

В центре внимания — α -липоевая кислота

Историю изучения α -липоевой кислоты (α -ЛК) обычно принято начинать с 1951 года, когда она была впервые выделена в чистом виде. Однако еще в 1937 г. Snell и соавт. обнаружили, что для роста некоторых бактерий необходимо вещество, которое содержится в экстракте картофеля. Именно это вещество, так называемый картофельный фактор роста, и было идентифицировано Reed и соавт. в 1951 г. как α -ЛК. Авторам удалось показать, что эта молекула участвует в переносе ацильных групп в процессе промежуточного обмена, а также является коэнзимом в реакциях цикла Кребса. В 1980-е годы было установлено, что α -ЛК является мощным антиоксидантом — единственным из антиоксидантов, обладающим как водо-, так и жирорастворимыми свойствами. Выяснилось, что помимо картофеля и брокколи, где она обнаруживается в больших количествах, α -ЛК синтезируется в тканях животных и человека, особенно в печени и скелетных мышцах. Этот краткий обзор знакомит читателя с физиологической ролью и возможностями клинического применения этого уникального соединения.



М.В. Власенко

Коэнзим или антиоксидант?

Место синтеза α -ЛК в клетках животных и растений есть митохондрии. И не случайно. Все метаболические реакции, в которых она выступает в роли коэнзима, протекают в матрице митохондрий и напрямую связаны с процессами биологического окисления и образования энергии. Отличительной особенностью реакций, протекающих с участием α -ЛК, является то, что все они осуществляются сложными мультиферментными системами, которые принято объединять под названием «дегидрогеназные комплексы α -кетокислот». К ним относятся пируват-дегидрогеназный комплекс (ПДГ), α -кетоглутарат-дегидрогеназный комплекс (α -КГДГ) и дегидрогеназный комплекс α -кетокислот с разветвленной цепью.

Первый из них осуществляет окислительное декарбоксилирование пирувата. Он играет ключевую роль в метаболизме углеводов и энергетическом обмене, поскольку является связующим звеном между анаэробным и аэробным обменом углеводов и обеспечивает их поступление в цикл Кребса в виде ацетил-коэнзима А. Активность ПДГ регулируется количеством образованного продукта (по механизму обратной связи), а также непосредственно — в зависимости от концентрации нуклеотидов и путем обратимого фосфорилирования специфической киназой (ПДК), угнетающей активность этого фермента. Показано (Korotchikina et al., 2008), что назначение α -ЛК в виде пищевой добавки способствует повышению активности ПДГ в митохондриях гепатоцитов как непосредственно, так и путем подавления ПДК.

Не меньшее значение отводится второму представителю названной тройки — α -КГДГ, играющему, согласно классическим воззрениям, ключевую роль в непосредственной регуляции цикла Кребса. Если ПДГ в силу занимаемого места в углеводном обмене оказывает влияние (посредством ряда механизмов, задействующих генетический аппарат ядра) на транспортные системы, обеспечивающие поступление глюкозы извне через плазматическую мембрану, то α -КГДГ, как выяснилось в последние годы (McLain et al., 2011), выступает в роли «регулирующего» производительности не только для цикла Кребса, но и, далее, для процессов транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. В отличие от классических представлений, согласно

которым регуляция происходит главным образом по механизму обратной связи (в зависимости от соотношения количеств исходного продукта и субстрата в среде), в последние годы в ученом сообществе все больше укрепляется другое, более широкое, понимание обратной связи применительно к рассматриваемым процессам. Все большее количество исследователей перестают отводить главное место в тонкой регуляции этого дегидрогеназного комплекса смещению равновесия между субстратом и продуктами реакции, давно получившему право постоянной прописки на страницах учебников. Новейшие данные заставляют признать ведущую роль в изменении активности α -КГДГ (и последующих процессов) за преходящими колебаниями так называемого редокс-статуса (окислительно-восстановительного статуса) клетки, а сам ферментный комплекс считать наиболее чувствительным внутриклеточным редокс-сенсором (Nulton-Persson et al., 2001). Поскольку такая регуляция непосредственно «завязана» на α -ЛК, данный вопрос следует рассмотреть более подробно.

Свободные радикалы и окислительный стресс: новый взгляд на старую проблему

На протяжении последних десятилетий в науке господствовал взгляд, объяснявший, по крайней мере отчасти, снижение физиологических функций, которое происходит с возрастом и при ряде дегенеративных заболеваний, за счет свободнорадикального повреждения главных внутриклеточных структур. Это косвенно доказывалось корреляцией между возрастом или наличием патологического состояния и увеличением показателей окислительного стресса (ОС) в сочетании с накоплением поврежденных окислительными модификациями белков, ДНК и/или липидов. Считалось, что длительное свободнорадикальное воздействие истощает внутриклеточные системы антиоксидантной защиты (специфические ферменты и малые молекулы — скавенджеры), открывая путь к непосредственному повреждающему воздействию на биологические макромолекулы.

Однако с помощью этой традиционной схемы оказалось трудно объяснить недостаточную эффективность назначения большинства антиоксидантов в устранении функциональных изменений, связанных с возрастом

или заболеваниями, как в клинической практике, так и в эксперименте. Кроме того, оказалось, что свободные радикалы являются важными элементами ряда сигнальных путей (Yap et al., 2009) и при некоторых условиях (например, ишемическое preconditioning) могут оказывать благоприятный эффект. Более того, митохондрии, главный источник окислительных валентностей внутри клетки, способны обратимо изменять свои функции в ответ на изменения редокс-статуса (Cadenas et al., 2009). Все это указывает на то, что клетки обладают механизмами опознания и быстрого реагирования на изменения своего окислительно-восстановительного баланса.

Наиболее характерным примером такого механизма как раз и является α -КГДГ, в состав которой в качестве коэнзима входит α -ЛК. С учетом того, что, с одной стороны, комплекс регулирует образование восстановительных валентностей в цикле Кребса, а значит, и транспорт электронов в дыхательной цепи вместе с синтезом АТФ, а с другой стороны, сам является объектом окислительно-восстановительной регуляции, напрашивается вывод, что посредством его участия осуществляется регуляция продукции энергии со стороны редокс-статуса митохондрий и клетки.

Значение α -липоевой кислоты

α -КГДГ — крупный комплекс, состоящий из трех субъединиц: Е 1 (декарбоксилаза α -кетокислот), Е 2 (дигидролипоил-трансацилаза) и Е 3 (дигидролипоамид-дегидрогеназа). Как следует из названий, α -ЛК входит в состав последних двух субъединиц, причем в Е 2 в своей окисленной форме, а в Е 3 — в восстановленной, при этом связь с Е 2 — ковалентная. Именно α -ЛК является акцептором сукцинатного остатка, образуя в результате декарбоксилирования α -КГ, и «передает» его затем восстановленной форме коэнзима А. Полученные «взамен» от коэнзима А протоны α -ЛК передает на субъединицу Е 3 (также липоевой кислоте), откуда они переносятся на ФАД⁺ и НАД⁺ (Reed et al., 1974). Подобный механизм делает α -ЛК центральным, с точки зрения биоэнергетики, участником процесса декарбоксилирования α -КГ. Однако роль ее этим не ограничивается. Как центральное звено цепочки происходящих при этом окислительно-восстановительных процессов она оказывается и наиболее

чувствительной к изменению редокс-статуса митохондрий и клетки.

Представления о регулирующем влиянии колебаний редокс-статуса восходят к исследованиям (Nulton-Persson et al., 2001), в которых изолированные митохондрии подвергались воздействию H₂O₂. При этом, несмотря на наличие в среде инкубации всех необходимых для их работы составляющих, транспорт электронов и окислительное фосфорилирование оказывались подавленными. Принципиальным оказалось то, что, во-первых, после удаления H₂O₂ из среды функции митохондрий восстанавливались полностью, а во-вторых, что никакими концентрациями H₂O₂ не удавалось вызвать угнетение этих функций более чем на 50%.

Было выяснено, что этот эффект H₂O₂ развивается за счет обратимого угнетения α -КГДГ. Последнее же является результатом не прямого воздействия гидроксила на фермент, а происходит вследствие обратимого ковалентного связывания α -ЛК с глутатионом (глутатионилирование) (Nulton-Persson et al., 2003), в результате чего α -ЛК становится устойчивой к действию своих главных внутриклеточных «врагов» — продуктов перекисного окисления липидов, таких как N-этилмалеимид и 4-гидроксиноненаль (Applegate et al., 2008), появляющихся при окислительном стрессе. Таким образом, присоединенный глутатион играет роль «замка», навешенного на молекулу α -ЛК до тех пор, пока не восстановится исходный редокс-статус.

Биологический смысл редокс-регуляции α -КГДГ через α -ЛК видят в следующем (Fukushima et al., 1989). Протекание многих внутриклеточных процессов (выброс ионов кальция в цитозоль и т.п.) носит характер качественно-количественных осцилляций. При этом по достижении определенного количественного уровня внутри самого процесса срабатывают механизмы обратной регуляции, возвращающие его в исходное состояние. Представляется, что такой динамичный процесс, как окисление субстратов в цикле Кребса и движение электронов в транспортной цепи митохондрий, подчиняется аналогичной закономерности. Поскольку обязательным побочным продуктом биологического окисления являются свободные радикалы, а митохондрии — их главный продуцент в клетке в нормальных условиях, предположение о значении свободных

радикалов в качестве механизма обратной связи, позволяющего избежать избыточного окисления субстратов и в случае необходимости переключаться на процессы биосинтеза, находит все большую поддержку у исследователей. В пользу этого говорит и невозможность с помощью H_2O_2 добиться угнетения функции интактных митохондрий более чем на 50%.

Разумеется, на этом пути встают новые вопросы, обнаруживаются факты, ожидающие своего объяснения. Однако совершенно ясно, что прежняя концепция ОС все больше нуждается в пересмотре (McLain et al., 2011).

Помимо продукции НАДН⁺, а значит, и синтеза АТФ, α -КГДГ играет ключевую роль в использовании аминокислот для получения энергии, в продукции сукцинил-коэнзима для биосинтеза гема, а субстрат фермента, α -КГ, участвует в инактивации транскрипционного гипоксического фактора HIF-1 α . Кроме того, специфическое ингибирование α -КГ приводит к выходу цитохрома с из митохондрий и развитию апоптоза. Реализация всех этих функций становится невозможной без неизменного коэнзима — α -ЛК.

Не только радикалы

Интерес к молекуле α -ЛК огромен как со стороны биохимиков, так и клиницистов. Благодаря своим амфифильным свойствам она обладает поистине уникальным диапазоном регуляторных ролей. Огромное количество экспериментальных данных подтверждает ее способность непосредственно стимулировать поступление глюкозы в клетки путем воздействия на инсулиновые рецепторы и транспортеры глюкозы GLUT1 и GLUT4, что открывает широкие перспективы для ее применения при инсулинорезистентности и сахарном диабете. К настоящему времени известен длинный список молекул — участников внутриклеточной регуляции, с которыми в физиологических условиях взаимодействует α -ЛК. Среди них АМФ-киназа, протеинкиназа-В, гликоген-синтаза-киназа-3 β , митоген-активируемая протеинкиназа, транскрипционные факторы PGC-1 α , mTOR, NF- κ B, TNF- α , FOX. Кроме того, показана способность экзогенной α -ЛК восстанавливать систему антиоксидантной защиты вне и внутри клетки (глутатион, коэнзим Q), нейтрализовать один из эффекторов воспаления α -фетопроtein, тем самым подавляя воспалительную реакцию. Обнаружено снижение количества α -гранул в тромбоцитах и способности последних к агрегации под влиянием α -ЛК (Lai et al., 2010). Все это позволяет рассматривать α -ЛК как весьма перспективное дополнительное средство при многих заболеваниях.

Клиническое применение

Наибольшее количество данных к настоящему времени накоплено об эффективности α -ЛК при диабетической полинейропатии (ПНП). Клинические исследования в этом направлении проводились начиная с 1983 г. Наиболее масштабными проектами последних лет являются исследования SYDNEY (2003) и SYDNEY II (2006), а также NATHAN1 (2011).

В них подтверждена клиническая безопасность и хорошая переносимость α -ЛК и убедительно показана ее клиническая эффективность. Так, у пациентов с ПНП легкой и средней тяжести, длительное время получавших α -ЛК в дозировке 600 мг в день, зафиксировано не только выраженное клиническое улучшение (сглаживание симптоматики), но и замедление прогрессирования заболевания.

О том же говорят и результаты последних метаанализов (D. Ziegler et al., 2004; G.S. Mijnhout et al., 2012), которые на большом материале (1258 и 653 больных с ПНП) демонстрируют выраженное улучшение (снижение проявлений ПНП до 30% по шкале TSS) при различных режимах назначения α -ЛК.

Помимо этого показано, что α -ЛК в комбинации с другими антиоксидантами и витаминами способна вызывать улучшение при диабетической ретинопатии (по данным электроретинграфии; M. Nebbioso et al., 2012), диабетической нефропатии (некоторые показатели; J.W. Chang et al., 2007; M. Morcos et al., 2001), уменьшать проявления эндотелиальной дисфункции у больных диабетом 2 типа (в сочетании со снижением HbA1c, общего холестерина и триглицеридов крови; B.B. Heinisch et al., 2010), ускорять заживление ран у больных диабетом (S.A. Chen et al., 2012), снижать вариабельность ритма у больных с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией (D. Ziegler et al., 1997; R. Pop-Busui et al., 2013).

Заключение

В клинической медицине широко применяется α -ЛК. В Украине α -ЛК представлена, в частности, препаратом Тиогама немецкой компании WOERWAG PHARMA. Основным показанием для ее назначения является диабетическая полинейропатия. В последние годы все больше исследований подтверждают ее эффективность при других осложнениях сахарного диабета, а также при неалкогольной жировой болезни печени, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона), патологиях, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

3y

ЗДОРОВ'Я КОЖНОЇ КЛІТИНИ

Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ★ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ★ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ★ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01 від 02.09.2013. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоева кислота; 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоева кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тиогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тиогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тиогами® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тиогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкоджати всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01 від 29.07.2014. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоева кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоева кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тиогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом сонячного часу 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпоева кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тиогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* Internal information.

1. Шавловська О.А. Тіоктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua