

ПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОКСИДАНТНЫМ СТРЕССОМ

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья посвящена рассмотрению протективных свойств альфа-липоевой кислоты у пациентов кардиологического профиля, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, которые составляют группу высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. Достаточно подробно рассмотрены современные патогенетические механизмы повреждения сосудистой стенки при дисфункции эндотелия, оксидантном стрессе у кардиологических пациентов, в том числе и с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Особое внимание уделено роли патогенетически обоснованной терапии с использованием альфа-липоевой кислоты, обладающей широким спектром плеотропных эффектов, влияющей на показатели оксидантного стресса, атерогенную дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, воспаление, атеросклероз. Систематически, основываясь на данных доказательной медицины, изложены особенности воздействия альфа-липоевой кислоты на метаболические процессы в организме, её роль в системе антиоксидантной защиты, а также её цитопротекторные свойства, что обосновывает рациональность применения альфа-липоевой кислоты у пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, биохимическое действие, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, оксидатный стресс.

Основная причина смертности по всему миру - сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [54]. ССЗ имеют многофакторную патогенетическую основу развития, наибольшее значение среди которых имеют окислительный стресс и

воспаление [54]. ССЗ являются причиной смертей у 80% людей старше 65 лет. В дополнение процесс старения связан с окислительным стрессом в сосудах и в сердце, что приводит к развитию ССЗ [54,69].

В тоже время заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа неуклонно растёт. По оценкам ВОЗ к 2025 году будет насчитываться 300 миллионов человек с СД по всему миру. СД несет большой риск заболеваемости и смертности из-за микрососудистых и макрососудистых осложнений, которые могут привести к снижению качества и ожидаемой продолжительности жизни [64]. В настоящее время эти осложнения могут быть замедлены путем гликемического контроля, о чем свидетельствуют результаты исследования UKPDS [64]. Однако в обычной клинической практике хороший гликемический контроль достигается не всегда [2,64]. Кардиоваскулярная смертность у больных СД 2-го типа превышает аналогичный показатель в общей популяции в 3 раза, а риск развития острого инфаркта миокарда в этой группе в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами, без сопутствующего СД [2,64]. Ведущее место среди патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) в этой группе принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для пациентов с СД 2-го типа характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра. На фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с ИБС, особенно на фоне СД 2-го типа, остаётся высоким остаточный (резидуальный) кардиоваскулярный риск (КВР), для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений у данной группы лиц [2,54,64].

Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ, что

способствует уменьшению вазодилатации, активации воспаления и тромбообразования [2,7,65].

Вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь при стимуляции эндотелия, а также при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, но резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM -1, Е-селектин, PAI -1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления:

1. Атромбогенность сосудистой стенки - NO, t – PA (тканевой активатор плазминогена), тромбомодулин, простациклин и другие факторы;
2. Тромбогенность сосудистой стенки - фактор Виллебранда, PAI -1, PAI -2 (ингибиторы активатора плазминогена), эндотелин-I;
3. Регуляция адгезии лейкоцитов - Р-селектин, Е-селектин, ICAM -1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), VCAM -1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и другие молекулы адгезии
4. Регуляция тонуса сосудов - Констрикторы: эндотелин, тромбоксан A₂, ангиотензин II, Дилататоры: NO, PGI -2 (простациклин) и другие факторы
5. Регуляция роста сосудов - VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), FGFb (фактор роста фибробластов) и другие факторы

Эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным,

антиадгезивным и сосудорасширяющими свойствами, в то время как активированные – прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами [2,65]. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина [2].

Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам: гипергликемии, воздействию конечных продуктов гликозилирования (AGE), свободных радикалов, воспалительных цитокинов, холестерина.

Для пациентов с СД 2-го типа характерно абдоминальное ожирение. Жировая ткань гормонально активна и в условиях инсулинорезистентности (ИР) вырабатывает большие количества провоспалительных цитокинов, в частности фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), которые способствуют активации способности макрофагов модифицировать липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). Окисленные формы ЛПНП, обладая прямым цитотоксическим эффектом, проникают в эндотелий и повреждают его. При этом на поверхности эндотелия стимулируется адгезия моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов, секретирующих биологически активные вещества (хемотоксины, митогены, факторы роста) [2,7,65]. Происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов из медиа в интиму, где активизируется синтез соединительной ткани. ЭД, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза и выделения вазодилататоров и антикоагулянтов (оксида азота (NO), простациклина, брадикинина и др.) и активации образования вазоконстрикторов (компонентов РААС, эндотелинов, тромбосана и др.), т.е. формируются условия для развития атеросклеротического процесса [2].

ЭД развивается на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, так как потеря регуляторной способности

эндотелия (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений [2]. Таким образом, ЭД является ранним и неотъемлемым компонентом в патогенезе атеросклероза и в настоящее время рассматривается как начальный этап атерогенеза. Кроме того, она играет ведущую роль и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелий-зависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим разрывом ее поверхности. При повреждении эндотелия или нарушении его функции происходит нарушение обмена липопротеинов, в тоже время развитие ЭД может быть результатом нарушений липидного обмена [2, 65]. Таким образом, создаётся своеобразная положительная обратная связь между состояниями липидного обмена и эндотелия: нарушения в одной стороне усиливают нарушения в другой.

Ведущим звеном в патогенезе ЭД является нарушение синтеза и выделения NO, важного эндотелиального вазодилатирующего фактора, участвующего в регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, NO опосредует эффекты таких эндотелийзависимых вазодилататоров, как ацетилхолин, брадикинин, гистамин и другие, тормозит образование эндотелийзависимых вазоконстрикторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбоксана), блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов путём удаления избытка Ca^{++} из них вследствие активации кальцийзависимых кальциево-калиевых каналов, что препятствует образованию тромбов, поскольку кальций необходим во всех этапах тромбообразования, а также уменьшает тромбогенный эффект тромбоцитов путём предотвращения действия вазоконстрикторов (тромбоксана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. NO уменьшает экспрессию молекул адгезии, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, тем самым препятствуя развитию и прогрессированию атеросклероза [8,30].

Оксид азота постоянно образуется из L-аргинина при участии эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) и выделяется из эндотелия. Активность eNOS преимущественно выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. В результате развития оксидантного стресса снижается уровень NO, что ещё больше повреждает эндотелий. NO вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3), а впоследствии – в пероксинитрит (ONOO) – токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нитратов и нитритов. Кроме того, супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, уменьшает его содержание в эндотелии [45,68].

Таким образом, свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся своеобразной «ловушкой» для NO, который при этом, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови. Согласно экспериментальным данным, в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтетаз NO. В физиологических условиях взаимодействие NO с супероксид-анионом происходит постоянно. Однако, в норме функционирует сильная антиоксидантная защита (АОЗ), которая поддерживает баланс между O_2 и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения [39].

Сдвиг равновесия в сторону свободных радикалов кислорода ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток, мутациям, ПОЛ, усилению апоптоза. Оксидантный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза [39,69].

Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии многих ССЗ, включая ЭД, атеросклероз, гипертензию, ишемическое или реперфузионное повреждение миокарда и сердечную недостаточность (СН) [40,41,43,59]. Процессы окислительного стресса усиливаются во время процесса старения, в

результате чего-либо увеличивается производство реактивных форм кислорода (ROS), либо уменьшается АОЗ. Увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости напрямую связано с возрастом. Существует множество факторов, связанных с окислительным стрессом, приводящих к развитию ССЗ. Один из основных факторов является перепроизводство ROS, а также снижение биодоступности NO и снижение естественных антиоксидантов в сосудистой сети [40,43].

В соответствии со свободнорадикальной теорией старения Harman, механизмы АОЗ становятся менее эффективны у людей после 40 лет. Это приводит к окислению свободных жирных кислот (СЖК) и ПОЛ, с последующим изменением физических свойств клеточных мембран и фосфолипидов. Поскольку они имеют длительные периоды полураспада и увеличивают полярность, перекиси фосфолипидов являются активными посредниками цепи окисления и восстановления, которая может мигрировать от места происхождения до других мест в организме. Чрезмерное производство ROS и ослабление АОЗ приводят к возникновению окислительного стресса и индукция апоптоза. ROS взаимодействуют с ДНК, белками и липидами, что приводит к накоплению продуктов дегенеративных процессов и, в конечном счете, многим серьезным заболеваниям и старению. Хотя старение является естественным процессом, оно ускоряется образованием ROS. Окислительный стресс является дисбалансом между производством ROS, накапливающихся в клетках, и биологической способностью детоксифицировать реактивные промежуточные продукты [40].

В настоящее время антиоксиданты используются для уменьшения производства ROS в клетках и ограничения их вредного воздействия на организм. Одним из эффективных антиоксидантов является α -липоевая кислота (АЛК) [13,58,72].

Окислительный стресс, как дисбаланс между про- и антиоксидантами с чрезмерным образованием активных форм кислорода, является фактором развития многих заболеваний. В последнее время активно всё больший интерес ученых по всему миру привлекает АЛК, как эндогенный тиоловый антиоксидант с широким спектром плеотропных эффектов, воздействующий не только на

показатели окислительного стресса и АОЗ организма, но и на показатели ЭД, липидного и углеводного обменов, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность [15,55,57]. Если ранее АЛК использовалась чаще в эндокринологии для лечения диабетической нейропатии, то в настоящее время с каждым годом накапливается всё больше данных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих целесообразность применения АЛК в кардиологии. Большой интерес представляют изучение влияния АЛК на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, ЭД и атеросклероз, то есть, на основные компоненты, составляющие КВР [60,67].

Альфа-липоевая кислота. Антиоксиданты могут потенциально снизить частоту некоторых ССЗ и обладают антиайджинговыми свойствами. АЛК является естественным антиоксидантом, который имеет потенциально защитное влияние на показатели окислительного стресса на фоне заболеваний ССС [15,55,57]. АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хелатами), глутатионом, убихиноном, мочевиной, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов, и выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие [80]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-β – NF-κβ [5,25,27,32,78].

АЛК является естественно образующимся в организме веществом, необходимым для функционирования различных ферментов, которые принимают

участие в окислительном метаболизме митохондрий. Считается, что АЛК или ее восстановленная форма, дигидролипоевая кислота выполняют целый ряд биохимических функций, действуя как биологические антиоксиданты, в качестве хелаторов металлов, редукторов окисленных форм других антиоксидантных агентов, таких, как витамин С и Е, и модуляторов сигнальной трансдукции нескольких путей метаболизма. Эти вышеупомянутые эффекты были продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях, в которых подчеркивалось использование АЛК как потенциального вещества для лечения многих хронических заболеваний, таких, как заболевания головного мозга и когнитивной дисфункции, болезни Альцгеймера, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ССЗ, гипертензии, некоторых видов рака, глаукомы и остеопороза. Особое внимание заслуживает современное применение АЛК в кардиологии, в лечении и профилактике ССЗ. В настоящее время накоплено много данных о клиническом применении АЛК в лечении СД и связанных с диабетом хронических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, нейропатия, заживление ран, диабетическая автономная нейропатия [13,72,57,80].

Применение АЛК достаточно широко было изучено в лечении диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД 1 и 2 типа [60].

Антиокислительные свойства АЛК были впервые обнаружены в 1950-х годах [67], а затем подтверждены последующими исследованиями [80]. Антиоксидатные свойства АЛК и множество плеоторопных эффектов стали предметом исследований в различных областях медицины [15,55].

В настоящее время АЛК считается одним из самых мощных клеточных регуляторов окисления [80]. АЛК - соединение, которое обладает доказанным свойством замедлять процесс старения в экспериментах на животных [13,58,72].

Протективное влияние АЛК на сердечно-сосудистую систему. АЛК является специфическим антиоксидантом, она может легко нейтрализовать свободные радикалы, имеет амфифильные свойства и не проявляет серьезных побочных эффектов [80]. АЛК - соединение, которое содержит серу в форме двух

тиоловых групп [60] и действует как кофактор для нескольких митохондриальных ферментов, катализируя α -кетокислоту. Антиоксидантные свойства АЛК основаны на её способности непосредственно улавливать ROS, хелатирующей активности в отношении металлов и способности регенерировать другие антиоксиданты такие как глутатион, а также витамины Е и С [1]. АЛК также демонстрирует противовоспалительные свойства. Дополнительным преимуществом АЛК в отличие от других антиоксидантов являются её как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме – и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом» [80]. Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С – гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК, отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны [15,55,57].

В настоящее время изучается применение АЛК при различных заболеваниях, ассоциированных с окислительным стрессом: ИБС, гипертоническая болезнь, СН, атеросклероз.

Клиническое использование АЛК при диабете. Механизмы, лежащие в основе развития микро- и макрососудистых осложнений СД, связаны с гликемическим контролем [64]. Однако, такие факторы как окислительный стресс [39], ИР [1], воспаление [18], дислипидемия [24,71], гипертензия [126, 127] и ожирение [28] также обуславливают высокий КВР у пациентов с СД. Связанные с СД осложнения можно считать многофакторными, как и сам СД.

Важным фактором в патогенезе диабета, связанного с осложнениями, является формирование конечных продуктов гликирования (AGE), которые

получены при внутриклеточном самоокислении глюкозы и неферментативной реакции между глюкозой и внутриклеточными и внеклеточными белками [16,61]. AGE могут повреждать клетки-мишени, расположенные в сетчатке, эндотелии и почечных клубочках. AGE-рецепторные взаимодействия могут привести к индукции окислительного стресса. Принимая во внимание плеотропные эффекты АЛК, её применение у пациентов с СД 2-го типа патогенетически оправдано.

Гипогликемические свойства АЛК показаны как в экспериментальных, так и клинических исследованиях [1,14,23,46,51]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие пациенты с СД, получавшие различные дозы АЛК (от 300 до 1200 мг/сут) в течение шести месяцев, отмечалось снижение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в крови натощак [52]. Уменьшение HbA1c было дозозависимым. Еще одно рандомизированное двойное слепое исследование с участием 102 пациентов, получавших АЛК (600 мг/сут), АЛК 600 мг/сут в сочетании с 800 мг/сут α -токоферола ежедневно в течение четырех месяцев показало улучшение некоторых липидных фракций и глюкозы в группе АЛК и АЛК в сочетании с α -токоферолом, но без статистической значимой разницы [53]. В исследовании Zhang Y. и соавт. в группе пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ожирением, принимающих АЛК в дозировке 600 мг в сутки, показано достоверное повышение индекса инсулинчувствительности периферических тканей, что стимулировало улучшение усвоения глюкозы клетками и процессы сохранения гликогена в мышцах [79]. В исследовании Kamenova P. и соавт. также была доказана способность АЛК, принимаемой 600 мг в сутки, повышать чувствительность к инсулину у больных с СД 2-го типа [23].

В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Porasuphatana S. и соавт. было продемонстрировано дозозависимое влияние АЛК на снижение уровня глюкозы и HbA1c у больных с СД 2-го типа [52]. Кроме того, АЛК оказывает цитопротекторное действие на β -клетки поджелудочной железы, так как процессы их апоптоза также связаны с оксидантным стрессом [6,13,72]. АЛК также ингибирует процессы гликирования

белков и формирования AGE – важных патогенетических механизмов повреждения сосудов у больных с СД [2]. Ansar Н. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа показали, что назначение АЛК (100 мг в/в) увеличивало инсулинозависимую утилизацию глюкозы всем телом на 59% [1]. Высказано предположение, о том, что АЛК является антиоксидантом, защищающим сульфгидрильные группы системы транспортеров глюкозы (Glut-1 и Glut-4). В другом исследовании 10-дневное перфузионное введение 500 мг АЛК привело к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы на 30% и увеличению индекса инсулиночувствительности у больных СД 2-го типа [48].

В последнее время доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках – аденозинмонофосфатактивированную протеинкиназу (АМПК). АМПК выступает в роли датчика энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические процессы, связанные с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ [22,29,36]. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению ИР. Например, возрастание активности АМПК в мышечной ткани ускоряет окисление СЖК и утилизацию глюкозы [26,34,44].

На уровне печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы. В клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина. А на уровне центральной нервной системы АМПК осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела путём стимуляции анаболических и угнетению катаболических нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита и ожирению [22,44]. Согласно накопленным экспериментальным данным установлено взаимодействие АЛК и АМПК [34]. Так, в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне ЦНС – снижает активность данного фермента. Так, было показано, что у тучных мышей с предрасположенностью к СД, отмечалось резкое

снижение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение же АЛК этим животным повышало содержание АМПК в мышцах, что сопровождалось увеличением инсулиностимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска СД благодаря подавлению накопления триглицеридов. В то же время АЛК угнетала активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводило к снижению аппетита и уменьшению массы тела у экспериментальных животных [34]. В исследовании Koh и соавт., проводившегося у 360 больных с СД 2-го типа, введение 1800 мг АЛК в сутки способствовало умеренному снижению массы тела при ожирении [28].

В экспериментальных исследованиях показано, что АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), участвующих в формировании нормальной чувствительности тканей к инсулину, и способна активировать гены-мишени данных рецепторов [15,55]. Наибольшее количество рецепторов PPAR γ сосредоточено в жировой ткани, а PPAR α в печени и мышцах. Доказано, что АЛК активирует данные рецепторы, а это приводит к снижению ИР благодаря повышению окисления СЖК в печени, что сопровождается снижением их концентрации в крови и уменьшением содержания триглицеридов и ЛПОНП, формированием адипоцитов малых размеров, у которых способность к накоплению СЖК превышает возможности крупных жировых клеток, снижением содержания СЖК в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах, а также подавлением накопления жира в мышцах, сердце, печени, поджелудочной железе, повышением концентрации адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами, активацией транспортеров глюкозы [24,48,71].

ИБС и эндотелиальная дисфункция. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор NO-синтазы, нарушает синтез антиатерогенного NO и, тем самым, участвует в патогенезе атеросклероза. Даже у здоровых лиц при введении АДМА происходит сужение сосудов, умеренно повышается артериальное давление (АД), нарушается эндотелий-зависимая

сосудистая реакция на ацетилхолин. Доказано, что повышенная концентрация АДМА является предиктором сердечно-сосудистых событий в различных популяциях, в том числе, и у пациентов с СД 2-го типа, а кроме того, маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [8,30]. Высокие уровни АДМА ассоциировались с повышением кардиоваскулярной смертности [31,45]. По данным проведенных исследований на животных моделях было доказано, что АЛК улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию путём повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и улучшения биодоступности NO [68,74].

В относительно недавно проведенных исследованиях у больных с СД 2-го типа также было показано положительное влияние АЛК на функцию эндотелия. В частности, в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Mittermayer F. и соавт. у пациентов с СД 2 типа выявлено достоверное снижение уровня АДМА в подгруппе пациентов, получающих инъекционно 600 мг АЛК в течение трёх недель [45]. В пилотном исследовании Chang J. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, также было продемонстрировано достоверное снижение уровня АДМА в плазме крови в подгруппе пациентов, получавших АЛК 600 мг в сутки в течение 12 недель с 1.68 с до 1.31 мкмоль ($p=0.001$) [8].

В другом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании Heinisch B. и соавт. у пациентов с СД 2-го типа оценивались эндотелий-зависимая и независимая вазодилатация по кровотоку на предплечье. Было показано достоверное улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации в подгруппе пациентов, получавших АЛК инъекционно в дозировке 600 мг в течение 21 дня [20]. В исследовании Xiang G. и соавт. у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе приём АЛК в дозировке 300 мг перед проведением теста толерантности уменьшал ЭД, индуцированную острой гипергликемией [73]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) также сравнивалось

влияние АЛК в дозировке 300 мг в сутки и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана в дозировке 150 мг в сутки, назначаемых в течение месяца, на ЭД. Было показано, что применение АЛК в качестве моно- или комбинированной терапии с ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом способствовало улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, оцениваемой по кровотоку на плече [5,63].

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) – рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. Тромбомодулин, связывая тромбин, изменяет его свойства: тромбин теряет способность усиливать процессы коагуляции, превращать фибриноген в фибрин, приобретает способность активировать плазменные факторы (протеин С и ингибитор фибринолиза), превращаясь из активного коагулянта в антикоагулянт [2,65].

В исследовании Morgos M. и соавт. у пациентов с СД применение АЛК в дозировке 600 мг в сутки в течение 18 мес. приводило к снижению уровня тромбомодулина в плазме крови с 37.5 ± 16.2 до 30.9 ± 14.5 нг/мл ($p < 0.01$), в то время как в подгруппе пациентов, не получающих данный препарат, отмечалось достоверное увеличение уровня тромбомодулина с 35.9 ± 9.5 до 39.7 ± 9.9 нг/мл ($p < 0.05$) [46]. Хорошо известно, что в основе патогенеза атеросклеротического процесса лежат иммунновоспалительные реакции. Ещё на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов, благодаря усилению экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и межклеточных ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 - отсутствует). Концентрация

последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [2,64,65].

В развитии ЭД важную роль играет активация NF- κ B, который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к оксидантному стрессу и действию модифицированных ЛПНП [5]. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF- κ B контролирует экспрессию цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , вазопрессора эндотелина-1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [25,27,32].

По данным Ying Z. и соавт. АЛК блокирует активацию и поступление в ядро NF- κ B и экспрессию генов, находящихся под его контролем, независимо от антиоксидантной функции. Имеются данные о том, что назначение 600 мг АЛК приводит к снижению повышенного уровня NF- κ B в моноцитах крови у больных СД [78]. Показано, что АЛК снижает экспрессию VCAM-1, ICAM-1, адгезию моноцитов, уровень ФНО- α . В уже упоминаемом исследовании ISLAND, было показано достоверное снижение уровня ИЛ-6 – важного маркера воспаления, обнаруживаемого в атеросклеротических бляшках, на 15% от исходного уровня у пациентов, принимающих АЛК 300 мг в сутки в течение четырёх недель [63].

Применение АЛК патогенетически обосновано, так как, наряду с антиоксидантами, препарат обладает противовоспалительными эффектами [15,18,20,55]. Использование АЛК в дозе 600 мг с 1000 мг витамина С и 600 МЕ витамина Е способно улучшать маркеры окислительного стресса и ЭД, оцениваемую по потоку вазодилатация плечевой артерии [57]. В моделях на животных, которые получали диету с высоким содержанием холестерина, использование АЛК в течение 12 недель уменьшало окислительный стресс и вес животных наряду с улучшением сосудистой реактивности [80]. Кроме того, также наблюдалось замедление скорости прогрессирования роста атеросклеротических

бляшек в аорте и уменьшение экспрессии молекул адгезии в стенке аорты. В этом же исследовании было продемонстрировано, что АЛК способствовала уменьшению активации фактора NF- κ B, который регулирует экспрессию провоспалительных генов, а также адгезионные молекулы [78].

В недавно проведенном исследовании Yi X. и соавт. доказано, что снижение экспрессии генов синтетазы АЛК усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД, с дефицитом аполипопротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением АОЗ, усилением системного ПОЛ [76,77]. Доказано также, что дефицит синтетазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления, что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития ЭД, атеросклероза [2,20].

Влияние АЛК на атеросклероз. В последнее время применение АЛК всё шире выходит за рамки СД, появляются научные работы, в которых оценивается целесообразность назначения АЛК у пациентов с ИБС без сопутствующего СД [15,55,57,60,67]. Многие исследования подтвердили, что АЛК может улучшить сосудистую функцию и замедлить образование атеросклеротической бляшки [38,75,76,80]. АЛК ингибирует ПОЛ в митохондриях [42,49,66]. Важнейшим регулятором сосудистого гомеостаза является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ключевая роль в патогенезе атеросклероза играет ангиотензин (АТ)II. Он способствует образованию супероксид анионов в сосудистых клетках и миоцитах. Кроме того, АТ II активирует внутриклеточные сигнальные пути и усиливают многие факторы воспаления, включая хемокины, цитокины и факторы роста, которые вовлечены в образование атеросклеротических бляшек [7]. АЛК реагирует с ROS, с супероксид-анионами и может предотвратить АТ II опосредованную активацию макрофагов, моноцитов. Также было показано, что АЛК может блокировать АТ1-рецепторы, что может улучшить функцию эндотелия, что также способствует уменьшению площади атеросклеротической бляшки [75,76]. Многие клинические исследования показали, что эффекты АЛК в отношении АТ II связаны не только с удалением ROS, но также с ингибированием

NF- κ B. АЛК уменьшает NF- κ B опосредованные воспалительные реакции путем регулирования экспрессии провоспалительных генов и молекул адгезии [5,78]. АЛК также уменьшает выработку молекул хемотаксиса и адгезии. Многие исследования продемонстрировали, что добавление к терапии АЛК способствует снижению уровня холестерина [47,48]. АЛК также может препятствовать окислению ЛПНП [18,47]. Клинические исследования подтверждают, что АЛК также может уменьшить аортальную экспрессию молекул адгезии и накопление аортальных макрофагов и провоспалительных цитокинов, приводя к снижению уровня ЛПНП и концентрации триглицеридов и повышению ЛПВП [71]. В моделях на животных 12-недельное введение АЛК уменьшало окислительный стресс и улучшало сосудистую реактивность у животных, получавших диету с высоким содержанием холестерина [60]. АЛК также может инициировать синтез рецепторов ЛПНП в печени, что приводит к увеличению рециркуляции холестерина в печень и повышенному синтезу апопротеина А (фрагмент частиц ХС ЛПВП) для обратного транспорта холестерина [71]. Наконец, можно сделать вывод, что АЛК имеет прямое липидмодулирующее действие и косвенное влияние на уровни липидов в крови, что приводит к снижению риска развития атеросклероза. АЛК может использоваться как диетическая добавка, отдельно или с другими антиоксидантами (витамины С и Е).

В многочисленных моделях на животных изучалось влияние АЛК на показатели липидного обмена. Было показано влияние АЛК на уменьшение ЭД и уменьшение показателей дислипидемии при ожирении [16,18,20,71]. А у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, наряду с улучшением показателей углеводного обмена и оксидатного стресса, регистрировалось достоверное предотвращение повышения уровня общего холестерина и атеросклеротического повреждения сосудов в подгруппе, получавшей АЛК [57].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, проводившемся в Новой Зеландии на белых кроликах с индуцированной гиперхолестеринемией: показано, что применение АЛК 4,2 г/кг в сутки способствовала уменьшению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП,

повышению уровня ЛПВП, снижению атеросклеротического повреждения сосудов [80]. В исследовании Ху J. и соавт. также продемонстрировано снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, снижении уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и С-реактивного белка, повышение уровня ЛПВП при использовании АЛК в качестве комбинированной терапии у крыс, получавших гиперхолестериновую диету [75].

В некоторых экспериментальных исследованиях продемонстрировано значительное снижение уровня общего холестерина и не-ЛПВП у больных СД крыс, получавших гиперхолестериновую диету, которым внутривенно вводили АЛК (50 мг/кг массы тела), в сравнении с группой контроля [67]. Butler A. и соавт. сообщили о снижении постпрандиального уровня триглицеридов на 42% и ЛПОНП у самцов крыс, получавших АЛК в течение 5 недель, что связывают с уменьшением липогенеза *de novo* [6].

В относительно недавно проведенном исследовании Moreau R. и соавт. показано влияние АЛК на уровень триглицеридов у генетически модифицированных крыс с врожденным ожирением и СД. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-АЛК на 1 кг массы тела в сутки [47]. Этих животных, получавших АЛК на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс. Все животные получали специальную атерогенную диету. Содержание триглицеридов плазмы крови к окончанию исследования выросло по сравнению с начальным уровнем. В группе экспериментальных животных, получавших АЛК, уровень триглицеридов удвоился, в то время как в контрольной группе он возрос более, чем на 400%. В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших АЛК, что свидетельствовало о том, что большая часть потребляемых углеводов сохранялась в виде гликогена, а не превращалась в триглицериды [47]. В многочисленных работах изучалось гиполипидемическое влияния АЛК у людей. Harding S.V. и соавт. наблюдали снижение уровня триглицеридов и сдвиг в сторону более крупных, менее атерогенных частиц ЛПНП у больных без СД с синдромом поликистозных яичников [18]. В

рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Gianturco V. и соавт. также сообщали о достоверном повышении уровня ЛПВП и незначительном снижении ЛПНП у больных СД 2-го типа, получавших АЛК в дозировке 400 мг в сутки в сравнении с группой контроля [13].

Wollin S. и соавт. также сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [71]. В исследовании Kim H. и соавт. при применении АЛК в дозировке 1200 мг в сутки в течение 12 недель у пациентов с ожирением наблюдалось снижение уровня общего холестерина на 8% и недостоверное снижение уровня ЛПНП [24,25]. В исследовании Koh E. и соавт. не было отмечено достоверного влияния на дислипидемию у 360 больных СД 2-го типа с ожирением, получавших АЛК в дозировке 1800 мг в сутки, однако наблюдалось достоверное снижение массы тела [28].

В исследовании Zhang Y. и соавт. изучалось влияние инъекционного введения 600 мг АЛК в течение двух недель на липидный обмен, показатели оксидантного стресса, воспаления, ИР у пациентов с ожирением и НТГ. Наряду с уменьшением ИР – индекс инсулинчувствительности (ИЧИ) вырос на 41%, достоверно уменьшились уровни малонового диальдегида (МАД), провоспалительных цитокинов –ФНО- α , ИЛ-6, наблюдалось снижение уровня СЖК, общего холестерина, ЛПНП, мелких плотных ЛПНП, модифицированных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов ($p<0.01$) [79].

Особый интерес представляет исследование Lim S. и соавт., в котором на экспериментальной модели было показано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приёме АЛК, а также снижение частоты рестенозов при покрытии стентов АЛК за счёт подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов [38].

Влияние альфа-липоевой кислоты на гипертензию. Повышенное АД увеличивает производство различных воспалительных биомаркеров. К ним относятся хемокины, такие как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), молекулы адгезии, такие как Р-селектин и цитокины, такие как ФНО- α и ИЛ-6. Это повышенное образование биомаркеров приводит к снижению

биодоступности NO, из-за низкой биodeградации в сосудах и чрезмерного производства эндотелина I, который, в свою очередь, ухудшает эндотелий зависимую вазодилатацию [18,65]. Накопление высокореактивного и соединения ONOO- способствует развитию каскада изменений, которые, в свою очередь, приводят к увеличению напряжения внутри кровеносных сосудов. АЛК может способствовать снижению цифр АД путем снижения уровня воспалительных цитокинов в плазме крови, тем самым предотвращая патологические изменения в клетках сосудов [55], в основном благодаря способности АЛК ингибировать экспрессию эндотелина I, главного вазоконстриктора [60]. Более того, АЛК значительно увеличивает синтез NO, основного сосудорасширяющего вещества; он также может улучшить окислительно-восстановительное состояние плазмы и улучшить эндотелийзависимый NO-опосредованный механизм вазодилатации. Кроме того, АЛК улучшает фосфорилирование eNOS, что способствует улучшению эндотелиальных функций [10,30,31]. АЛК способствует ингибированию молекул адгезии моноцитами, таким образом, улучшая функцию эндотелия. В исследовании Heinisch В.В. добавление АЛК сопровождалось уменьшением образования молекул адгезии [20]. Кроме того, АЛК может потенциально регулировать внутриклеточное содержание Ca^{2+} [55].

Однако, в клинических исследованиях по применению АЛК в качестве гипотензивного препарата получены противоречивые результаты, показывающие улучшение или отсутствие эффекта [55,57]. Например, исследование, в котором использовалась АЛК (300 мг/сутки) и ирбесартан (150 мг/сут) в течение 4 недель у пациентов с метаболическим синдромом не обнаружило разницы в цифрах АД, хотя отчётливо было продемонстрировано улучшение потоковой индуцированной вазодилатации и снижение уровней в плазме ИЛ-6 и ИЛ-8 при дополнительном назначении АЛК [63]. Кроме того, было также продемонстрировано, что оба препарата оказывают синергетическое действие на маркеры ЭД, воспаления и окислительного стресса. Однако, важно подчеркнуть, что указанное исследование не было разработано специально для оценки АД, а доза, используемой АЛК была значительно ниже, той дозы, которая обычно используется.

Влияние альфа-липоевой кислоты на сердечную недостаточность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводит к повреждению миокарда посредством активации процессов ремоделирование желудочков, миокардиального фиброза, снижения сократимости и увеличения апоптоза кардиомиоцитов [40]. Митохондриальная дисфункция является центральным патофизиологическим механизмом ХСН [66]. Механизм формирования митохондриальной дисфункции связан с клеточным и митохондриальным повреждением, что ухудшает механические свойства миокарда. При усилении процессов окислительного стресса снижается потребность в митохондриях в энергии и как следствие снижается сократительная функция кардиомиоцитов [17,42,49]. Поэтому одной из стратегий лечения ХСН является стимуляция систолической функции путем коррекции митохондриальной дисфункции. Это возможно при ХСН, так как функции кардиомиоцитов нарушены обратимо [3,4]. Кардиомиоциты реагируют на усиление окислительного стресса путем увеличения активности АОЗ системы: увеличение тиоредоксина наблюдалась вместе с более высокой экспрессией мРНК нескольких антиоксидантных ферментов [42]. Эффективность энергообеспечения миокарда может быть улучшена до 30%, благодаря стратегиям, основанных на увеличении окисления глюкозы и снижении метаболизма СЖК [49]. Многие исследования на животных моделях подтвердили, что АЛК может предотвратить прогрессирующее ремоделирование и даже улучшить сердечную функцию [21]. Действуя как кофактор для ферментативных реакций внутри митохондрий, их функция может быть улучшена благодаря сохранению клеточной энергии [49]. Таким образом, АЛК может влиять на антиоксидантный статус митохондрий, нейтрализовать ROS и эффективно ослаблять повреждение митохондрий окислительным стрессом и процессом старения [59]. Антиоксиданты, такие, как АЛК, в настоящее время широко рассматриваются как перспективные новые вещества, которые могут быть использованы для предотвращения окислительного стресса, имеющие направленное действие в клеточных митохондриях [40,41,43]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что введение АЛК эффективно

ослабляет кардиальный апоптоз [6]. Было обнаружено также, что АЛК ослабляет окислительное повреждение митохондрий [42]. Было также замечено, что АЛК опосредует повышение клеточной АОЗ [80]. Наконец, также было продемонстрировано, что АЛК усиливает клеточную защиту посредством индуцирования эндогенных антиоксидантов и ферментов в культивируемых сердечных клетках, которые имели заметно повышенную устойчивость к ROS-повреждению кардиомиоцитов [21,42,49,70]. Все приведенные выше примеры показывают, что АЛК может быть полезной для лечения ХСН, ассоциированной с повышенным окислительным стрессом. Она обеспечивает ряд преимуществ, связанных с предотвращением окислительного повреждения митохондрий, как на молекулярном, так и на генетическом уровне, даже при применении в низких концентрациях. Однако безусловно, применение АЛК для кардиопротекции при ХСН требует дальнейшего изучения.

Также исследовались эффекты и механизмы АЛК при инфаркте миокарда и диабетической кардиомиопатии (дисфункция желудочков у пациентов с СД при отсутствии любой другой причины) в исследованиях на животных [41,70,80]. Миокардиальный фиброз, который является основной особенностью кардиомиопатии, был исследован у животных со стрептозотоцин-индуцированным СД [33,37]. У этих животных использование АЛК имело различные преимущества, такие как улучшение сердечной функции и уменьшение процессов миокардиального фиброобразования, снижение окислительного стресса и снижение экспрессии трансформирующего фактора роста β , что снижало образование коллагена [33].

На животных моделях изучалось ишемическое реперфузионное повреждение миокарда [11,12,19]. Было продемонстрировано, что АЛК уменьшает сердечную дисфункцию с уменьшением зоны инфаркта, снижает уровни ФНО- α , миелопероксидазы, маркеров апоптоза клеток (лактатдегидрогеназы и креатининкиназы) и активирует экспрессию гена нескольких антиоксидантных ферментов [9,11].

Неалкогольная жирная болезнь печени. В настоящее время НАЖБП наиболее распространенное заболевание печени во всем мире. НАЖБП часто ассоциируется с метаболическим синдромом, ожирением, СД и дислипидемией [64]. В среднем у 25% пациентов в результате прогрессирования данного состояния развиваются неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [64]. НАЖБП считается важным дополнительным фактором КВР, так как ассоциируется с развитием атеросклероза и его выраженностью [54]. Дисфункция митохондрий, окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [52]. В последние годы некоторые исследования на животных моделях выявили положительное влияние АЛК при НАЖБП и НАСГ [15,55,57]. В одном исследовании применение АЛК наряду со снижением ИР, уменьшением уровней глюкозы сыворотки крови, СЖК, снижением ИЛ-6, триглицеридов, приводило к снижению маркеров воспаления при биопсии печени [1]. Исследования с использованием животных моделей, которые получали высококалорийную диету, показали, что АЛК приводит к уменьшению липидного синтеза [60,80]. Кроме того, это воздействие на уровне митохондрий, по-видимому, связано с увеличением активности белков сиртуина [67], которые имеют множество действий в нескольких взаимосвязанных внутриклеточных путях с АОЗ [39,56].

В последнее время также были опубликованы некоторые исследования, подтверждающие положительное влияние назначения АЛК у различных групп кардиологических больных. Negazy S.K. в своём исследовании продемонстрировали способность АЛК улучшать субклиническую левожелудочковую недостаточность у асимптомных пациентов с СД 1-го типа [21]. Lee S.J. в рандомизированном двойном плацебоконтролируемом исследовании показали положительное влияние АЛК на вариабельность сердечного ритма у 75 пациентов с СД 2-го типа и кардиальной автономной нейропатией [33]. В экспериментальных моделях продемонстрирована способность АЛК ослаблять процессы фиброзирования в миокарде, что подтверждалось при гистологической оценке содержания коллагена, содержания в сыворотке крови трансформирующего росткового фактора $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [33].

Безопасность применения АЛК также подтверждена в большом количестве клинических исследований, в том числе и у беременных [50]. В последнее время изучалось влияние АЛК на риск развития контраст индуцированной нефропатии. Однако, не было доказано влияние АЛК на частоту развития контраст-индуцированной нефропатии, здесь по прежнему обоснованным является назначение статинов.

Выводы. В последние годы исследования на животных моделях и в клинике дали многочисленные доказательства того, что зависящий от возраста окислительный стресс, а также возникающий в результате воздействия факторов риска, играет важную роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Исследования показывают, что назначение АЛК может быть целесообразным не только в лечении пациентов с СД, но и при различных ССЗ, таких, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ИБС, ишемическое реперфузионное повреждение миокарда, ХСН. Назначение АЛК обосновано как в многочисленных экспериментальных исследованиях, так и некоторых клинических исследованиях у больных с СД, так и без СД, в том числе с ИБС, благодаря способности АЛК воздействовать на универсальные патогенетические механизмы прогрессирования атеросклероза - уменьшать окислительный стресс, воспаление, ЭД, дислипидемию, регулировать углеводный обмен. Накоплены данные экспериментальных исследований, подтверждающие способность АЛК замедлять процессы рестенозирования стентов как при пероральном приёме препарата, так и после предварительной обработки стента АЛК.

Поэтому неутешительно то, что в настоящее время в реальной клинической практике антиоксиданты мало применяются, и, что особенно важно, отсутствуют в протоколах и рекомендациях оказания медицинской помощи. АЛК может обеспечить защиту от ROS-индуцированного повреждения в условиях повышенного окислительного стресса. АЛК представляет собой идеальный антиоксидант, поскольку может уменьшить влияние окислительного стресса на организм, обладает амфифильными свойствами и не вызывает никаких серьезных побочных эффектов. Однако безусловно, необходимы дальнейшие исследования,

доказывающие влияние препаратов АЛК на течение некоторых ССЗ, а, главное, возможность изменения прогноза у пациентов и дополнительного снижения КВР.

Литература.

1. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Medical Journal*. 2011; 32: 584-588.
2. Assar M. E., Angulo J., Vallejo S., Peir'o C., S'anchez-Ferrer C. F. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Frontiers in Physiology*. 2012;3(article ID 132):1-13.
3. Ardehali H., Sabbah H.N., Burke M.A. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):120-129.
4. Bayeva M., Gheorghiade M., Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61(6):599-610.
5. Bhatt S.R., Lokhandwala M.F., Banday A.A. Vascular oxidative stress upregulates angiotensin II type I receptors via mechanisms involving nuclear factor kappa B. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014; 36(6): 367-373.
6. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. Beta-cell deficit and increased betacell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
7. Cavieres V., Valdes K., Moreno B., Moore-Carrasco R., Gonzalez D.R. Vascular hypercontractility and endothelial dysfunction before development of atherosclerosis in moderate dyslipidemia: role for nitric oxide and interleukin-6. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2014; 4(3):114-122.
8. Chang J.W., Lee E.K., Kim T.H. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *American Journal of Nephrology*. 2007;27:70-74.
9. Deng C., Sun Z., Tong G. α -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *PLoS ONE*. 2013; 8(3):article ID e58371.

- 10.Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Research International*. 2014; 1–11.
- 11.Dudek M., Knutelska J., Bednarski M. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. *Pharmacological Reports*. 2014; 66(3):499-504.
- 12.Frank A., Bonney M., Bonney S., Weitzel L., Koeppen M., Eckle T. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012;16(3): 123-132.
- 13.Gianturco V., Bellomo A. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009;49(1):129-133.
- 14.Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. *Frontiers in Pharmacology*. 2011;2:69.
- 15.Gomes M.B., Negrato C.A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014; 6(1):80.
- 16.Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007; 4:89-102.
- 17.Hafstad A.D., Nabeebaccus A.A., Shah A.M. Novel aspects of ROS signalling in heart failure. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(4): article 359.
- 18.Harding S.V., Rideout T.C., Jones P.J. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. *Journal of Dietary Supplements*. 2012;9(2):116-127.
- 19.He L., Liu B., Dai Z., Zhang H.F., Zhang Y.S., Luo X.J. Alpha lipoic acid protects heart against myocardial ischemia-reperfusion injury through a mechanism involving aldehyde dehydrogenase 2 activation. *European journal of pharmacology*. 2012;678(1-3):32-8.

20. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010; 40:148-154.
21. Hegazy S.K. Alpha-Lipoic Acid Improves Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Patients with Type 1 Diabetes. *The Review of Diabetic Studies*. 2013;10(1):58-67.
22. Kahn B.B., Alquieret T. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism*. 2005;1:15-25.
23. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens)*. 2006;5:251-258.
24. Kim D. C., Jun D.W., Jang E. C. Lipoic acid prevents the changes of intracellular lipid partitioning by free fatty acid. *Gut and Liver*. 2013; 7(2): 221-227.
25. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. *Experimental and Molecular Medicine*. 2007;39:106-113.
26. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C., Jang P.G. Antiobesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*. 2004;10:727-733.
27. Kleniewska P., Piechota-Polanczyk A., Michalski L. Influence of block of NF-kappa B signaling pathway on oxidative stress in the liver homogenates. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; Article ID 308358: 8 p.
28. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *American Journal of Medicine*. 2011;124:851-858.
29. Kola B., Boscaro M., Rutter G.A., Grossman A.B. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17:205-215.
30. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Krugluger W. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2006;189:236-240.

31. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Shnawa N., Hofer M. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetic Medicine*. 2007; 24: 81-86.
32. Lee H.A., Hughes D.A. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA. *Experimental Gerontology*. 2002; 37(2-3): 401-410.
33. Lee J.E., Yi Ch., Jeon B.T., Shin H.J., Kim S.K. Alpha-lipoic acid attenuates cardiac fibrosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Cardiovascular Diabetology* 2012; 11: 111.
34. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 332: 885-891.
35. Lee S.J., Jeong S.J., Lee Y.C., Lee Y.H., Lee J.E., Kim C.H. Effects of High-Dose α -Lipoic Acid on Heart Rate Variability of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Cardiac Autonomic Neuropathy in Korea. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2017; 41(4): 275-283. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.275.
36. Lee W.J., Lee I.K., Kimet H.S. Lipoic Acid Prevents Endothelial Dysfunction in Obese Rats via Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25: 2488-2494.
37. Li C.-J., Lv L., Li H., Yu D.-M. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11: article 73.
38. Lim S.Y., Bae E.H. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model / S. Y. Lim, et al. // *Journal of Cardiology*. 2009; 54(3): 375-385.
39. Madamanchi N. R., Runge M. S. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 61: 473-501.
40. Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J.M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2014; 6(6): 462-477.

41. Maritim A.C., Sanders R.A. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2003;17: 24-38.
42. McCarty 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- α coactivator-1 α . *Medical Hypotheses*. 2008; doi:10.1016/j.mehy.2008.07.043.
43. Mei Y., Thompson M.D., Cohen R.A., Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852(2):243-251.
44. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004;428: 569-574.
45. Mittermayer F., Pleiner J., Francesconi M., Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Translational Research*. 2010;155:6-9.
46. Morcos M., Borcea V., Isermann B., Gehrke S. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;52:175-183.
47. Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2009;485(1):63-71.
48. Oliveira A.M., Rondó P.H., Luzia L.A. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011; 92: 253-260.
49. Padmalayam I. Targeting mitochondrial oxidative stress through Lipoic acid synthase: a novel strategy to manage diabetic cardiovascular disease. *Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2012;10(3):223-233.
50. Parente E., Colannino G., Picconi O., Monastra G. Safety of oral alpha-lipoic acid treatment in pregnant women: a retrospective observational study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21: 4219-4227.

51. Poh Z. X., Goh K.P. A Current Update on the Use of Alpha Lipoic Acid in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders – Drug Targets*. 2009; 9:392-398.
52. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2012;21(1):12-21.
53. Rahman S.T., Merchant N., Haque T., Wahi J. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(2):139-145.
54. Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18:704-716.
55. Rochette L., Ghibu S., Richard C., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic potential. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2013;57(1):114-125.
56. Rodrigo R., Libuy M., Feliú F., Hasson D. Oxidative stress related biomarkers in essential hypertension and ischemia reperfusion myocardial damage. *Disease Markers*. 2013; 35(6):773-790.
57. Sena C.M., Nunes E., Louro T., Proença T. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153: 894-906.
58. Rouchette L., Ghibu S., Richard C., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:114-125.
59. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 404680:17 p.

- 59.Sawyer D.B. Oxidative stress in heart failure: what are we missing?The American Journal of the Medical Sciences.2011; 342(2):120-124.
- 60.Shay K. P. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential / K. P. Shay, R. F. Moreau, E. J. Smith et al. // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. –Vol.1790. – P. 1149–1160.
- 61.Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. Nutrition Reviews. 2008; 66: 646-657.
- 62.Skibska B., Goraca A. The Protective Effect of Lipoic Acid on Selected Cardiovascular Diseases Caused by Age-Related Oxidative Stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015;2015: ID 313021, 11 pages.
- 63.Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A., Khan-Merchant N., Menon R.G., Parthasarathy S. 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;111:343-348.
- 64.Standards of medical care in diabetes -2016. American Diabetes Association. Diabetes Care.2016;39(1):S.1-S.109.
- 65.Steyers C., Miller F. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. International Journal of Molecular Sciences.2014;15(7):11324-11349.
- 66.Subramanian S., Kalyanaraman B., Migrino R.Q. Mitochondrially targeted antioxidants for the treatment of cardiovascular diseases. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.2010; 5(1):54-65.
- 67.Szelag M., Mikulski D., Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of α -lipoic acid and its metabolites. J Mol Model. 2012;18:2907-2916.
- 68.Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes.Diabetes Care. 2004;27:765-769.
- 69.Venkataraman K., Khurana S., Tai T.C. Oxidative stress in aging-matters of the heart and mind. International Journal of Molecular Sciences. 2013;14(9):17897-17925.

- 70.Wojciechowska C., Romuk E., Tomasik A. Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Mediators of Inflammation*.2014; ID147040:10p.
- 71.Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster. *The Journal of Nutritional Biochemistry*.2004;15(7):402-410.
- 72.Wray D.W., Nishyyama S.K., Harris R.A., Zhao J. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly following antioxidant consumption. *Hypertension*. 2012; 59:818-824.
- 73.Xiang G. G. Xiang, J. Pu, L. Yue et al. Alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose. *Metabolism*. 2011;60(4): 480–485.
- 74.Xiang G.D., Sun H.L., Zhao L.S. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance. *Clinical Endocrinology (Oxford)*.2008;68:716-723.
- 75.Xu J., Yang W., Deng Q. Flaxseed oil and α -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids in Health and Disease*.2012;11:148.
- 76.Yi X., Maeda N. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006; 55: 2238-2244.
- 77.Yi X., Xu L., Hiller S. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*.2012;223(1):137-143.
- 78.Ying Z., Kampfrath T., Sun Q., Parthasarathy S., Rajagopalan S. Evidence that α -lipoic acid inhibits NF κ -B activation independent of its antioxidant function. *Inflammation Research*. 2011;60:219-225.

- 79.Zhang Y., Han P., Wu N. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity* (Silver Spring). 2011; 19:1647-1653.
- 80.Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2008;62(10):716-722.

Протективний вплив альфа-ліпоєвої кислоти на серцево-судинні захворювання, зумовлені оксидантним стресом

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Резюме.

Стаття присвячена розгляду протективних властивостей альфа-ліпоєвої кислоти у пацієнтів кардіологічного профілю, у тому числі із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, які становлять групу високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику. Досить докладно розглянуті сучасні патогенетичні механізми ушкодження судинної стінки при дисфункції ендотелію, оксидантному стресі у кардіологічних пацієнтів, в тому числі і з супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Особливу увагу приділено ролі патогенетично обґрунтованої терапії з використанням альфа-ліпоєвої кислоти, що має широкий спектр плеотропних ефектів і впливає на показники оксидантного стресу, атерогенну дисліпідемію та ендотеліальну дисфункцію, запалення, атеросклероз. Систематично, ґрунтуючись на даних доказової медицини, викладені особливості впливу альфа-ліпоєвої кислоти на метаболічні процеси в організмі, її роль в системі антиоксидантного захисту, а також її цитопротекторні властивості, що обґрунтовує раціональність застосування альфа-ліпоєвої кислоти у пацієнтів кардіологічного профілю.

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота, біохімічна дія, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, оксидатний стрес.

The protective effect of alpha-lipoic acid on cardiovascular diseases caused by oxidative stress

Zhuravlyova L.V., Lopina N.A.

Abstract.

The article is devoted to the consideration of protective properties of alpha-lipoic acid using in cardiac patients, including those with concomitant type 2 diabetes mellitus, which constitute a group of high and very high cardiovascular risk. The modern pathogenetic mechanisms of vascular wall damage in endothelial dysfunction, oxidative stress in cardiac patients, including those with concomitant type 2 diabetes mellitus, are considered in details. Particular attention in the article were paid to the role of pathogenetic based therapy using alpha-lipoic acid, which has a wide spectrum of pleiotropic effects, which affects oxidative stress indicators, atherogenic dyslipidemia and endothelial dysfunction, inflammation, atherosclerosis. Systematically, based on data from evidence-based medicine, features of the effects of alpha-lipoic acid on metabolic processes in the body, it's role in the antioxidant defense system, as well as it's cytoprotective properties described, which justifies the rationality of the use of alpha-lipoic acid in cardiac patients.

Keywords: alpha-lipoic acid, biochemical action, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, oxidative stress.