

ОГЛЯДИ

Протективное влияние альфа-липоевой кислоты на сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные оксидативным стрессом



Л. В. Журавлёва, Н. А. Лопина

Харьковский национальный медицинский
университет

Статья посвящена рассмотрению протективных свойств альфа-липоевой кислоты у пациентов кардиологического профиля, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, которые составляют группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Достаточно подробно рассмотрены современные патогенетические механизмы повреждения сосудистой стенки при дисфункции эндотелия, оксидативном стрессе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе и с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание уделено роли патогенетически обоснованной терапии с использованием альфа-липоевой кислоты, обладающей широким спектром плеiotропных эффектов, влияющей на показатели оксидативного 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, ее роль в системе антиоксидативной защиты, а также ее 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, оксидативный стресс.

Основная причина смертности по всему миру, в том числе у 80 % людей старше 65 лет, — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), к немаловажным патогенетическим факторам развития которых относят оксидативный стресс и воспаление [56, 71]. Также неуклонно растет заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2 типа. По оценкам ВОЗ, к 2025 г. от этой патологии будет страдать 300 миллионов человек по всему миру. Заболевания, связанные с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями СД, могут привести к снижению качества и ожидаемой продолжительности жизни [66]. Адекватный контроль гликемии, как свиде-

тельствуют результаты исследования UKPDS, позволяет замедлить развитие этих осложнений [66]. Однако в обычной клинической практике этого не всегда удается достигнуть [5, 66]. Сердечно-сосудистая смертность в когорте больных СД 2 типа в 3 раза, риск развития инфаркта миокарда — в 6—10 раз, а мозговых инсультов — в 4—7 раз выше по сравнению с лицами без сопутствующего СД [5, 66]. Даже при условии назначения адекватной дозы статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим СД 2 типа остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск (ССР) остается высоким, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска рациональных методов фармакотерапии для его снижения, влияющих на патогенетические механизмы развития сосудистых осложнений у данной группы лиц [5, 56, 66].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) сопровождается увеличением или снижением продукции в эндотелии различных биологически активных веществ,

Стаття надійшла до редакції 30 січня 2018 р.

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

© Л. В. Журавльова, Н. А. Лопина, 2018

что способствует угнетению вазодилатации, активации воспаления и тромбообразования [5, 9, 67].

Неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющими свойствами, в то время как активированные — прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами [5, 67]. Их активация. Продукция воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки при их активации приводит к изменению концентрации и активности белков, обеспечивающих процесс регуляции тонуса сосудов, например, ингибитора активатора PAI-1, уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина [5]. Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам — гипергликемии, воздействию конечных продуктов гликозилирования (AGE), свободных радикалов, воспалительных цитокинов, холестерина.

Для пациентов с СД 2 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, стимулируя адгезию моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов, секретирующих биологически активные вещества (хемотоксины, митогены, факторы роста) [5, 9, 67]. ЭД, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза вазодилататоров и антикоагулянтов (NO, простаглицлина, брадикинина и др.) и активации образования вазоконстрикторов (компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелинов, тромбосана и др.) [5]. ЭД играет существенную роль и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки и повреждению ее поверхности.

Ведущим звеном в патогенезе ЭД считают нарушение синтеза и выделения NO, опосредующего эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров, который тормозит образование эндотелийзависимых вазоконстрикторов, блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина, ингибирует агрегацию тромбоцитов путем удаления избытка Ca^{++} из них, а также уменьшает тромбогенный эффект тромбоцитов путем предотвращения действия вазоконстрик-

торов (тромбосана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами [10, 32]. NO постоянно образуется из L-аргинина при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). При взаимодействии с кислородом он окисляется с образованием пероксинитрита (ONOO) — токсичного вещества, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, уменьшая его содержание в эндотелии [47, 70].

Оксидативный стресс играет ключевую роль в развитии многих патологических состояний, в том числе атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и сердечной недостаточности [42, 43, 45, 61]. В последнее время все больший интерес ученых по всему миру привлекает альфа-липоевая кислота (АЛК) как эндогенный тиоловый антиоксидант с широким спектром плейотропных эффектов [15, 16, 57, 59, 60, 74]. Если ранее АЛК использовали чаще в эндокринологии для лечения диабетической нейропатии, то в настоящее время с каждым годом накапливается все больше данных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих целесообразность применения АЛК в кардиологии [36]. Большой интерес представляет изучение влияния АЛК на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, ЭД и атеросклероз, то есть на основные компоненты, формирующие ССР [62, 69, 79].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы антиоксидантной защиты наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хелатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов и выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидативное действие [82]. 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 E, C, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-B — NF- κ B [7, 27, 29, 34, 80].

Антиокислительные свойства АЛК впервые обнаружены в 1950-х годах, а затем подтверждены последующими исследованиями [69, 82]. В настоящее время АЛК считается одним из самых мощных

клеточных регуляторов окисления, который в том числе обладает экспериментально доказанным свойством замедлять процесс старения у животных [15, 60, 64, 74, 82]. Преимуществом АЛК перед другими антиоксидантами являются ее как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме в клеточных мембранах и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате» или «универсальным антиоксидантом» [82]. Антиоксидативные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ) [17, 57, 59].

Развитие микрососудистых и макрососудистых осложнений СД в значительной степени обусловлено качеством гликемического контроля [66]. Однако такие факторы, как оксидативный стресс, ИР, воспаление, дислипидемия, артериальная гипертензия и ожирение, также повышают ССР у пациентов с СД [3, 8, 12, 15, 20, 26, 30, 41, 55, 58, 73, 74].

Важным фактором в патогенезе СД является формирование конечных продуктов гликирования, которые могут повреждать клетки-мишени, расположенные в сетчатке, эндотелии и почечных клубочках [19, 63]. Принимая во внимание плейотропные эффекты АЛК, ее применение у пациентов с СД 2 типа патогенетически оправдано и доказано в клинических исследованиях [1–3, 16, 25, 48, 50, 53, 54]. По данным одного из них, у пациентов с СД, получавших от 300 до 1200 мг/сут АЛК в течение шести месяцев, отмечали дозозависимое снижение гликозилированного гемоглобина и глюкозы в крови натощак [54]. Еще одно рандомизированное двойное слепое исследование с участием 102 пациентов, получавших 600 мг АЛК в сочетании с 800 мг α -токоферола либо без него ежедневно в течение четырех месяцев, показало сопоставимую позитивную динамику некоторых липидных фракций и глюкозы в обеих группах [55]. Y. Zhang и соавт. продемонстрировали статистически значимое повышение индекса инсулиночувствительности периферических тканей у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением, а Р. Капенова и соавт. — у больных СД 2 типа после лечения АЛК [25, 81]. В другом исследовании десятидневное перфузионное введение 500 мг АЛК привело к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы на 30% и увеличению индекса инсулиночувствительности у больных СД 2 типа [50].

В последнее время доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках, — аденозинмонофосфатактивированную протеинкиназу (АМПК), которая выступает в роли датчика энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические про-

цессы, связанные с расходом аденозинтрифосфата, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию аденозинтрифосфата [24, 31, 38]. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению ИР, в печени — подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы, в клетках поджелудочной железы — снижению глюкозозависимой секреции инсулина [24, 28, 38, 46].

Согласно накопленным экспериментальным данным, установлено взаимодействие АЛК и АМПК. В частности, в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне центральной нервной системы — снижает активность данного фермента [30, 38], а также 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 [17, 57]. Наибольшее количество рецепторов PPAR γ сосредоточено в жировой ткани, а PPAR α — в печени и мышцах. АЛК активирует данные рецепторы, что снижает ИР благодаря повышению окисления свободных жирных кислот (СЖК) в печени с дальнейшим снижением их концентрации в крови и уменьшением содержания триглицеридов и ЛПОНП, а также подавлением накопления жира в мышцах, сердце, печени, поджелудочной железе, повышением концентрации адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами, активацией транспортеров глюкозы [26, 50, 73].

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 эндотелийзависимая сосудистая реакция на ацетилхолин. Повышенная концентрация АДМА является предиктором сердечно-сосудистых событий в различных популяциях, в том числе и у пациентов с СД 2 типа, а кроме того, маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [10, 32, 33, 47]. На животных моделях доказано, что АЛК улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию путем повышения активности eNO-синтазы и улучшения биодоступности NO [70, 76].

В относительно недавно проведенных исследованиях показано положительное влияние АЛК на функцию эндотелия у больных с СД 2 типа в том числе и у лиц с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [10, 23, 47, 75].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ISLAND (Irbe-

sartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) комбинированная терапия, включавшая 300 мг АЛК и 150 мг блокатора рецепторов АТ II ирбесартана в сутки в течение месяца, способствовала улучшению эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом [7, 65].

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) — рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. Тромбомодулин, связывая тромбин, изменяет его свойства. В результате 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 [5, 67]. По данным М. Morgos и соавт., у пациентов с СД назначение 600 мг АЛК в сутки в течение 18 мес позволяет существенно снизить уровень тромбомодулина [48].

В развитии ЭД важную роль играет активация NF-κB, который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к оксидативному стрессу и действию модифицированных ЛПНП [7]. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые в активированном состоянии способны связываться с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, вазопрессора эндотелина-1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса, и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [27, 29, 34].

По данным Z. Ying и соавт., АЛК блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, независимо от антиоксидативной функции; назначение 600 мг препарата приводит к снижению повышенного уровня NF-κB в моноцитах крови у больных СД [80].

В последнее время накоплены данные про целесообразность использования АЛК у пациентов с ИБС без сопутствующего СД [17, 57, 59, 62, 69]. Многие исследования подтвердили, что АЛК может улучшить сосудистую функцию, замедлить образование атеросклеротической бляшки и ингибировать ПОЛ в митохондриях [40, 44, 51, 68, 77, 78, 82]. Важнейшим регулятором сосудистого гомеостаза является ренин-ангиотензин-альдостероновая система. АТ II способствует образованию супероксиданионов в сосудистых клетках и миоцитах, активирует внутриклеточные сигнальные пути и усиливает многие факторы воспаления, включая хемокины, цитокины и факторы роста, которые вовлечены в образование атеросклеротических бляшек [9]. АЛК реагирует с активными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS), с супер-

оксиданионами и может предотвратить АТII-опосредованную активацию макрофагов, моноцитов. Также показано, что АЛК может блокировать АТ1-рецепторы, что может улучшить функцию эндотелия, что также способствует уменьшению площади атеросклеротической бляшки [77, 78]. АЛК уменьшает NF-κB-опосредованные воспалительные реакции путем регулирования экспрессии провоспалительных генов и молекул адгезии [7, 80]. АЛК также уменьшает выработку молекул хемотаксиса и адгезии. Многие исследования продемонстрировали, что добавление к терапии АЛК способствует снижению уровня холестерина [49, 50]. АЛК также может препятствовать окислению ЛПНП [20, 49]. 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 уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [73]. В моделях на животных двенадцатинедельное введение АЛК уменьшало оксидативный стресс и улучшало сосудистую реактивность у животных, получавших диету с высоким содержанием холестерина [62]. АЛК также может инициировать синтез рецепторов ЛПНП в печени, что приводит к увеличению рециркуляции холестерина в печень и повышенному синтезу апопротеина А (фрагмент частиц холестерина ЛПВП) для обратного транспорта холестерина [73].

В исследовании J. Хи и соавт. продемонстрировано снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка, повышение уровня ЛПВП при использовании АЛК в качестве комбинированной терапии у крыс, получавших гиперхолестериновую диету [77].

S. V. Harding и соавт. наблюдали снижение уровня триглицеридов и сдвиг в сторону более крупных, менее атерогенных частиц ЛПНП у больных без СД с синдромом поликистозных яичников [20]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании V. Gianturco и соавт. также сообщили о статистически значимом повышении уровня ЛПВП и незначительном снижении ЛПНП у больных СД 2 типа, получавших АЛК в дозировке 400 мг в сутки, по сравнению с группой контроля [15].

S. Wollin и соавт. сообщили о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [73]. В исследовании H. Kim и соавт. назначение 1200 мг АЛК в сутки в течение 12 недель пациентам с ожирением позволило снизить уровень общего холестерина на 8% [26, 27]. В то же время E. Koh и соавт. не отметили статистически значимого влияния на дислипидемию у 360 больных СД 2 типа с ожирением, получавших 1800 мг АЛК в сутки, при статистически значимом снижении массы тела [30].

По данным Y. Zhang и соавт., инъекционное введение 600 мг АЛК в течение двух недель пациентам с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе позволило, наряду с уменьшением ИР, добиться увеличения индекса инсулиночувствительности на 41 %, уменьшения уровня малонового диальдегида, провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-6, СЖК, общего холестерина, ЛПНП, мелких плотных ЛПНП, модифицированных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов [81].

Особый интерес представляет исследование S. Lim и соавт., в котором на экспериментальной модели показано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приеме АЛК, а также снижение частоты рестенозов при покрытии стентов АЛК за счет подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов [40].

Повышение АД увеличивает производство различных воспалительных биомаркеров (хемокинов, молекул адгезии, цитокинов), что приводит к снижению биодоступности NO, из-за низкой биодegradации в сосудах и чрезмерного производства эндотелина I, который, в свою очередь, ухудшает эндотелийзависимую вазодилатацию [20, 67]. Накопление высокорективного соединения ONOO способствует развитию каскада изменений, которые, в свою очередь, приводят к увеличению напряжения внутри кровеносных сосудов. АЛК может способствовать нормализации АД путем снижения уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, тем самым предотвращая патологические изменения в клетках сосудов [57], в основном благодаря способности АЛК ингибировать экспрессию сосудами эндотелина I, главного вазоконстриктора, и увеличивать синтез NO, основного сосудорасширяющего вещества [62]. Кроме того, АЛК улучшает фосфорилирование eNOS, что способствует улучшению эндотелиальной функции [10, 30, 31]. Однако в клинических исследованиях по применению АЛК в качестве гипотензивного препарата получены противоречивые результаты, демонстрирующие как улучшение, так и отсутствие лечебного эффекта [57, 59]. Так, дополнительное назначение АЛК к терапии ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом в течение 4 недель не отразилось на уровне АД, хотя отчетливо продемонстрировало улучшение потоковой индуцированной вазодилатации и снижение ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови [65]. Однако следует подчеркнуть, что исследователи не ставили своей целью потенцировать антигипертензивный эффект ирбесартана, а доза АЛК была значительно ниже используемой обычно.

Митохондриальную дисфункцию считают центральным патофизиологическим механизмом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [68]. При усилении процессов оксидативного стресса

снижается потребность митохондрий в энергии и, как следствие, снижается сократительная функция кардиомиоцитов [18, 44, 51]. Поэтому одной из стратегий лечения ХСН может быть стимуляция систолической функции путем коррекции митохондриальной дисфункции, поскольку функции кардиомиоцитов нарушены обратимо [4, 6]. Кардиомиоциты реагируют на усиление оксидативного стресса путем увеличения активности системы антиоксидантной защиты: увеличение тиоредоксина наблюдали вместе с более высокой экспрессией мРНК нескольких антиоксидативных ферментов [44]. Эффективность энергообеспечения миокарда может быть существенно улучшена путем увеличения окисления глюкозы и снижения метаболизма СЖК [51]. Экспериментальные исследования подтвердили, что АЛК может предотвратить прогрессирующее ремоделирование и даже улучшить сердечную функцию, поскольку обладает способностью влиять на антиоксидативный статус митохондрий, нейтрализовать ROS и эффективно ослаблять повреждение митохондрий оксидативным стрессом [22, 51, 61]. Наряду с другими антиоксидантами АЛК в настоящее время рассматривают с точки зрения возможности предотвращения оксидативного стресса путем направленного действия в клеточных митохондриях [42–45]. Установлена также способность АЛК эффективно ослаблять кардиальный апоптоз [8], а также, посредством индуцирования эндогенных антиоксидантов и ферментов в культивируемых сердечных клетках, заметно повышать устойчивость к ROS-повреждению кардиомиоцитов [22, 44, 51, 72]. Все приведенные выше данные доказывают целесообразность исследования возможности использования АЛК для кардиопротекции при ХСН.

В последнее время также опубликованы некоторые исследования, подтверждающие положительное влияние применения АЛК в различных группах больных кардиологического профиля. S. K. Hegazy в своем исследовании продемонстрировал способность АЛК улучшать субклиническую левожелудочковую недостаточность у асимптомных пациентов с СД 1 типа [22]. S. J. Lee и соавт. в рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании показали положительное влияние АЛК на вариабельность сердечного ритма у 75 пациентов с СД 2 типа и кардиальной автономной нейропатией [35]. В экспериментальных моделях продемонстрирована способность АЛК ослаблять процессы фиброобразования в миокарде, что подтверждалось при гистологической оценке содержания коллагена, содержания в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β_1 [35]. Безопасность применения АЛК также подтверждена и у беременных [52].

Проведены экспериментальные исследования, изучавшие возможность использования АЛК

у пациентов с инфарктом миокарда и диабетической кардиомиопатией (дисфункция желудочков у пациентов с СД при отсутствии любой другой причины) [35, 39, 43, 72, 82]. На животных моделях ишемического реперфузионного повреждения миокарда продемонстрировано, что АЛК уменьшает сердечную дисфункцию, уменьшая зону инфаркта, снижая уровень ФНО- α , миелопероксидазы, маркеров апоптоза клеток (лактатдегидрогеназы и креатинкиназы) и активируя экспрессию гена нескольких антиоксидативных ферментов [11, 13, 14, 21].

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенное заболевание печени во всем мире, часто ассоциирующееся с метаболическим синдромом, ожирением, СД и дислипидемией [66]. У 25 % пациентов в результате прогрессирования данного состояния развиваются неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [66]. НАЖБП считают важным дополнительным фактором ССР, так как она ассоциируется с развитием атеросклероза и его выраженностью [56]. Дисфункция митохондрий, оксидативный стресс и воспаление играют ключевую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [54], что обусловило проведение ряда экспериментальных исследований, изучавших возможность использования АЛК при НАЖБП и НАСГ [3, 17, 57–59]. Их результаты свидетельствуют о том, что

назначение АЛК, наряду со уменьшением ИР, уровня глюкозы сыворотки крови, СЖК, снижением ИЛ-6, триглицеридов, приводило к снижению маркеров воспаления по данным биопсии печени, к уменьшению липидного синтеза у животных, получавших высококалорийную диету [3, 62, 82].

Авторы статьи имеют свой положительный многолетний опыт применения АЛК (речь идет о препарате «Диалипон» производства «Фармак», Украина) не только при диабетической автономной полинейропатии, НАЖБП, стеатозе поджелудочной железы, но и при ИБС как в сочетании с СД 2 типа, так и без него [1, 2].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показывают, что применение АЛК может быть целесообразным в лечении пациентов не только с СД, но и с другими заболеваниями, такими как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ИБС, ХСН, благодаря ее способности позитивно влиять на оксидативный стресс, воспаление, ЭД, дислипидемию, регулировать углеводный обмен, не вызывая при этом никаких серьезных побочных эффектов. Однако, безусловно, необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние препаратов АЛК на течение некоторых ССЗ, а главное, на возможность изменения прогноза у пациентов и дополнительного снижения ССР.

Работа выполнена при поддержке ОАО «Фармак».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Л. Ж; сбор и обработка материала, написание текста — Н. Л.

Литература

1. Журавлева Л. В., Лопина Н. А. Влияние комбинированной терапии с применением альфа-липоевой кислоты на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Терапевтический вестник Узбекистана. — 2017. — 4. — С. 26–33.
2. Журавлева Л. В., Лопина Н. А. Влияние комбинированной терапии с применением альфа-липоевой кислоты на показатели поражения сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Серце і судини. — 2017. — 4 (60). — С. 78–85.
3. Ansari 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. — С. 584–588.
4. 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). — С. 120–129.
5. Assar M. E., Angulo J., Vallejo S. et al. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction // Frontiers in Physiology. — 2012. — 3 (article ID 132). — С. 1–13.
6. Bayeva M., Gheorghade M., Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure // Journal of the American College of Cardiology. — 2013. — 61 (6). — С. 599–610.
7. 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). — С. 367–373.
8. Butler A. E., Janson J., Bonner-Weir S. Beta-cell deficit and increased betacell apoptosis in humans with type 2 diabetes // Diabetes. — 2003. — 52. — С. 102–110.
9. Cavieres V., Valdes K., Moreno B. et al. 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). — С. 114–122.
10. 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. — С. 70–74.
11. Deng C., Sun Z., Tong G. Alpha 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.
12. 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. — С. 1–11.
13. 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). — С. 499–504.
14. 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). — С. 123–132.
15. 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). — С. 129–133.
16. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid // Frontiers in Pharmacology. — 2011. — 2. — С. 69.

17. 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). – P. 80.
18. 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.
19. 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. – P. 89–102.
20. 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). – P. 116–127.
21. He L., Liu B., Dai Z. et al. 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). – P. 32–38.
22. 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). – P. 58–67.
23. 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. – P. 148–154.
24. Kahn B. B., Alquieret T. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metabolism*. – 2005. – 1. – P. 15–25.
25. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens)*. – 2006. – 5. – P. 251–258.
26. 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). – P. 221–227.
27. 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. – P. 106–113.
28. 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. – P. 727–733.
29. 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. – P. 8 p.
30. 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. – P. 851–858.
31. Kola B., Boscaro M., Rutter G. A., Grossman A. B. Expanding role of AMPK in endocrinology // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – 17. – P. 205–215.
32. 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. – P. 236–240.
33. 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. – P. 81–86.
34. 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). – P. 401–410.
35. 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. – P. 111.
36. Lee S. J., Jeong S. J., Lee Y. C. et al. 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). – P. 275–283. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.275.
37. 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. – P. 2488–2494.
38. 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. – P. 885–891.
39. 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.
40. Lim S. Y., Bae E. H. The effect of alpha lipoic acid in a porcine instent restenosis model // *Journal of Cardiology*. – 2009. – 54 (3). – P. 375–385.
41. Madamanchi N. R., Runge M. S. Redox signaling in cardiovascular health and disease // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – 61. – P. 473–501.
42. Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease // *World Journal of Cardiology*. – 2014. – 6 (6). – P. 462–477.
43. Maritim A. C., Sanders R. A. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2003. – 17. – P. 24–38.
44. 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-c coactivator-1a // *Medical Hypotheses*. – 2008. – doi:10.1016/j.mehy.2008.07.043.
45. Mei Y., Thompson M. D., Cohen R. A., Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – 1852 (2). – P. 243–251.
46. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature*. – 2004. – 428. – P. 569–574.
47. 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. – P. 6–9.
48. 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. – P. 175–183.
49. Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2009. – 485 (1). – P. 63–71.
50. 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, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2011. – 92. – P. 253–260.
51. 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). – P. 223–233.
52. Parente E., Colannino G., Picconi O., Monasta G. Safety of oral alpha-lipoic acid treatment in pregnant women: a retrospective observational study // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – 21. – P. 4219–4227.
53. 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. – P. 392–398.
54. Parasuphatana 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). – P. 12–21.
55. 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). – P. 139–145.
56. 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. – P. 704–716.
57. Rochette L., Ghibu S., Richard C. et al. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic potential // *Molecular Nutrition and Food Research*. – 2013. – 57 (1). – P. 114–125.

58. Rodrigo R., Libuy M., Feliu F., Hasson D. Oxidative stress related biomarkers in essential hypertension and ischemia reperfusion myocardial damage // *Disease Markers*. – 2013. – 35 (6). – P. 773–790.
59. 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. – P. 114–125.
60. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity // *BioMed Research International*. – 2014. – Article ID 404680. – P. 17.
61. Sawyer D. B. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2011. – 342 (2). – P. 120–124.
62. Shay K. P., Moreau R. F., Smith E. J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol. 1790. – P. 1149–1160.
63. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // *Nutrition Reviews*. – 2008. – 66. – P. 646–657.
64. 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. – P. ID 313021, 11 pages.
65. 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. – P. 343–348.
66. Standards of medical care in diabetes – 2016. *American Diabetes Association // Diabetes Care*. – 2016. – 39 (1). – P. S.1-S.109.
67. Steyers C., Miller F. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – 15 (7). – P. 11324–11349.
68. 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). – P. 54–65.
69. 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. – P. 2907–2916.
70. 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. – P. 765–769.
71. 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). – P. 17897–17925.
72. 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. – 10 p.
73. 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). – P. 402–410.
74. Wray D. W., Nishiyama S. K., Harris R. A., Zhao J. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly following antioxidant consumption // *Hypertension*. – 2012. – 59. – P. 818–824.
75. 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). – P. 480–485.
76. 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. – P. 716–723.
77. 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. – P. 148.
78. 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. – P. 2238–2244.
79. 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). – P. 137–143.
80. 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. – P. 219–225.
81. 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. – P. 1647–1653.
82. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerosis-induced New Zealand White rabbit // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2008. – P. 62 (10). – P. 716–722.

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

Л. В. Журавльова, Н. А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена розгляду протективних властивостей альфа-ліпоєвої кислоти в пацієнтів кардіологічного профілю, зокрема із супутнім цукровим діабетом 2 типу, які становлять групу високого й дуже високого серцево-судинного ризику. Досить докладно розглянуті сучасні патогенетичні механізми ушкодження судинної стінки при дисфункції ендотелію, оксидативному стресі в пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Особливу увагу приділено ролі патогенетично обґрунтованої терапії із застосуванням альфа-ліпоєвої кислоти, що має широкий спектр плейотропних ефектів і впливає на показники оксидативного стресу, атерогенну дисліпідемію та ендотеліальну дисфункцію, запалення, атеросклероз. Систематично, спираючись на дані доказової медицини, викладено особливості впливу альфа-ліпоєвої кислоти на метаболічні процеси в організмі, її роль у системі антиоксидантного захисту, а також її цитопротективні властивості, що обґрунтовують раціональність застосування альфа-ліпоєвої кислоти в пацієнтів кардіологічного профілю.

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

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

L. V. Zhuravlyova, N. A. Lopina

Kharkiv National Medical University

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 was 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 are highlighted, 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.

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