



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ

**О.В. МОЛЧАНОВА**  
**В.И. КОЧКАРОВ**  
**М.В. ПОКРОВСКИЙ**  
**Т.Г. ПОКРОВСКАЯ**  
**М.В. КОРОКИН**  
**О.С. ГУДЫРЕВ**

*Белгородский государственный  
национальный  
исследовательский университет*

*e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru*

Альфа-липовая кислота (АЛК) является необходимым кофактором для многих митохондриальных ферментов в процессе анаболизма и катаболизма альфа-кетокислот и аминокислот. АЛК участвует в реакциях переноса ацильных групп, взаимодействует и восстанавливает эндогенный глутатион. АЛК способна захватывать свободные радикалы, регулировать связывание тяжёлых металлов. АЛК предупреждает сердечно-сосудистую патологию, снижает эндотелиальную дисфункцию. АЛК эффективна при хронических заболеваниях, связанных с оксидативным стрессом, который присутствует и при сахарном диабете. Была показана эффективность АЛК как при первом, так и при втором типе диабета в предупреждении и лечении различных патологических состояний, ассоциированных с диабетом, таких как полинейропатия. АЛК была одобрена для лечения алкогольной нейропатии и заболеваний печени. В различных экспериментальных исследованиях на животных была продемонстрирована эффективность АЛК в снижении лекарственной гепатотоксичности.

Ключевые слова: альфа-липовая кислота, ко-фактор, антиоксидант, оксидативный стресс, диабет, свободные радикалы, эндотелиальная дисфункция, полинейропатия, лекарственная гепатотоксичность.

Бактериолог Irwin C. Gunsalus в 1948 г. при изучении аэробных бактерий обнаружил прекращение их роста в отсутствии некоего соединения, которое вначале получило название пируват оксидантного фактора. Впоследствии в 1951 г. данное соединение было выделено в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Lester Reed, и установлена его структура как альфа-липовая ( $\alpha$ -ЛК) или тиоктовая кислота [15].

Основная функция липовой кислоты ( $\alpha$ -ЛК) – прямое участие в углеводном обмене, а именно, в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата.  $\alpha$ -ЛК является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и  $\alpha$ -кетоглутаровой до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) [1]. Облегчая, таким образом, превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней,  $\alpha$ -ЛК способствует ликвидации метаболического ацидоза.

Липовая кислота играет важную роль в липидном обмене.  $\alpha$ -ЛК обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счёт повышения выработки ко-энзима А (КоА) [4]. ЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза.

Липовая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются её коферментные и антиоксидантные функции. Восстановленная форма, дигидролиповая кислота (ДГЛК) служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона), а в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении. Альфа-липовая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровень глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови [8].

$\alpha$ -ЛК и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода. Более того, альфа-липовая кислота образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк [7, 16].

В настоящее время выпускается несколько препаратов, содержащих липовую кислоту и различные её соли (этилендиаминовую, триметамоловую, меглюминовую). Использование

солей тиоктовой кислоты в растворах для в/в введения (имеющих нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных явлений.

На данный момент появилась новая форма препарата – Тиоктацид БВ (таблетки 600 мг), основной особенностью которого является быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Пик его концентрации в плазме достигается через 25 минут после перорального приёма, что сопоставимо с внутривенным введением. Побочные эффекты при применении Тиоктацида БВ, как правило, отсутствуют; в редких случаях отмечаются аллергические реакции, диспепсические расстройства (тошнота, рвота), проходящие при снижении дозы или отмене препарата.

Все вышеперечисленные реакции лежат в основе протективного действия дигидролипоевой кислоты, обеспечивают её лечебный эффект и обуславливают широкий нозологический спектр использования препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты.

Применение  $\alpha$ -ЛК при заболеваниях печени началось в 50–60-е годы прошлого столетия [12, 14].

Основными биологическими свойствами  $\alpha$ -ЛК, обуславливающими её применение в гепатологии, являются:

- декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза);
- снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме;
- антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона);
- подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений);
- радиопротекторное действие.

Благодаря свойствам  $\alpha$ -липоевой кислоты восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), назначение  $\alpha$ -липоевой кислоты патогенетически обосновано при лечении токсических заболеваний печени. Предварительное назначение липоевой кислоты в дозе 75 мг/кг/сутки за 24 часа до в/в введения адриамицина крысам в эксперименте восстанавливало клеточную активность и, таким образом, значительно уменьшало гепатотоксичность адриамицина [13]. В другом наблюдении  $\alpha$ -ЛК в дозе 100 мг/кг при пероральном применении предотвращала гибель крыс от смертельных доз ацетаминофена [6].

В случае повреждения печени медью альфа-липоевая кислота связывает  $\text{Cu}^{2+}$  в липопротеинах, ингибируя  $\text{Cu}$ -индуцированную пероксидацию липопротеинов низкой плотности [13].  $\alpha$ -ЛК также связывает  $\text{Fe}^{2+}$ , вытесняя белок или витамин С. Кадмий, мышьяк и ртуть имеют схожие механизмы повреждения клеток: ингибирование митохондриальных ферментов, подавление синтеза белка и продукции свободных радикалов. Все три металла имеют сильный аффинитет к сульфгидрил-содержащим лигандам, таким как  $\alpha$ -ЛК и глутатион, значительно снижая уровень последнего. Назначение  $\alpha$ -ЛК приводит к значительному изменению распределения этих металлов в ткани печени, повышая жизнеспособность клеток [13].

Индукцированные алкоголем поражения печени включают гепатоз, стеатогепатит, острый и хронический гепатит, цирроз печени. Повреждающее действие алкоголя на печень опосредуется различными механизмами, но все они, в конечном итоге, приводят к образованию огромного количества свободных радикалов, индуцирующих перекисное окисление липидов клеточных мембран. Механизм защитного действия  $\alpha$ -ЛК при алкогольных поражениях печени связан со снижением концентрации токсических продуктов метаболизма этанола, увеличением соотношения НАДН/НАД, снижением пероксидации липидов, повышением синтеза глутатиона, приводящим к преобладанию активности антиоксидантных систем над процессами свободнорадикального окисления.

В клинических испытаниях, особенно интенсивно проводившихся в последние десятилетия прошлого века, использовались низкие дозы  $\alpha$ -ЛК – не более 300 мг в сутки. Однако даже в этих дозировках была показана эффективность  $\alpha$ -ЛК на всех стадиях алкогольной болезни печени. В настоящее время доказана безопасность более высоких доз альфа-липоевой кислоты – до 1200 мг в сутки. Клиническое наблюдение 61 пациента с алкогольным гепатитом (АГ), проведённое Ю.А. Кравчуком, показало эффективность применения  $\alpha$ -ЛК (600 мг/сут) в комбинированной терапии АГ, проявляющуюся снижением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и индекса гистологической активности процесса [11].

Применение  $\alpha$ -ЛК может быть рассмотрено также как препарата «первой линии» в составе комбинированной противовирусной терапии (препараты  $\alpha$ -ИФН + рибавирин при



хроническом гепатите С – ХГ С); и с аналогами нуклеозидов – при хроническом гепатите В), а также в комбинации с гепатопротекторами в случае противопоказаний или неэффективности противовирусной терапии. Заслуживает внимание клиническое исследование, проведенное в Израиле, показавшее высокую эффективность антиоксидантов в монотерапии ХГ С [14]. Пятьдесят больных ХГ С получали ряд антиоксидантов per os ежедневно (глицирризин, силимарин, аскорбиновая кислота, альфа-липовая кислота, L-глутатион и альфа-токоферол), а также глицирризин, аскорбиновую кислоту, L-глутатион и В-комплекс в/в два раза в неделю в течение 20 недель. Нормализация активности аминотрансфераз отмечалась у 44% пациентов, снижение вирусной нагрузки более чем на один логарифм – у 25%, улучшение гистологической картины (уменьшение ИГА более чем на 2 балла) – у 36,1% больных.

Кроме того, было доказано, что липовая кислота, снижая содержание аммиака в крови, уменьшает проявления печеночной энцефалопатии у больных с гипераммониемией, обусловленной прямым портокавальным анастомозом. Положительный терапевтический эффект отмечен на 4–11-й день приёма липовой кислоты в дозе 600 мг/сут. Благодаря липофильным свойствам  $\alpha$ -ЛК может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной системе. В экспериментах на животных было показано, что  $\alpha$ -ЛК и ДГЛК предотвращают гибель нейронов при экспериментальной ишемии и последующей реперфузии. Это объясняется тем, что  $\alpha$ -ЛК значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей. При инфекционном и токсическом поражении печени  $\alpha$ -липовая кислота подавляет синтез NO гепатоцитами, что способствует улучшению периферического кровообращения [2].

Положительные результаты выявлены при применении  $\alpha$ -ЛК при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП включает стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени. Липовая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и, тем самым, предупреждает развитие жировой дистрофии печени.

НАЖБП часто сочетается с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом и ожирением. Было показано, что альфа-липовая кислота снижает накопление липидов в скелетных мышцах путём активации аденозин монофосфат протеинкиназы (АМРК).  $\alpha$ -ЛК уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стерол протеина-1с (SREBP-1с).  $\alpha$ -ЛК повышает фосфорилирование АМРК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина 1 и печёночного X-рецептора. Таким образом  $\alpha$ -ЛК предотвращает развитие и уменьшает проявления жировой болезни печени у больных с инсулинорезистентностью [17].

Необходимо отметить также эффективность и безопасность препаратов  $\alpha$ -липовой кислоты при лечении диабетических полинейропатий [19].

В 1999 г. Диабетическим обществом врачей Германии было признано, что  $\alpha$ -липовая кислота является единственным средством с доказанной эффективностью в лечении диабетической нейропатии (ДН). До настоящего времени остается не установленным окончательно, покрываются ли потребности человеческого организма в  $\alpha$ -липовой кислоте за счет пищи, за счет продуцирования микроорганизмами кишечника или она синтезируется эндогенно.

Клиническое использование  $\alpha$ -липовой кислоты при ДН основано на множестве биохимических и физиологических эффектов этого вещества.  $\alpha$ -липовая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, и таким образом предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани; ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует уровни глутатиона [3, 9, 10]. Известно, что при оксидативном стрессе происходит активация фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который стимулирует выработку эндотелина-1 и тканевого эндотелиального фактора (важные составляющие патогенеза ДН).  $\alpha$ -липовая кислота предотвращает обусловленную свободными радикалами активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, а значит, играет важную роль в предотвращении развития ДН благодаря своему защитному влиянию при эндотелиальной дисфункции [3, 10].  $\alpha$ -липовая кислота вносит свой вклад также в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы. Было показано, что назначение  $\alpha$ -липовой кислоты больным с СД II типа увеличивает уровень инсулинзависимой утилизации глюкозы и, таким образом, снижает периферическую резистентность к инсулину. Также обнаружено, что  $\alpha$ -липовая кислота обладает способностью ингибировать глюконеогенез в печени [10]. По приведенным и другим наблюдениям, у значительного большинства больных  $\alpha$ -липовая кислота снижает уровень

требуемой дозы инсулина и оральных гипогликемических препаратов [5, 10].

В 1990-е годы эффекты  $\alpha$ -липоевой кислоты при периферической и кардиоваскулярной автономной нейропатии были изучены в ходе рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности препарата.

Эффективность  $\alpha$ -липоевой кислоты при периферической нейропатии впервые была оценена в ходе исследования ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [10, 18]. Это трехнедельное исследование было проведено у 328 больных диабетом II типа с полинейропатией.  $\alpha$ -липоевая кислота назначалась в форме внутривенных инфузий в трех разных дозовых уровнях (100, 600 и 1200 мг). Участники исследования были рандомизированы либо по этим трем группам, либо вошли в группу плацебо-контроля. Интенсивность и частота возникновения боли и других вариантов сенсорных нарушений оценивались с помощью анкет, заполнявшихся в начале и в ходе наблюдения. Порог вибрационной чувствительности определялся с помощью камертона; кроме этого, оценивалась тепловая чувствительность. Эффективность дозы  $\alpha$ -липоевой кислоты 100 мг оказалась на уровне плацебо-контроля, в то время как эффект больших доз был более значительным по всем параметрам. Дозы  $\alpha$ -липоевой кислоты 600 и 1200 мг приводили к ослаблению сенсорных нарушений любого происхождения, а также боли. При обеих этих дозах было отмечено значительное улучшение тепловой чувствительности и нормализация порога вибрационной чувствительности. Число больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение  $\alpha$ -липоевой кислоты, было максимальным (82,5%) в группе, получавшей ежедневно дозу в 600 мг [10]. Важным является тот факт, что эффективность дозы 1200 мг ежедневно не превосходила эффективности дозы 600 мг; однако при первом дозовом режиме в значительной степени повышенной оказалась частота гастроинтестинальных побочных эффектов. Доза 600 мг оказалась эффективной и хорошо переносилась, а частота вызываемых ею побочных эффектов не превышала уровня группы плацебо-контроля. Таким образом, результаты исследования ALADIN подтвердили эффективность краткосрочного парентерального применения  $\alpha$ -липоевой кислоты при диабетической периферической нейропатии.

Исследование ALADIN II было проведено с целью оценки влияния длительного (2 года) орального применения  $\alpha$ -липоевой кислоты на симптомы и электрофизиологические параметры периферической нейропатии при диабете I и II типа [10]. Участники были рандомизированы в группы, получавшие  $\alpha$ -липоевую кислоту в дозах 600 или 1200 мг, или в группу плацебо-контроля. Анализ результатов показал большой разброс значений в данных разных центров, участвовавших в исследовании. Для проведения анализа результатов были приглашены независимые исследователи, которые отобрали данные лишь 65 больных. В обеих группах, получавших активную терапию, электрофизиологические параметры значительно улучшились по сравнению с данными группы, получавшей плацебо [10].

ALADIN III — плацебоконтролируемое исследование, проводившееся с участием 509 больных диабетом II типа с периферической полинейропатией. На основании опыта, приобретенного в ходе двух предыдущих испытаний, за первыми тремя неделями лечения дозой 600 мг внутривенно следовало назначение дозы 1800 мг перорально на 6 месяцев. Подобная терапия привела к значимому улучшению объективных симптомов нейропатии по сравнению с плацебо, но не оказала никакого заметного влияния на субъективные симптомы. Было найдено две причины этого: а) описание клинических проявлений часто проводилось людьми без высшего образования, что привело к значительным расхождениям в данных разных центров; б) значительное улучшение, зарегистрированное в плацебо-группе. Доля больных с положительным ответом в группе плацебо-контроля в исследовании ALADIN III превышала таковую в исследовании ALADIN. Авторы данного мультицентрового исследования установили, что ослабление объективных нарушений при нейропатии является более важным эффектом, нежели облегчение субъективных проявлений [10].

В исследовании ORPIL (Oral Pilot – оральное пилотное исследование) с участием 24 больных диабетом II типа с клинической нейропатией проводилась оценка эффективности и безопасности краткосрочного (3 нед) лечения высокими дозами (1800 мг/день)  $\alpha$ -липоевой кислоты. И объективные признаки, и субъективные симптомы были достоверно ослаблены при сравнении с плацебо. Несмотря на это, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой и в группе больных, получавших активную терапию, и в группе плацебо-контроля.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) были изучены эффекты  $\alpha$ -липоевой кислоты у 73 больных с диабетом II типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией.  $\alpha$ -липоевая кислота назначалась ежедневно в дозе 800 мг в течение 4 мес. Учет кардиоваскулярной формы ДАН производился с помощью мониторинга изменений наиболее чувствительного параметра — вариабельности ЧСС. Лечение  $\alpha$ -липоевой кислотой привело к достоверному улучшению состояния больных. Спектральный анализ показал



увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными. Кроме того, впервые была отмечена положительная динамика интервала QT [10].

Выводы, сделанные в результате многоцентровых исследований эффективности  $\alpha$ -липоевой кислоты при лечении ДН, заключаются в следующем. Краткосрочная (3-недельная) внутривенная терапия  $\alpha$ -липоевой кислотой ослабляет субъективные симптомы так же хорошо, как и объективные проявления нейропатии.

Результаты исследования ORPIL позволяют предположить, что благоприятное воздействие парентерально вводимой дозы 600 мг/день  $\alpha$ -липоевой кислоты аналогично 3-недельному пероральному ее приему в высоких дозах (1800 мг/день). Длительное пероральное применение  $\alpha$ -липоевой кислоты приводит к значительному снижению симптомов нейропатии. Длительное пероральное применение  $\alpha$ -липоевой кислоты облегчает клинические проявления и ослабляет объективные нарушения, связанные с кардиоваскулярной нейропатией.  $\alpha$ -липоевая кислота является эффективным и безопасным средством при длительном применении [10].

Таким образом, альфа-липоевая кислота, являясь естественным антиоксидантом, оказывает влияние на клеточный метаболизм на различных уровнях. Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или малая выраженность побочных эффектов являются факторами, определяющими её выбор в лечении больных с хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом, при различных интоксикациях, поражениях периферической нервной системы.

### Литература

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М. : Медицина, 1990. – 528 с.
2. Козачок, Н.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 75-77.
3. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии / И.А. Строков, Е.Б. Манухина, Л.Ю. Бахтина [и др.] // Бюл. экп. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 437-440.
4. Шульпекова, Ю.О. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии / Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивапкин // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 15, 16.
5. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоты при диабетической невропатии / И.А. Строков, Н.А. Козлова, Ю.В. Мозолевский [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 1999. – Т. 99, № 6. – С. 18-22.
6. Abdel-Zaher, A.O. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A.O. Abdel-Zaher, R.H. Abdel-Hady, M.M. Mahmoud [et al.] // Toxicology. – 2008. – Jan 20. – № 243(3). – P. 261-270.
7. Gregus, Z. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals / Z. Gregus, A. Stein [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 1992. – № 114. – P. 88-96.
8. Han, D. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization / D. Han, G. Haddelman, L. Marcocci [at al.] // Biofactors. – 1997. – № 6. – P. 321-338.
9. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy / L. Androne, N.A. Gavan, I.A. Veresiu, R. Orasan // In vivo. – 2000. – Vol. 14. – P. 327-330.
10. Kempfer, P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempfer. – Budapest : Springer, 2002. – 208 p.
11. Kravchuk, J.A. Device laboratory and postmortem parallels in alcoholic hepatitis during combined therapy using thioctic (alpha-lipoic) acid / J.A. Kravchuk, S.N. Mekhtiev, J.P. Uspenskii [et al.] // Klin Med. – 2004. – № 82(6). – P. 55-57.
12. Loginov, A.S. Treatment of chronic liver disease with lipoic acid / A.S. Loginov, Z.S. Isakova, M.S. Bakumenko, I.I. Iutanova // Klin Med (Mosk). – 1967. – Aug. – № 45(8). – P. 58-61.
13. Lyn Patrick. Mercury toxicity and antioxidants: part I: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity / Alternative Medicine Review. – 2002. – Vol. 7. – № 6. – P. 456-471.
14. Melhem, A. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial / A. Melhem, M. Stern, O. Shibolet [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2005. – Sep. – № 39(8). – P. 737-742.
15. O'Kane, D.J. Pyruvic acid metabolism: a factor required for oxidation by streptococcus faecalis / D.J. O'Kane, I.C. Gunsalus // J. Bacteriol. – 1948. – № 56. – P. 499-506.
16. Ou, P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? / P. Ou, H. Tristschler [et al.] // Biochem Pharm. – 1995. – № 50. – P. 123-126.
17. Park, K.G. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways / K.G. Park, A.K. Min, E.H. Koh [et al.] // Hepatology. – 2008. – Nov. – № 48(5). – P. 1477-1486.
18. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant  $\alpha$ -lipoic acid / D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau, F.A. Gries and the ALADIN Study Group // Diabetol. – 1995. – Vol. 38. – P. 1425-1433.

19. Van Dan, P.S. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetic neuropathy / P.S. Van Dan, D. Bravenboer // Neuroscience Res. Communicat. — 1997. — Vol. 21, № 1. — P. 41-48.

## **ALPHA-LIPOIC (THIOCTIC) ACID PHARMACOLOGICAL EFFECTS**

**O.V. MOLCHANOVA  
V.I. KOCHKAROV  
M.V. POKROVSKIY  
T.G. POKROVSKAYA  
M.V. KOROKIN  
O.S. GUDYREV**

*Belgorod National Research  
University*

*e-mail: kochkarov@bsu.edu.ru*

Alpha-lipoic acid (ALA) is an essential cofactor for several mitochondrial enzyme complexes in energy production and the catabolism of alpha-keto acids and amino acids. ALA is involved in acyl-group transfer reactions, interacts with and recycles endogenous glutathione. ALA exhibits the ability to scavenge free radicals, regulate the detoxification of heavy metals. ALA prevents a cardiovascular disease, reduces an endothelial dysfunction. ALA treats chronic diseases associated with an oxidative stress, which is presented in the diabetic state too. ALA was shown to be beneficial in cases of the 1st and the 2nd types of diabetes, preventing and treating various pathologies associated with such disease as the polyneuropathy. ALA is approved as a drug for the treatment of alcoholic polyneuropathies and liver diseases. The efficiency of ALA in reducing drug hepatotoxicity was also demonstrated by different researches of experimental animals.

Keywords: alpha-lipoic acid, cofactor, antioxidant, oxidative stress, diabetes, free radicals, endothelial dysfunction, polyneuropathy, drug hepatotoxicity.