?

Хоча переконливі дані *in vitro* підтверджують роль LA/DHLA як потужного антиоксиданту, залишається сумнівним, чи можуть вони ефективно поглинати вільні радикали *in vivo*. Оскільки LA тільки тимчасово накопичується *in vivo* і швидко катаболізується, важко уявити, як LA може збільшити ендогенну антиоксидантну

здатність на стійкій основі. Антиоксидантні властивості LA *in vitro* можуть бути пояснені так: 1) дослідження клітинних культур часто проводяться з концентраціями LA, які в декілька разів перевищують те, що відзначалося в плазмі або тканинах після перорального застосування; 2) LA та DHLA не очищаються від культурально-го середовища зі швидкістю, яка відтворює утилізацію в організмі, де 98 % радіоактивно міченого LA виводиться з сечею протягом 24 годин [38]. Таким чином, типові умови культивування клітин, імовірно, переоцінюють пряму антиоксидантну здатність LA через індивідуальну взаємодію з вільними радикалами. Крім того, здатність LA опосередковано індукувати або підтримувати ендогенні рівні антиоксидантів навіть під час окислювального або токсикологічного стресу може бути більш актуальною, ніж роль антиоксиданту прямої дії.

LA як індуктор ендогенних антиоксидантів

Сьогодні з'являється все більше доказів того, що LA може побічно підтримувати клітинний антиоксидантний статус, або індукуючи поглинання, або посилюючи синтез ендогенних низькомолекулярних антиоксидантів чи антиоксидантних ферментів. Так, численні звіти показують, що LA збільшує внутрішньоклітинний рівень аскорбату. Навіть у щурів, які синтезують аскорбат, годування LA підвищує рівень аскорбату в печінці, який в іншому випадку знижується з віком [39]. Michels et al. розширив це дослідження, щоб показати, що вікова втрата натрійзалежного транспортера вітаміну С 1 (SLC23A1) була, принаймні, частково відповідальна за зниження печінкового аскорбату [40]. Тому згодовування LA старим щурам може індукувати поглинання аскорбату з екзогенного середовища. Кардіоміоцити щурів демонструють вікове зниження концентрації аскорбату, але дієтичний R-LA відновлює рівень аскорбату і знижує швидкість вироблення окислювачів до рівня, що спостерігається у молодих щурів [41]. Більше того, Xu et al. спостерігали, що відновлення дегідроаскорбінової кислоти до аскорбату в мітохондріях печінки щурів посилювалося за наявності LA [42]. Отже, ці дослідження показують, що LA може побічно підвищувати рівень ендогенного аскорбату, індукуючи його поглинання з плазми крові. Поряд із поліпшенням аскорбатного статусу LA помітно збільшує внутрішньоклітинний глутатіон (GSH), багатий природний тіоловий антиоксидант і субстрат для ферментів детоксикації, в різних типах клітин і тканин [43, 44]. Packer та його колеги показали, що лікування LA підвищує рівень GSH в клітинних лініях людини та первинних клітинах, включаючи Т-клітини, еритроцити, лімфоцити, гліальні та нейробластомні клітини [45]. Ці автори дійшли висновку, що DHLA відновлює цистин до цистеїну, який є лімітуючим субстратом для синтезу GSH. Крім того, LA може також підвищувати рівень клітинного цистеїну, посилюючи поглинання цистину з плазми з подальшим його зниженням до цистеїну. Встановлено, що LA повертає назад вікове зниження рівня GSH в міокарді, збільшуючи доступ-

ність цистеїну, тим самим знімаючи обмеження цього лімітуючого субстрату на синтез GSH [46]. Ці результати демонструють, що LA є ефективним засобом для відновлення як пов'язаного з віком зниження окислювально-відновлювального відношення тіолів, так і підвищення рівня GSH, який в іншому випадку знижується з віком. Однак LA також довела свою ефективність як регулятор сигнальних шляхів. Деякі з недавніх робіт показали, що LA індукує транскрипційний синтез *de novo* GSH [8].

LA-опосередкована індукція GSH через транскрипційний фактор Nrf2

У деяких випадках стереохімія LA була важливою для захисту від ішемічного ушкодження, можливо, це вказувало на те, що LA не діяла як прямий антиоксидант, а замість цього модулювала GSH. Наприклад, Kilic et al. [47] показали, що в моделі катаракти R-LA на відміну від S-LA є захисним і чинить дію, підтримуючи рівень GSH. У моделі ішемії головного мозку гризунів Wolz et al. [48] було повідомлено, що R- або S-LA (100 мг/кг маси тіла) були так само захисними, як DHLA (50 мг/кг маси тіла) через дві години після підшкірного введення. Дослідники припускають, що LA зводиться до DHLA, щоб забезпечити цей ефект. Тоді як R-, так і S-LA відновлюються до DHLA, конверсія S-LA ліпоаміддегідрогеназою відбувається в 28 разів повільніше, ніж природна ізоформа [49]. Таким чином, через 4 години DHLA, утворена з R-LA, могла бути очищена, оскільки лише S-LA була захисною в цей момент часу. Разом з тим Hagen et al. показали, що R-LA захищає від токсичності t-BuOOH в гепатоцитах літніх щурів, тоді як S-LA не дає ніякого ефекту [50]. Спираючись на вищевказану роботу та показуючи, що рівень GSH знижується з віком у гепатоцитах щурів [50], Suh et al. встановлено, що GSH був на 35 % нижчим за віком у цільній тканині печінки [8]. Активність ферменту, що лімітує швидкість синтезу GSH, γ -глутамілцистеїнілази (GCL), з віком знижувалася на 50 %, що було пов'язано зі значною втратою рівнів двох його білкових субодиниць. Оскільки обидві субодиниці GCL є продуктами генів, що містять елемент антиоксидантної відповіді (ARE), була висунута гіпотеза, що синтетична здатність GSH в кінцевому результаті знижується з віком через дефіцит транскрипції ARE-опосередкованого гена.

Однак у старих щурів, які отримували R-LA (40 мг/кг маси тіла), спостерігалася значне підвищення активності GCL і концентрації GSH в печінці аж до рівнів, виявлених у молодих контрольних тварин. Оскільки Nrf2 має вирішальне значення для реакції детоксикації фази II, цілком імовірно, що існує механізм, який гарантує, що Nrf2 реагує на окислювальний або електрофільний стрес. У цьому випадку LA може діяти як прооксидант, викликаючи легке клітинне ушкодження, яке індукує ядерну локалізацію Nrf2. Moini et al. [51] підтримали цю концепцію, коли помітили, що введення R-LA в модель клітинної культури збільшувало GSH тільки через 24 години, що свідчить про

Nrf2-залежний механізм, а не про прямий антиоксидант або рециркуляцію GSH. LA, діючи як прооксидант, може підвищувати Nrf2-залежну транскрипційну активність, утворюючи ліпоїлцистеїнільні змішані дисульфіди на Keap1 [52], білка, який секвеструє Nrf2 і пов'язує його з убіквітинлігазами [53].

Взаємодія LA з кіназами та фосфатазами

На додаток до PKC δ LA активує Erk1/2 [54, 55], P38 MAPK [56], PI3-кіназу [56] і Akt [56–59]. Було також виявлено, що LA посилює експресію білка субстрату 1 рецептора інсуліну (IRS1) в м'язах щурів Zucker з ожирінням, а також викликає асоціацію IRS1 з регуляторною субодиницею p85 PI3K [60]. Крім того, LA знижує активність протеїнтирозинфосфатази 1B [61], протеїнофосфатази 2a [57], а також гомолога фосфатази і тензину PTEN [57], всі з яких містять критичні тіоли, як і при окисленні пригнічують їх активність [62–64]. Хоча LA може не націлюватися на специфічні сигнальні молекули (рецептор інсуліну може бути винятком) [65], зміни в окислювально-відновлювальній парі LA/DHLA можуть впливати на окислювально-відновлювальний статус критичних залишків цистеїну на цих білках, викликаючи конформаційні зміни, які активують або пригнічують їх активність. Наприклад, пригнічення активності PTEN і PP2A LA сприяє індукованому LA збільшенню фосфорилування Akt, що спостерігається в культивованих первинних гепатоцитах, оброблених 50 мкм LA, а також в тканині печінки щурів, які отримували LA в дозі 120 мг/кг маси тіла [57]. Крім того, добре відома регуляція поглинання м'язової глюкози при фізичному навантаженні/скороченні м'язів за допомогою протеїнкіназ, включаючи АМФ-активовану протеїнкіназу (АМПК) [66, 67], становить інтерес, оскільки LA активує периферичний АМПК [68–70]. Отже, через АМПК LA, як вважають: 1) індукує фосфорилування IRS1 Ser789 і активацію сигналізації IRS1/PI3K [71, 72] та 2) стимулює транслокацію GLUT4 через інактивацію субстрату Akt 160 кДа (AS160) незалежно від сигнального каскаду IRS1/PI3K/Akt [73, 74].

Інсуліновий шлях і регуляція глюкози

Вважається, що взаємодія LA і внутрішньоклітинної сигналізації пояснює позитивні ефекти LA, які спостерігаються через 24 години після введення [8, 51], що значно відстає від плазмового LA Tmax на ~1 годину [21]. Ця тимчасова різниця становить інтерес у світлі швидкого метаболізму LA і передбачає інший спосіб дії порівняно з іншими стимулами, які LA імітує. Наприклад, в культивованих клітинах інсулін індукував поглинання глюкози через 10 хвилин і максимальний ефект через 30 хв [75], тоді як LA потребувалася одна година, щоб викликати його максимальний ефект на поглинання глюкози, який міг бути досягнутий інсуліном вдвічі швидше [76]. Ця затримка навіть очевидна при порівнянні фосфорилування Akt на Ser473, індукованого інсуліном, з LA [57]. Така затримка передбачає, що вплив LA на регуляцію глюкози не є прямим,

але вимагає активації додаткових медіаторів, а також підтримує уявлення про те, що LA або DHLA модулюють шлях IR/PI3K/Akt на різних рівнях (рис. 3).

Передбачається, що в скелетних м'язах LA рекрутує GLUT4 зі свого місця зберігання в комплексі Гольджі в сарколему, так що поглинання глюкози стимулюється локальним збільшенням кількості переносників. Дані експериментів на клітинних культурах підтверджують участь інсулінового сигнального каскаду в LA-стимульованій транслокації GLUT1 і GLUT4. Група D.E. Estrada [77] досліджувала вплив R- та S-LA на поглинання глюкози в м'язових трубках L6 і адипоцитах 3T3-L1. R-LA стимулювала більше і більш швидко поглинання глюкози, ніж S-LA або рацемічна суміш, і при використанні в поєднанні з інсуліном посилювала його дію на поглинання глюкози. Клітинний розподіл транспортерів глюкози GLUT1 і GLUT4 реагував на R-LA аналогічно тому, як це спостерігалось з інсуліном, і поглинання глюкози у відповідь на всі форми LA було PI3K-залежним, як це було визначено за допомогою інгібуючого з'єднання LY294002. Використовуючи ті самі моделі клітинної культури, Moini et al. [51] показали, що R-LA стимулював транспорт глюкози до 6 годин. Тоді як S-LA і рацемічна суміш давали такий же ефект, DHLA — ні. R-LA також призводив до фосфорилювання тирозину рецептора інсуліну, а поглинання глюкози залежало від PI3K, як було показано за допомогою вортманіну.

На відміну від вищенаведених робіт, виконаних в основному в культурі тканин, Henriksen et al. встановлено, що дія LA на поглинання глюкози не завжди залежить від PI3K [78]. Ця група інкубувала 2 мм R-, S-LA зі скелетними м'язами, виділеними від худих або огряд-

них щурів Zucker (модель інсулінорезистентності), і показала, що значна частина (~75 %) стимульованого LA поглинання глюкози не залежить від PI3K. Невідповідність між м'язовими клітинними лініями та інтактними м'язовими препаратами вказує на те, що LA має потенціал впливу на різні компоненти клітинної сигналізації залежно від обраної моделі та умов експерименту. Слід зазначити, що в цих дослідженнях *in vitro* використовувалися концентрації LA, які значно перевищували пікові концентрації в плазмі крові, що спостерігаються у здорових добровольців, які отримували 200–600 мг [20, 21].

Група Tritschler's безпосередньо тестувала вплив R- та S-LA шляхом внутрішньовенного введення на метаболізм глюкози в скелетних м'язах щурів Zucker [79]. При гострій стадії (100 мг/кг маси тіла протягом однієї години) тільки R-LA збільшував поглинання глюкози. Тривале 10-денне введення S-LA (50 мг/кг маси тіла) дійсно покращило поглинання глюкози, але менше ніж наполовину порівняно з R-LA (30 мг/кг маси тіла). Ця група також вимірювала рівень інсуліну в плазмі, виявивши, що він знижується на R-LA, але збільшується на S-LA. Тільки R-LA був здатний збільшити синтез глікогену і окислення глюкози. У їх моделях рівні GLUT4 були трохи знижені при тривалому лікуванні S-LA, що є небажаним ефектом. Наведені результати свідчать про те, що R- та S-LA не можуть бути однаково корисні при лікуванні цукрового діабету (ЦД).

Важливо відзначити, що поєднання прийому LA (30 мг/кг на добу протягом 15 днів) із тренуванням на витривалість у тваринній моделі інсулінорезистентності (IP) покращувало транспортну активність глюкози і толерантність до глюкози всього організму більшою

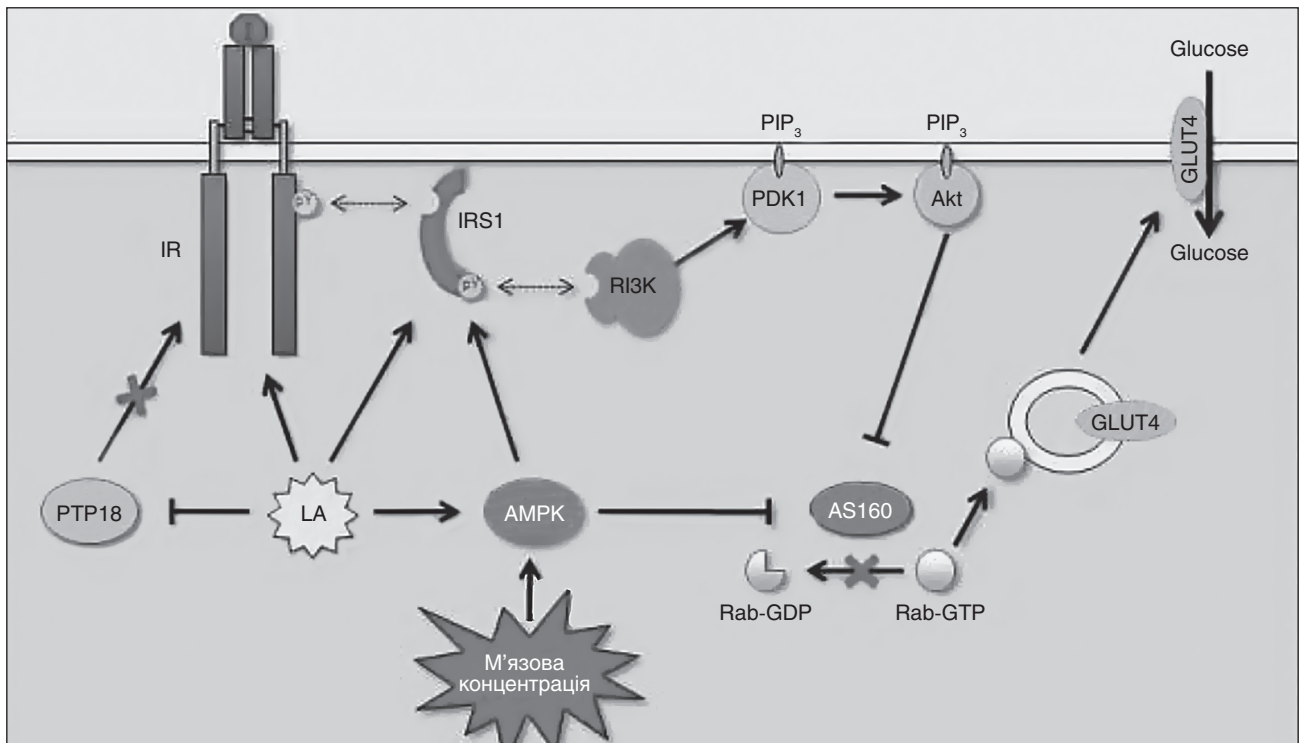


Рисунок 3. Роль ліпосової кислоти в IR/PI3K/Akt-залежній активації поглинання глюкози скелетними м'язами

мірою, ніж будь-яке інше втручання окремо [60]. Потенційним механізмом цього адитивного ефекту є підвищена регуляція експресії білка GLUT4 в тренуваних м'язах [80] в поєднанні з посиленою транслокацією GLUT4 у плазматичну мембрану, індукованої LA. Ще належить з'ясувати, чи є ця комбінація харчової добавки та фізичних вправ корисною для пацієнтів із ЦД.

Клініко-терапевтичні ефекти LA Діабетичні полінейропатії

Взаємодія LA з регуляторними компонентами інсулінового сигнального каскаду виявилася функціонально корисною для поглинання глюкози скелетними м'язами, толерантності до глюкози, сприяє зниженню IP на моделях тварин [79, 81]. Поліпшення утилізації глюкози спостерігалось також у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували LA внутрішньовенно або перорально [81–83]. Було проведено кілька клінічних випробувань для вимірювання ефективності рацемічної LA у зменшенні симптомів діабетичних полінейропатій.

Дослідження «Альфа-ліпоєва кислота при діабетичній нейропатії» (ALADIN) та «Симптоми діабетичної полінейропатії» (SYDNEY)

LA вводили перорально, внутрішньовенно або внутрішньовенно з подальшим пероральним застосуванням. Метааналіз чотирьох клінічних досліджень з використанням внутрішньовенного LA, включаючи ALADIN, SYDNEY та перші 3 тижні прийому ALADIN III, показав значне поліпшення діабетичних полінейропатій стоп і нижніх кінцівок у пацієнтів, які отримували LA 600 мг/добу протягом трьох тижнів [84]. Хворим на ЦД у дослідженні ALADIN II вводили LA внутрішньовенно у дозі 600 або 1200 мг/добу протягом п'яти днів, потім перорально протягом двох років, що призводить до поліпшення показників нейропатії [85]. Пацієнти в дослідженні ALADIN III отримували LA (600 мг/добу внутрішньовенно) або плацебо протягом трьох тижнів, а потім перорально (600 мг внутрішньовенно) або плацебо протягом шести місяців. Однак пероральна фаза цього дослідження не мала клінічно значущих переваг [86]. Одним із можливих висновків цих досліджень було те, що LA, яка вводилася внутрішньовенно, була більш ефективною, ніж пероральне застосування, що може бути пов'язано або з більшою біодоступністю, або з поганою розчинністю препарату в шлунковій кислоті. Однак деякі додаткові дослідження показали, що пероральне застосування LA дуже ефективне. Наприклад, пілотне дослідження (ORPIL) показало зниження діабетичних полінейропатичних симптомів після трьох тижнів прийому перорально 600 мг LA тричі на добу [87]. Тоді як у першому сіднейському дослідженні застосовувалося внутрішньовенне введення LA [88], в дослідженні SYDNEY II використовувалося пероральне застосування LA в дозі 600, 1200 або 1800 мг один раз на добу протягом п'яти тижнів [89]. Отже, обидва дослідження показали значне поліпшення нейропатичних кінцевих точок.

Вплив LA на судинну систему

Судинні ендотеліальні клітини, які вистилають про-світ кровоносних судини, утворюють фізичний інтерфейс між кров'ю та стінкою судини, запобігаючи адгезії тромбоцитів і регулюючи прохідність кровоносних судин. Еластичність стінок регулюється оксидом азоту (NO), газом, що виробляється ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS). Втрата активності eNOS викликає ендотеліальну дисфункцію (ЕД) без будь-яких обмежень і характеризується зниженою вазодилатацією, прозапальним середовищем. Окислювальний стрес був залучений до ЕД на тій підставі, що антиоксиданти, такі як аскорбат і LA, покращують окислювально-відновний стан плазми й ендотеліальну NO-опосередковану вазодилатацію [90, 91]. Але залишається питання про те, як LA досягає цього значного результату. Відомо, наприклад, що сигнальний шлях PI3K/Akt, який каскадує від рецептора інсуліну і стимульований LA, відіграє важливу роль в активації eNOS [92, 93]. Обробка ендотеліальних клітин аорти людини LA значно збільшує синтез NO [94], а LA покращує втрату фосфорилювання eNOS, що спостерігається в аорті у літніх шурів через Akt [59]. Крім того, внутрішньовенне введення LA старим щурам відновлює вазорелаксацію, що характеризується підвищенням фосфорилювання як eNOS, так і Akt, а також зниженням активності нейтральної сфінгомієлінази і супутнім зниженням концентрації цераміду [95]. Ці дослідження з використанням моделей *in vitro* та тварин зміцнюють розуміння ролі сигнального шляху інсуліну у вазомоторній функції та підкреслюють потенціал терапії LA для здоров'я. Однак до цього часу тільки клінічне дослідження ISLAND розглядало LA як потенційний засіб, який перешкоджає розвитку ЕД [96]. Це дослідження являло собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження порівняння з ірбесартаном, антагоністом рецепторів ангіотензину II, який використовується в основному для лікування артеріальної гіпертензії. Результати показали, що пероральне введення LA (300 мг/добу протягом чотирьох тижнів) та/або ірбесартану (150 мг/добу протягом чотирьох тижнів) 14–15 пацієнтам із метаболічним синдромом покращувало ендотеліальну опосередковану потоком вазодилатацію, яка вимірювалася за допомогою неінвазивного тесту реактивності плечової артерії. Однак для встановлення ефективності LA як терапевтичного засобу при судинній ЕД необхідні більш масштабні і тривалі дослідження.

LA як гіпотензивний засіб

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику інсульту, інфаркту та артеріальної аневризми, а також провідною причиною хронічної ниркової недостатності. Навіть помірне підвищення артеріального тиску (АТ) корелює зі скороченням тривалості життя. Обґрунтування терапевтичного застосування LA проти АГ впливало з її здатності підвищувати рівень тканинного GSH і запобігати шкідливій модифікації сульфгідрильних груп в каналах Ca²⁺. Згодовування LA гіпертензивним щурам

нормалізувало систолічний АТ і цитозольний вільний Ca^{2+} , а також послабило несприятливі зміни ниркових судин [97–101]. Роль LA в регенерації зниженого GSH була додатково висунута El Midaoui і de Champlain [102, 103], які пов'язували відновлення активності глутатіонпероксидази, що спостерігається у щурів, які отримували LA, з нормалізацією продукції супероксиду аорти і АТ. Було також висловлено припущення, що дієтична LA інгібує ниркову і судинну гіперпродукцію ендотеліну-1, вазоконстриктора, який секретується ендотелієм [104]. З огляду на те, що NO є основним вазодилатором в провідних артеріях, і нещодавне відкриття того, що LA покращує синтез ендотеліального NO [95], у фармакологів є нове обґрунтування для вивчення ролі LA і високого АТ. Клінічне введення LA (у поєднанні з ацетил-L-карнітином) показало деяку перспективність як антигіпертензивна терапія через зниження систолічного тиску у пацієнтів із високим АТ і пацієнтів із метаболічним синдромом [105]. Навпаки, введення LA (300 мг/добу протягом чотирьох тижнів) пацієнтам із метаболічним синдромом не чинило істотного впливу на АТ порівняно з групою плацебо [96].

LA як протизапальний засіб

Запалення є результатом вродженої біологічної реакції судинних тканин на шкідливі агенти, такі як патогени або подразники. Це спроба організму усунути шкідливі подразники, захистити навколишні тканини і почати процес загоєння. Однак неослабне хронічне запалення також сприяє розвитку каскаду захворювань, таких як атеросклероз, астма і ревматоїдний артрит. Підвищений рівень окисного стресу відіграє важливу роль у хронічному запаленні. Вважається, що запалення, пов'язане з окислювальним стресом, провокує ранні судинні події в атерогенезі, включаючи підвищення регуляції молекул адгезії судин і активності матриксних металопротеїназ. Ці події потребують активації NF- κ B, транскрипційного фактора, який індукує експресію багатьох генів, що беруть участь у запаленні та міграції ендотеліальних клітин. З урахуванням окислювальної природи запалення терапевтичні стратегії, спрямовані на пом'якшення продукції окислювачів і окислювального ушкодження, десятиліттями вивчалися в різних моделях запалення.

Відповідно до цієї стратегії LA була вивчена на предмет її антиоксидантних властивостей при цитокініндукованому запаленні; вона також широко відома як інгібітор NF- κ B [106]. Результати показують, що LA знижує експресію молекули адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) і ендотеліальну адгезію моноцитів людини [107], а також інгібує NF- κ B-залежну експресію металопротеїнази-9 *in vitro* [108]. Аналогічно LA (25–100 мкг/мл = 122–486 мкм) запобігає підвищеній регуляції молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) і молекули адгезії судинних клітин 1 у спинному мозку і в стимульованих TNF- α культивованих ендотеліальних клітинах головного мозку [109]. Коллаген-індукований артрит послаблювався при застосуванні LA (10–100 мг/кг внутрішньовенно) у щурів

DBA/1 шляхом зниження запальних цитокінів, таких як TNF- α , і часткового інгібування зв'язування NF- κ B з ДНК [111]. У цьому дослідженні LA також інгібувала утворення остеокластів, припускаючи, що вона може бути корисною для запобігання ерозії кісток та руйнуванню суглобів при ревматоїдному артриті. В іншому дослідженні попередня обробка колагенових пластів LA (2 мг) перед імплантацією зменшувала індуковану TNF- α резорбцію кістки у щурів ICR [110]. При експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (тваринна модель розсіяного склерозу) у щурів, які отримували LA, спостерігалось помітне поліпшення інфільтрації центральної нервової системи Т-клітинами і макрофагами, зниження демієлінізації та експресії в спинному мозку молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1) [109, 111]. Було висловлено припущення, що зниження рівня поверхневого CD4, що спостерігається в оброблених LA мононуклеарах крові, принаймні частково пояснює модуляцію інфільтрації запальних клітин у центральну нервову систему [112]. Це відбувається тому, що корецептор CD4 посилює сигнал, який генерується на Т-клітинному рецепторі, рекрутуючи лімфоцитарну протеїназу Lck, яка, в свою чергу, запускає каскад подій, що призводять до активації Т-клітин. Цікаво, що DHLA не пригнічує CD4 з поверхні мононуклеарних клітин периферичної крові людини [112]. Як альтернатива або на додаток до понижуючої регуляції CD4 імуномодуючі властивості LA можуть включати підвищуювальну регуляцію α AMF у Т-клітинах і природних кілерах [113]. LA інгібує TNF- α -індуковану активацію NF- κ B і експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах аорти людини за механізмом, зовні відмінним від антиоксидантів, таких як аскорбат або відновлений GSH, але спільним з роботою металевого хелатора [114]. Нещодавно інгібування гострого запалення, індукованого ендотоксином LA, було пов'язано зі стимуляцією шляху PI3K/Akt [58].

Недавно було проведено дослідження стосовно протизапальних властивостей LA. Ця робота показала значне зниження рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові на 15 % після чотирьох тижнів прийому LA (300 мг/добу) [96]. Таке відкриття є важливим для здоров'я людини, оскільки інтерлейкін-6 є визнаним маркером запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках, а також регулює експресію інших запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 і TNF- α [115].

Висновки

Як показано в достатній кількості проаналізованих джерел, біологічна роль LA досить різноманітна. Насправді, як нам відомо, існує декілька сполук, так само багатогранних, як і LA як біоактивний агент. Вона є індуктором клітинних сигнальних шляхів, міметиком інсуліну, гіпотригліцеридемічним агентом, вазорелаксантом/антигіпертензивною сполукою, хелатором металів і ад'ювантом для нейрокогнітивної функції. Отже, буде важливо визначити точний причинно-наслідковий зв'язок між LA та її клітинними мішенями

негайної дії. LA може чинити низку важливих та різноманітних фізіологічних дій на стимуляцію нейрогормональної функції й, отже, опосередковано впливати на множинні клітинні сигнальні шляхи в периферичних тканинах. У поєднанні з її потенціалом для централізованої дії також очевидно, що пероральне застосування LA впливає на безліч сигнальних і транскрипційних парадигм на клітинному рівні.

Дуже важливою є ефективна доза, а також використання відповідної енагіомерної ізоформи.

Проведений аналіз літературних даних дозволяє зробити такі висновки:

1. Тільки R(+)-енантіомер LA реалізує позитивні ефекти.
2. Цей засіб слід використовувати як гіпотензивне лікування у хворих на артеріальну гіпертензію та метаболічний синдром.
3. Також R(+)-енантіомер може застосовуватися як протизапальний засіб при запальних захворюваннях.
4. Головне — це дуже ефективний антиоксидант.
5. Доза R(+)-енантіомеру LA 300 мг біоеквівалентна 600 мг рацемічної LA.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Reed LJ, Debusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93-4. doi: 10.1126/science.114.2952.93.
2. Zdzisińska B, Żurek A, Kandefer-Szerszeń M. Alpha-Ketoglutarate as a Molecule with Pleiotropic Activity: Well-Known and Novel Possibilities of Therapeutic Use. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(1):21-36. doi:10.1007/s00005-016-0406-x.
3. Liu S, He L, Yao K. The Antioxidative Function of Alpha-Ketoglutarate and Its Applications. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3408467. doi: 10.1155/2018/3408467.
4. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2004;11(9):1135-46. doi: 10.2174/0929867043365387.
5. Scott BC, Aruoma OI, Evans PJ, et al. Lipoic and dihydro-lipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res*. 1994;20(2):119-33. doi: 10.3109/10715769409147509.
6. Devasagayam TP, Subramanian M, Pradhan DS, Sies H. Prevention of singlet oxygen-induced DNA damage by lipoate. *Chem Biol Interact*. 1993;86(1):79-92. doi: 10.1016/0009-2797(93)90113-d.
7. Liu J, Head E, Gharib AM, 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 U S A*. 2002;99(4):2356-61. doi: 10.1073/pnas.261709299.
8. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, 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 U S A*. 2004;101(10):3381-6. doi: 10.1073/pnas.0400282101.
9. Lodge JK, Traber MG, Packer L. Thiol chelation of Cu²⁺ by dihydrolipoic acid prevents human low density lipoprotein peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(3):287-97. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00048-3.
10. Anuradha B, Varalakshmi P. Protective role of DL-alpha-lipoic acid against mercury-induced neural lipid peroxidation. *Pharmacol Res*. 1999;39(1):67-80. doi: 10.1006/phrs.1998.0408.
11. Han D, Sen CK, Roy S, Kobayashi MS, Tritschler HJ, Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol*. 1997;273(5):R1771-8. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.5.R1771.
12. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland)* 2019;23(3):183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
13. Vanden Boom TJ, Reed KE, Cronan JE Jr. Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: isolation of null mutants defective in lipoic acid biosynthesis, molecular cloning and characterization of the *E. coli* lip locus, and identification of the lipoylated protein of the glycine cleavage system. *J Bacteriol*. 1991;173(20):6411-20. doi: 10.1128/jb.173.20.6411-6420.1991.
14. Akiba S, Matsugo S, Packer L, Konishi T. Assay of protein-bound lipoic acid in tissues by a new enzymatic method. *Anal Biochem*. 1998;258(2):299-304. doi: 10.1006/abio.1998.2615.
15. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001;17(10):888-95. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00658-x.
16. Wollin SD, Jones PJ. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr*. 2003;133(11):3327-30. doi: 10.1093/jn/133.11.3327.
17. Takaishi N, Yoshida K, Satsu H, Shimizu M. Transepithelial transport of alpha-lipoic acid across human intestinal Caco-2 cell monolayers. *J Agric Food Chem*. 2007;55(13):5253-9. doi: 10.1021/jf063624i.
18. Balamurugan K, Vaziri ND, Said HM. Biotin uptake by human proximal tubular epithelial cells: cellular and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(4):F823-31. doi: 10.1152/ajprenal.00375.2004.
19. Prasad PD, Wang H, Kekuda R, et al. Cloning and functional expression of a cDNA encoding a mammalian sodium-dependent vitamin transporter mediating the uptake of pantothenate, biotin, and lipoate. *J Biol Chem*. 1998;273(13):7501-6. doi: 10.1074/jbc.273.13.7501.
20. Teichert J, Kern J, Tritschler HJ, Ulrich H, Preiss R. Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(12):625-8.
21. Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, Young KL, Packer L. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev*. 2007;12(4):343-51.
22. Breithaupt-Grögler K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid—coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci*. 1999;8(1):57-65. doi: 10.1016/s0928-0987(98)00061-x.

23. Harrison EH, McCormick DB. The metabolism of dl-(1,6-14C)lipoic acid in the rat. *Arch Biochem Biophys.* 1974;160(2):514-22. doi: 10.1016/0003-9861(74)90428-7.
24. Panigrahi M, Sadguna Y, Shivakumar BR, et al. alpha-Lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 1996;717(1-2):184-8. doi: 10.1016/0006-8993(96)00009-1.
25. Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions of aged rats. *Exp Gerontol.* 2002;37(6):803-11. doi: 10.1016/s0531-5565(02)00015-3.
26. Jones W, Li X, Qu ZC, Perriott L, Whitesell RR, May JM. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(1):83-93. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00862-6.
27. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol.* 1997;29(3):315-31. doi: 10.1016/s0306-3623(96)00474-0.
28. Searls RL, Sanadi DR. alpha-Ketoglutaric dehydrogenase. 8. Isolation and some properties of a flavoprotein component. *J Biol Chem.* 1960;235:2485-91.
29. Suzuki YJ, Tsuchiya M, Packer L. Antioxidant activities of dihydrolipoic acid and its structural homologues. *Free Radic Res Commun.* 1993;18(2):115-22. doi: 10.3109/10715769309147348.
30. Yuzvenko T, Tarasenko S, Marchenko O. New opportunities for the use of alpha-lipoic acid: the role of enantiomers. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019;15(6):507-14. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185414.
31. Devasagayam TP, 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 Mar 26;1088(3):409-12. doi: 10.1016/0167-4781(91)90133-7.
32. Haenen GR, Bast A. Scavenging of hypochlorous acid by lipoic acid. *Biochem Pharmacol.* 1991;42(11):2244-6. doi: 10.1016/0006-2952(91)90363-a.
33. Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors.* 2003;17(1-4):207-13. doi: 10.1002/biof.5520170120.
34. Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):123-6. doi: 10.1016/0006-2952(95)00116-h.
35. Suh JH, Moreau R, Heath SH, Hagen TM. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep.* 2005;10(1):52-60. doi: 10.1179/135100005X21624.
36. Bush AI. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2002;23(6):1031-8. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00120-3.
37. Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2003;76(2):241-8. doi: 10.1016/s0014-4835(02)00307-x.
38. Schupke H, Hempel R, Peter G, et al. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(6):855-62.
39. Lykkesfeldt J, Hagen TM, Vinarsky V, Ames BN. Age-associated decline in ascorbic acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes--reversal with (R)-alpha-lipoic acid supplementation. *FASEB J.* 1998;12(12):1183-9. doi: 10.1096/fasebj.12.12.1183.
40. Michels AJ, Joisher N, Hagen TM. Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2003;410(1):112-20. doi: 10.1016/s0003-9861(02)00678-1.
41. Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, et al. Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid. *FASEB J.* 2001;15(3):700-6. doi: 10.1096/fj.00-0176com.
42. Xu DP, Wells WW. alpha-Lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *J Bioenerg Biomembr.* 1996;28(1):77-85.
43. Bast A, Haenen GR. Interplay between lipoic acid and glutathione in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1988;963(3):558-61. doi: 10.1016/0005-2760(88)90326-8.
44. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(6):829-31.
45. Han D, Handelman G, Marcocci L, et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors.* 1997;6(3):321-38. doi: 10.1002/biof.5520060303.
46. Suh JH, Wang H, Liu RM, Liu J, Hagen TM. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2004;423(1):126-35. doi: 10.1016/j.abb.2003.12.020.
47. Kilic F, Handelman GJ, Traber K, Tsang K, Packer L, Trevithick JR. Modelling cortical cataractogenesis XX. In vitro effect of alpha-lipoic acid on glutathione concentrations in lens in model diabetic cataractogenesis. *Biochem Mol Biol Int.* 1998;46(3):585-95. doi: 10.1080/15216549800204112.
48. Wolz P, Krieglstein J. Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid and its enantiomers demonstrated in rodent models of focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology.* 1996;35(3):369-75. doi: 10.1016/0028-3908(95)00172-7.
49. Biewenga GP, Dorstijn MA, Verhagen JV, Haenen GR, Bast A. Reduction of lipoic acid by lipoamide dehydrogenase. *Biochem Pharmacol.* 1996;51(3):233-8. doi: 10.1016/0006-2952(95)02124-8.
50. Hagen TM, Vinarsky V, Wehr CM, Ames BN. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-associated increase in susceptibility of hepatocytes to tert-butylhydroperoxide both in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal.* 2000;2(3):473-83. doi: 10.1089/15230860050192251.
51. Moini H, Tirosch O, Park YC, Cho KJ, Packer L. R-alpha-lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2002;397(2):384-91. doi: 10.1006/abbi.2001.2680.
52. Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(18):11908-13. doi: 10.1073/pnas.172398899.
53. Zhang DD, Lo SC, Cross JV, Templeton DJ, Hannink M. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex. *Mol Cell Biol.* 2004;24(24):10941-

53. doi: 10.1128/MCB.24.24.10941-10953.2004.
54. Suzuki YJ, Shi SS, Day RM, Blumberg JB. Differential regulation of MAP kinase signaling by pro- and antioxidant biothiols. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;899:159-67. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06184.x.
55. Shi SS, Day RM, Halpner AD, Blumberg JB, Suzuki YJ. Homocysteine and alpha-lipoic acid regulate p44/42 MAP kinase phosphorylation in NIH/3T3 cells. *Antioxid Redox Signal.* 1999;1(1):123-8. doi: 10.1089/ars.1999.1.1-123.
56. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, et al. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes.* 2001;50(6):1464-71. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1464.
57. Shay KP, Hagen TM. Age-associated impairment of Akt phosphorylation in primary rat hepatocytes is remediated by alpha-lipoic acid through PI3 kinase, PTEN, and PP2A. *Biogerontology.* 2009;10(4):443-56. doi: 10.1007/s10522-008-9187-x.
58. Zhang WJ, Wei H, Hagen T, Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(10):4077-82. doi: 10.1073/pnas.0700305104.
59. Smith AR, Hagen TM. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 6):1447-9. doi: 10.1042/bst0311447.
60. Saengsirisuwan V, Perez FR, Sloniger JA, Maier T, Henriksen EJ. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(3):E529-36. doi: 10.1152/ajpendo.00013.2004.
61. Cho KJ, Moini H, Shon HK, Chung AS, Packer L. Alpha-lipoic acid decreases thiol reactivity of the insulin receptor and protein tyrosine phosphatase 1B in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(5):849-58. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00395-2.
62. Foley TD, Petro LA, Stredny CM, Coppa TM. Oxidative inhibition of protein phosphatase 2A activity: role of catalytic subunit disulfides. *Neurochem Res.* 2007;32(11):1957-64. doi: 10.1007/s11064-007-9394-x.
63. Ross SH, Lindsay Y, Safrany ST, et al. Differential redox regulation within the PTP superfamily. *Cell Signal.* 2007;19(7):1521-30. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.01.026.
64. Lee SR, Yang KS, Kwon J, Lee C, Jeong W, Rhee SG. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂. *J Biol Chem.* 2002;277(23):20336-42. doi: 10.1074/jbc.M111899200.
65. Diesel B, Kulhanek-Heinze S, Hölte M, et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry.* 2007;46(8):2146-55. doi: 10.1021/bi602547m.
66. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(1):330-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00175.2005.
67. Cartee GD, Wojtaszewski JF. Role of Akt substrate of 160 kDa in insulin-stimulated and contraction-stimulated glucose transport. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(3):557-66. doi: 10.1139/H07-026.
68. Kim MS, Park JY, Namkoong C, et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2004;10(7):727-33. doi: 10.1038/nm1061.
69. Lee WJ, Lee IK, Kim HS, Kim YM, Koh EH, Won JC, Han SM, et al. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(12):2488-94. doi: 10.1161/01.ATV.0000190667.33224.4c.
70. Lee WJ, Song KH, Koh EH, et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(3):885-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.035.
71. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem.* 1997;272(47):29911-8. doi: 10.1074/jbc.272.47.29911.
72. Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, Tornqvist HE. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem.* 2001;276(50):46912-6. doi: 10.1074/jbc.C100483200.
73. Treebak JT, Glund S, Deshmukh A, et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits. *Diabetes.* 2006;55(7):2051-8. doi: 10.2337/db06-0175.
74. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M. Ca²⁺/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;293(4):C1395-403. doi: 10.1152/ajpcell.00115.2007.
75. Tsakiridis T, McDowell HE, Walker T, et al. Multiple roles of phosphatidylinositol 3-kinase in regulation of glucose transport, amino acid transport, and glucose transporters in L6 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 1995;136(10):4315-22. doi: 10.1210/endo.136.10.7664650.
76. Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia.* 2000;43(3):294-303. doi: 10.1007/s001250050047.
77. Estrada DE, Ewart HS, 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;45(12):1798-804. doi: 10.2337/diab.45.12.1798.
78. Henriksen EJ, Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ. Stimulation by alpha-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats. *Life Sci.* 1997;61(8):805-12. doi: 10.1016/s0024-3205(97)00562-6.
79. Streeper RS, Henriksen EJ, Jacob S, Hokama JY, Fogt DL, Tritschler HJ. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E185-91. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E185.
80. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, et al. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol.* 1993;264(6 Pt 1):E855-62. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.6.E855.
81. Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ. The antioxidant alpha-lipoic acid en-

- hances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes*. 1996;45(8):1024-9. doi: 10.2337/diab.45.8.1024.
82. Jacob S, Henriksen EJ, Schieman AL, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):872-4.
83. Konrad T, Vicini P, Kusterer K, et al. alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(2):280-7. doi: 10.2337/diacare.22.2.280.
84. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
85. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res*. 1999;31(3):171-9. doi: 10.1080/10715769900300721.
86. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group*. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
87. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
88. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
89. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216.
90. Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschütter A, Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53-61. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00551-2.
91. Sena CM, Nunes E, Louro T, et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *Br J Pharmacol*. 2008;153(5):894-906. doi: 10.1038/sj.bjp.0707474.
92. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1931-42. doi: 10.1210/me.2002-0074.
93. Federici M, Menghini R, Mauriello A, et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(4):466-72. doi: 10.1161/01.cir.0000023043.02648.51.
94. Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;959:491-507. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02119.x.
95. Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life*. 2008;60(6):362-7. doi: 10.1002/iub.40.
96. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, 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;111(3):343-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000153272.48711.B9.
97. Vasdev S, Gill V, Longerich L, Parai S, Gadag V. Salt-induced hypertension in WKY rats: prevention by alpha-lipoic acid supplementation. *Mol Cell Biochem*. 2003;254(1-2):319-26. doi: 10.1023/a:1027354005498.
98. Pankiv V. Efficacy of Using Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015;(66):59-65. doi: 10.22141/2224-0721.2.66.2015.75440.
99. Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(5):567-73. doi: 10.1097/00004872-200018050-00009.
100. Vasdev S, Gill V, Parai S, Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation attenuates hypertension in Dahl salt sensitive rats. *Mol Cell Biochem*. 2005;275(1-2):135-41. doi: 10.1007/s11010-005-1095-7.
101. Louhelainen M, Merasto S, Finckenberg P, Lapatto R, Cheng ZJ, Mervaala EM. Lipoic acid supplementation prevents cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2006;24(5):947-56. doi: 10.1097/01.hjh.0000222766.37971.9f.
102. El Midaoui A, de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension*. 2002;39(2):303-7. doi: 10.1161/hy0202.104345.
103. Midaoui AE, Elimadi A, Wu L, Haddad PS, de Champlain J. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and the increase in heart mitochondrial superoxide production. *Am J Hypertens*. 2003;16(3):173-9. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03253-3.
104. Takaoka M, Kobayashi Y, Yuba M, Ohkita M, Matsumura Y. Effects of alpha-lipoic acid on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001;424(2):121-9. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01120-7.
105. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(4):249-55. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06052.x.
106. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(2):227-50. doi: 10.1016/0891-5849(95)00017-r.
107. Kunt T, Forst T, Wilhelm A, et al. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(1):75-82.
108. Kim HS, Kim HJ, Park KG, et al. Alpha-lipoic acid in-

hibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF- κ B transcriptional activity. *Exp Mol Med.* 2007;39(1):106-13. doi: 10.1038/emm.2007.12.

109. Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2006;175(1-2):87-96. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.03.007.

110. Lee EY, Lee CK, Lee KU, et al. Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatol Int.* 2007;27(3):225-33. doi: 10.1007/s00296-006-0193-5.

111. Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2004;148(1-2):146-53. doi: 10.1016/j.jneuroim.2003.11.021.

112. Marracci GH, Marquardt WE, Strehlow A, et al. Lipoic acid downmodulates CD4 from human T lymphocytes by dissociation of p56(Lck). *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;344(3):963-

71. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.172.

113. Schillace RV, Pisenti N, Pattamanuch N, Galligan S, Marracci GH, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354(1):259-64. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.195.

114. Zhang WJ, Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J.* 2001;15(13):2423-32. doi: 10.1096/fj.01-0260com.

115. Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2001;24(11):701-4. doi: 10.1002/clc.4960241103.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

Information about authors

Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Medical Director of the Multidisciplinary Medical Center "Life Park", leading researcher of the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine pathology problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; contact phone: +38 (067) 577-33-44; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

Inna Dunaeva, MD, PhD, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Pavlo Kravchun, MD, PhD, DSc, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7671-1077>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

N.A. Kravchun^{1,3}, I.P. Dunaieva², P.P. Kravchun²

¹ Multidisciplinary Medical Center "Life Park", Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

R-enantiomer of α -lipoic acid. Opportunities and prospects for clinical use

Abstract. The paper presents an analysis of current literature data on the use of the R-enantiomer of α -lipoic acid as an antihypertensive treatment in patients with hypertension and metabolic syndrome. An analysis of the literature was carried out on its use as an antiinflammatory agent in inflammatory diseases. Currently, a very important aspect of researches is the possibility of using R- α -lipoic acid as a micronutrient and therapeutic agent for the treatment of diabetic polyneuropathy and neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, carbohydrate metabolism disorders and metabolic syndrome. Lipoic acid has now become an important ingredient in multivitamin formulas, anti-aging supplements. R- α -lipoic acid is a metabolic antioxidant, its molecule contains a dithiolane ring in oxidized form, this ring has the ability to cleave with formation of dihydrolipoic acid. And since α -lipoic

acid, a physiological form of thioctic acid, is a strong antioxidant that relieves the symptoms of diabetic neuropathy, the literature review analyzed data from various authors on the antioxidant effects of the R-enantiomer of α -lipoic acid and found that it had strong antioxidant effects, and its dose of 300 mg is bioequivalent to 600 mg of racemic α -lipoic acid. As presented in a sufficient number of analyzed sources, the biological role of lipoic acid is quite diverse. It is important to determine the exact causal relationship between lipoic acid and its immediate cellular targets. Lipoic acid can have a number of important and diverse physiological effects on the stimulation of neurohormonal function and, thus, indirectly affect multiple cellular signaling pathways in peripheral tissues.

Keywords: α -lipoic acid R-enantiomer; arterial hypertension; metabolic syndrome; review