

ВОЗМОЖНОСТИ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ В СНИЖЕНИИ МАССЫ ТЕЛА И КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ожирение является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. Его частота настолько велика, что в последние годы ожирение признано неинфекционной эпидемией. По сведениям ВОЗ, около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение, и эти цифры неуклонно растут. Прогнозируется, что к 2025 году ожирением будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин [1].

Известно, что ожирение — ведущий фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и большая часть вновь выявленных случаев этой патологии диагностируется у лиц с ожирением. В свою очередь, высокая распространенность СД 2 тоже ассоциируется с ожирением: 90 % таких пациентов имеют избыточную массу тела или ожирение. Связь между этими заболеваниями подтверждена многочисленными проспективными исследованиями. Так, в Nurses' Health Study было показано, что **увеличение массы тела на 8–10,9 кг повышает риск развития СД 2 в 2,7 раза**. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что при увеличении массы тела возрастает заболеваемость и СД, и артериальной гипертензией (АГ) [1]. Кроме того, ожирению принадлежит важнейшая роль в патогенезе инсулинорезистентности.

Абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе и/или СД 2, дислипидемию, АГ объединяют в понятие «метаболический синдром» (МС). При этом следует отметить, что к лечению МС не существует унифицированного подхода, и арсенал медикаментозных препаратов, используемых в его терапии, не так уж велик. В то же время детальное изучение и понимание механизмов регуляции энергообмена на молекулярном уровне позволяют находить новые эффективные подходы к лечению.

Тонкие механизмы регуляции

Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа

К числу ключевых ферментов, обеспечивающих нормальный метаболизм в тканях, относится аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК) [3]. Изначально она была идентифицирована лишь как фермент, участвующий в синтезе холесте-

рина и свободных жирных кислот. Исследования последних лет определили гораздо более широкий спектр действия АМПК, основными функциями которой оказались оценка и поддержание достаточных резервов энергии в клетке.

Активность фермента напрямую зависит от соотношения АМФ/АТФ. Оно может увеличиваться при таких состояниях, как физическая нагрузка, голод, гипоксия, ишемия, окислительный стресс и тепловой шок. Активированная АМПК способствует подавлению катаболических процессов, связанных с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. В конечном итоге запасы энергии в клетке восстанавливаются. Таким образом, АМПК является своеобразным топливным сенсором («измерителем горючего») в клетках организма [5, 6].

Возрастание активности АМПК в мышцах поддерживает нормальный биогенез в митохондриях в условиях депривации энергии, ускоряет окисление жирных кислот, а также, путем усиления транслокации ГЛЮТ-4, повышает утилизацию глюкозы. В печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы. В β -клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина и препятствует избыточному накоплению липидов. Установлено, что АМПК является ключевым регулятором метаболизма гликогена в сердечной мышце. Таким образом, активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению инсулинорезистентности [4, 7].

Помимо периферических тканей, АМПК осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела в целом на уровне центральной нервной системы. Главенствующая роль в интеграции сигналов голода и насыщения, поступающих из жировой ткани и желудочно-кишечного тракта, принадлежит гипоталамусу. В его дугообразных ядрах содержится 2 пула нейронов. Один пул продуцирует нейропептид Y и агутиподобный белок, другой пул клеток — проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с пери-

ферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка. Нейропептид Y и агутиподобный белок стимулируют прием пищи, т.е. в конечном итоге оказывают анаболическое воздействие, в то время как проопиомеланокортин и КАРТ подавляют процессы потребления пищи, т.е. обладают катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии [8]. АМПК стимулирует анаболические и подавляет катаболические нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, что в конечном итоге приводит к гиперфагии и ожирению. Анорексигенные гормоны лептин и инсулин реализуют свои эффекты на уровне гипоталамуса путем подавления активности АМПК [9].

Данные экспериментальных исследований последних лет подтверждают, что активность АМПК на уровне ЦНС подавляется применением альфа-липовой кислоты, в то же время альфа-липовая кислота способствует повышению активности АМПК в периферических тканях.

Так, например, у тучных мышей линии OLEFT, характеризующихся предрасположенностью к СД, отмечается резкое снижение содержания АМПК в мышечной ткани. **Введение альфа-липовой кислоты этим животным повышает содержание АМПК в мышцах, что сопровождается увеличением инсулинстимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска диабета благодаря подавлению накопления триглицеридов в тощих тканях** (мышцы, поджелудочная железа и др.) [2]. В то же время альфа-липовая кислота отчетливо тормозит активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела [10].

Так, в исследовании S. Timmers et al. (2010), проведенном на животных, было показано, что назначение 0,25% и 0,5% альфа-липовой кислоты крысам, получающим пищу с высоким содержанием жира, обеспечивает уменьшение их веса на 10 и 21 % соответственно. В контрольной группе подобного эффекта не наблюдалось. Такое действие альфа-липовой кислоты было особенно выраженным в течение первых двух недель лечения [11].

Термогенез

Масса тела зависит не только от количества потребляемой энергии, но и от уровня энергозатрат, в том числе от состояния термогенеза. Бурая жировая ткань является одним из основных источников термогенеза. В митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами. Таким образом, при окислении выделяется много тепла и лишь незначительная часть энергии запасается в виде АТФ. Разобщение окислительного фосфорилирования обеспечивается особыми

белками-термогенами (uncoupling proteins, UCPs), сосредоточенными на внутренней мембране митохондрий адипоцитов. Белок UCP-1 локализуется исключительно в бурой жировой ткани, UCP-2 — в бурой и белой жировой ткани, а также в ряде других тканей человека, UCP-3 — в скелетных мышцах. У больных ожирением посталиментарный термогенез существенно снижен [12].

В ряде экспериментальных работ было показано, что альфа-липовая кислота может уменьшать массу тела путем активации термогенеза. В частности, как было подтверждено с помощью непрямой калориметрии, при назначении альфа-липовой кислоты у мышей регистрируется более высокий уровень энергозатрат; при этом содержание UCP-1 в бурых адипоцитах достоверно повышается по сравнению с контрольной группой [12].

Инсулинорезистентность

Одним из пусковых механизмов в инициации и развитии инсулинорезистентности при МС является окислительный стресс, развивающийся вследствие нарушения баланса между прооксидантами и системной антиоксидантной защитой, включающей ряд ферментов, белки и низкомолекулярные антиоксиданты. Ожирение, гипергликемия и дислипидемия способствуют снижению активности антиоксидантной системы с последующим чрезмерным образованием свободных радикалов (молекулярный кислород, перекись водорода и гидроксильный радикал). В липидном слое клеточных мембран свободные радикалы инициируют реакции цепного перекисного окисления липидов. Под действием свободных радикалов происходит активация специфических провоспалительных киназ, нарушающих фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1, что блокирует проведение сигналов инсулина [17].

Альфа-липовая кислота обладает двойным антиоксидантным действием: с одной стороны, она повышает внутриклеточный уровень антиоксидантов (глутатион, витамин E, C), а с другой — сама является ловушкой свободных радикалов, нейтрализуя их непосредственно. **Альфа-липовая кислота имеет важные преимущества по сравнению с другими антиоксидантными агентами, такими как витамины E и C, потому что ее амфифильные свойства обеспечивают антиоксидантное действие как в мембране, так и в цитоплазме.**

Нормальная чувствительность тканей к инсулину во многом также зависит от функциональной активности рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом α и γ (PPAR α/γ). Наибольшая экспрессия рецепторов PPAR отмечается в жировой ткани, в меньшей степени они присутствуют в кишечнике, макрофагах. Рецепторы PPAR α преимущественно сосредоточены в печени и мышцах. Естественными, природными лигандами для рецепторов PPAR α/γ являются жирные кислоты и их метаболиты.

Активация рецепторов PPAR α и PPAR γ под действием натуральных или синтетических лигандов сопро-

вождается снижением инсулинорезистентности благодаря участию целого ряда механизмов, важнейшими из которых являются [17]:

- повышение окисления свободных жирных кислот в печени, что приводит к снижению их содержания в кровяном русле, а также уменьшению содержания триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности;

- формирование адипоцитов малых размеров, способность которых накапливать свободные жирные кислоты превышает возможности крупных жировых клеток;

- снижение содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах;

- подавление эктопии жира в тощие, безжировые ткани и органы: мышцы, сердце, печень, поджелудочную железу и др.;

- повышение уровня адипонектина, обладающего антидиабетогенным и антиатерогенным эффектами;

- снижение содержания макрофагов в жировой ткани;

- снижение концентрации диабетогенных провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, резистина;

- активация транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4).

В работе Н. Pershadsingh и соавт. (2005) показано, что альфа-липовая кислота является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ и способна активировать гены-мишени данных рецепторов. Она индуцирует дифференциацию и созревание преадипоцитов, что является кардинальным свойством агонистов PPAR γ . Некоторые исследования показывают, что способность альфа-липовой кислоты предотвращать резистентность к инсулину может быть связана со стимуляцией аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы и адипонектина в белой жировой ткани, а также с ослаблением влияния моноцитарного гемотаксического протеина 1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли α .

Влияние альфа-липовой кислоты на показатели жирового и углеводного обмена

Общепризнанным является тот факт, что **альфа-липовая кислота нормализует жировой и углеводный виды обмена**. Такой эффект обусловлен:

- торможением синтеза холестерина под влиянием альфа-липовой кислоты;

- подавлением высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани и ускорением их окисления;

- усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой за счет активации глюкозных транспортеров и внутриклеточного транспорта глюкозы;

- повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину под влиянием альфа-липовой кислоты [18].

Доказательства данного эффекта были получены в большом количестве экспериментальных и клиниче-

ских исследований. В исследованиях R.L. Yang et al. (2008) крыс кормили пищей с высоким содержанием жиров и назначали 0,5% альфа-липовую кислоту. Было зафиксировано снижение общих липидов крови на 21,3 %, триглицеридов — на 31,9 %, общего холестерина — на 20,1 %, липопротеинов низкой плотности — на 41,1 % и свободных жирных кислот — на 33 % [11].

Помимо снижения липидов крови, альфа-липовая кислота сокращает их содержание в печени, что было показано в исследовании Butler et al. (2009). Назначение 0,5% альфа-липовой кислоты обеспечивало уменьшение в печени общих липидов на 26,8 %, триглицеридов — на 27 %. Подобные результаты были получены и в исследовании Seo et al. (2012), в котором сообщалось о снижении общего холестерина в печени на 41,1 % и общих липидов — на 21,1 % [11].

В исследовании Zhang et al. (2011) было определено, что у **испытуемых, страдающих ожирением и нарушением толерантности к глюкозе и получавших лечение 600 мг альфа-липовой кислоты в течение двух недель, отмечалось снижение уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности**. Кроме того, одновременно с уменьшением печеночного липогенеза была обнаружена способность альфа-липовой кислоты стимулировать β -окисление жирных кислот [11].

Таким образом, все проведенные исследования подтверждают мощное метаболическое действие альфа-липовой кислоты, ее гиполипидемический эффект и способствование снижению веса.

Эффективность альфа-липовой кислоты при ожирении изучалась в ряде клинических исследований. В проспективном исследовании А. Okanović et al. (2013), проведенном в шести медицинских центрах Боснии и Герцеговины, определялось влияние альфа-липовой кислоты на снижение массы тела и контроль уровня общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови у пациентов с ожирением и СД 2. Оно включало две группы: исследуемую (30 пациентов; 15 женщин и 15 мужчин) и контрольную (30 пациентов; 12 женщин и 18 мужчин). Все пациенты получали метформин (850–1700 мг/сутки). Пациенты из исследуемой группы получали альфа-липовую кислоту в дозировке 600 мг/сутки в течение 20 недель [13].

После лечения было проведено сравнение индекса массы тела (ИМТ), а также исследовались уровни общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови до и после лечения.

Результаты исследования показали, что в обеих исследуемых группах отмечалось снижение ИМТ, однако более значимое изменение зарегистрировано в группе, получавшей альфа-липовую кислоту. ИМТ до лечения в основной группе составил $30,57 \pm 0,46$ кг/м², после лечения — $29,1 \pm 0,25$ кг/м². В контрольной группе этот показатель изменился незначительно: с $32,00 \pm 0,80$ до $31,17 \pm 0,74$ кг/м². Уровень триглицеридов изначально в исследуемой группе составлял $3,94 \pm 0,32$ ммоль/л, после проведенного лечения — $2,42 \pm 0,25$ ммоль/л,

что превосходило результаты контрольной группы — $3,76 \pm 0,32$ и $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л соответственно. Уровень глюкозы крови до и после лечения был аналогичным в обеих группах ($p > 0,05$).

Таким образом, пероральный прием альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг/сутки позволяет достичь значимого снижения массы тела и уровня триглицеридов в крови у пациентов с ожирением и СД 2.

Одним из исследований, изучавших способность альфа-липоевой кислоты предотвращать гипертриглицеридемию, сопутствующую ожирению, стало исследование, проведенное в Институте Лайнуса Полинга (2010). Выяснилось, что при специальной диете с высоким содержанием жиров и простых углеводов альфа-липоевая кислота препятствует увеличению уровня триглицеридов (возрастание на 100 % на фоне приема альфа-липоевой кислоты, на 400 % без нее) [14].

Украинский опыт

В исследовании проф. Е.В. Большовой и соавт. (2010) изучалось применение альфа-липоевой кислоты для коррекции дислипотеинемии у детей и подростков с МС. В нем приняли участие 36 пациентов, которые прошли обследование и лечение в отделении детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Средний возраст пациентов составил $14,8 \pm 0,5$ года [16].

16 пациентам была назначена стандартная терапия и гипокалорийная диета (1-я группа), 20 — стандартная терапия, гипокалорийная диета и Эспа-липон в дозе 600 мг 1 раз в день в течение двух месяцев.

До начала лечения 36 детей (100 %) предъявляли жалобы на повышение массы тела, 25 (69,4 %) — на головную боль, повышение артериального давления, боль в области сердца, одышку при физической нагрузке, однако не связывали данные симптомы с избыточной массой тела. Ожирение I степени установлено у 3 (8,3 %) детей, II — у 11 (30,6 %), III — у 17 (47,2 %) и IV — у 5 (13,9 %). Значение ИМТ в среднем составило $33,81 \pm 2,97$ кг/м²; АГ выявлена у 17 (47,2 %) детей. По результатам глюкозотолерантного теста у 13 (36,1 %) детей выявлена плоская гликемическая кривая. Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак выявило колебания уровня от 9,4 до 69,8 uU/ml.

Сочетание пяти составляющих МС выявлено у 3 (8,3 %) обследованных, четырех — у 9 (25 %), трех — у 24 (66,7 %) пациентов.

По результатам обследования через 3 месяца в группе пациентов, получающих Эспа-липон, было определено снижение массы тела в среднем на 7,7 %, ИМТ — на 16,1 %, окружности талии (ОТ) — на 9,3 %, соотношения ОТ/ОБ (окружность бедер) — на 10,6 %.

Наблюдалось значительное улучшение показателей углеводного и липидного обмена: уровень общего холестерина снизился на 16,5 %, холестерина липопротеинов низкой плотности — на 29,1 %, холестерина липопротеинов очень низкой плотности — на 46,1 %, коэффициент атерогенности — на 30,6 %. Содержа-

ние триглицеридов нормализовалось и составило $1,82 \pm 0,27$ ммоль/л. Уровень гликемии натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки снизился и составил $4,23 \pm 0,41$ и $6,57 \pm 1,28$ ммоль/л соответственно.

У детей с АГ наблюдалось снижение систолического артериального давления до $116,11 \pm 7,20$ мм рт.ст. и нормализация диастолического артериального давления в среднем до $79,2 \pm 5,1$ мм рт.ст. без назначения гипотензивных препаратов, что обусловлено влиянием Эспа-липона на инсулинорезистентность — один из механизмов АГ при ожирении.

В группе детей, получающих только стандартную терапию, также отмечалось снижение показателей: массы тела — на 6,2 %, ИМТ — на 8,6 %, ОТ — на 8,4 %, но оно было менее значимым в сравнении с группой пациентов, получающих Эспа-липон. Уровень гликемии натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки на фоне традиционной терапии составил $5,15 \pm 0,23$ и $5,24 \pm 1,01$ ммоль/л соответственно.

Показатель ОТ/ОБ у детей, получавших Эспа-липон, был достоверно более низким ($0,82 \pm 0,02$) в сравнении с таковым у детей контрольной группы ($0,91 \pm 0,01$; $p < 0,5$). Уровень ИРИ через 3 месяца лечения достоверно снизился до $9,34 \pm 2,56$ uU/ml ($p < 0,05$). Это свидетельствует о снижении инсулинорезистентности благодаря нормализации чувствительности периферических рецепторов к инсулину у больных, получавших Эспа-липон.

Проведенное исследование подтвердило влияние Эспа-липона на все факторы, которые определяют суммарный риск возникновения СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС. Как свидетельствуют литературные и клинические данные, применение только традиционной терапии у пациентов с МС и дислипидемией недостаточно для снижения системной гиперинсулинемии, нормализации либо улучшения показателей углеводного и липидного обмена. В связи с этим целесообразно применение препарата Эспа-липон, действие которого направлено не только на МС, но и на такие явления, как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гиперлипотеинемия.

Таким образом, неуклонный рост количества пациентов с ожирением и МС потребовал поиска новых эффективных подходов к ведению таких больных. Безусловно, основой лечения МС является изменение рациона питания и образа жизни в целом. Однако подобные рекомендации зачастую оказываются недостаточно эффективными. Новые сведения, полученные в последние годы при изучении патогенеза МС и эффектов альфа-липоевой кислоты (Эспа-липона), значительно расширяют терапевтический арсенал практического врача. Ведь одним из множества эффектов альфа-липоевой кислоты является подавление аппетита и уменьшение висцерального ожирения. Механизм действия препарата Эспа-липон (альфа-липоевой кислоты) многогранен и включает активацию рецепторов PPAR α/γ , что ведет к снижению липотоксичности тканей и улучшению липидного профиля; улучшение углеводного обмена за счет модуляции активности

АМПК — фермента, являющегося важнейшим энергетическим сенсором клеток организма; снижение инсулинорезистентности за счет мощного антиоксидантного действия. Применение альфа-липоевой кислоты препятствует замыканию порочного круга метаболического синдрома как на центральном (в гипоталамусе), так и на периферическом (жировая ткань, мышцы, печень, почки и т.д.) уровне. Кроме того, являясь ловушкой свободных радикалов, альфа-липоевая кислота защищает все органы и ткани от окислительного стресса. Однако схемы применения альфа-липоевой кислоты в случае метаболического синдрома зависят во многом от практического опыта каждого врача. В Украине проведены несколько исследований альфа-липоевой кислоты (Эспа-липон) у пациентов с МС, в которых длительный прием Эспа-липона (600 мг/сут в течение 2 мес.) привел к клинически значимому улучшению обмена веществ, уменьшению резистентности к инсулину и снижению массы тела. Таким образом, применение Эспа-липона позволяет улучшить состояние пациентов и снизить риск развития осложнений в будущем.

Список литературы

1. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С.А. Бутрова // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2013. — № 2. — С. 19-24.
2. Pershadsingh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome // *Expert Opin. Investig. Drugs*. — 2007. — 16 (3). — 291-302.
3. Kahn B.B., Alquier R.T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metab*. — 2005. — 1. — 15-25.
4. Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation // *Clin. Invest*. — 2006. — 116. — 1776-83.
5. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic. Res*. — 1999. — 31. — 171-9.
6. Andersson U., Filipson K., Abbott C.R. et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake // *Biol. Chm*. — 2004. — 279 (13). — 12005-8.
7. Casanueva F.F. Neuroendocrinology of leptin and ghrelin // *Abstracts of 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Napoli, 2004*. — P. 78.
8. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature*. — 2004. — 428. — 569-74.
9. Kim M.S., Park J.Y., Namkkong C. et al. Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase // *Nat. Med*. — 2004. — 10. — 727-33.
10. Bradley C., Todd C. Anti-Obesity and Lipid Lowering Properties of AlphaLipoic Acid // *Journal of Human Nutrition & Food Science*. — August 2013. — 1. — 1008.
11. Song K.H., Youn J.Y., Nam Koong C. et al. Anti-obesity effects of Alpha-Lipoic acid in OLEFT rats // *Korean Diabetes Assoc*. — 2002. — 26 (6). — 464-73.
12. Okanović A., Prnjavorac B., Jusufović E., Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus // *www.mif.ua.com*. 2010. — № 20 (326).
13. Леженко Г.О., Чакмазова О.М., Махаєва В.Л. та ін. Терапевтичні підходи до корекції метаболічних порушень у дітей, хворих на цукровий діабет // *Запорозький медичинський журнал*. — 2006. — № 5 (32).
14. Большова Е.В., Малиновская Т.Н., Музь В.А. Использование тиоктовой кислоты для коррекции дислипидопрометидемии у детей и подростков, больных метаболическим синдромом // *Ліки України*. — 2010. — № 10 (146).
15. Hansel J.F., Giral P., Nobecourt E. et al. Metabolic syndrome is associate with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles impaired antioxidative activity // *J. Clin. Endocrinology Metab*. — 2004. — 89. — 4963-71.
16. Biltska A., Wlodec L. Lipoic acid — the drug of the future? // *Pharmacol. Rep*. — 2005. — 57. — 570-7.

Підготувала **Татьяна Чистик**
Получено 16.09.15 ■