

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТ*

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко НАМН України»,
м. Київ, Україна
pushkarev.vm@gmail.com*

Діабет є одним із системних захворювань з великою кількістю ускладнень, які впливають на різні системи організму, в тому числі — на серцево-судинну і нервову [1]. Зростання частки в загальній популяції літніх людей призводить до проблем, пов'язаних зі зниженням когнітивних здібностей. Відомо також, що в осіб з діабетом деменція спостерігається в два-три рази частіше [2].

Когнітивне функціонування включає в себе кілька доменів, таких як пам'ять, мова, візуалізація, сприйняття, увага, виконавчі функції і ментальна швидкість. Пацієнти з діабетом 2 типу (ЦД2) характеризуються когнітивними порушеннями, в порівнянні зі здоровими людьми, особливо в доменах пам'яті, швидкості обробки інформації, уваги і виконавчого функціонування [3, 4]. Порушення толерантності до глюкози задовго до діагнозу ЦД2 вже призводить до когнітивних порушень. Ці зміни часто відбуваються в поєднанні з іншими судинними та метаболічними розладами, включаючи гіпертонію, ожиріння і дисліпідемію, що визначається як метаболічний синдром [3].

Зв'язок між ЦД і деменцією сильніше для судинних когнітивних порушень і, отже, цереброваскулярні захворювання можуть бути найважливішим фактором таких порушень при ЦД. Хоча точні механізми, за допомогою яких ЦД впливає на мозок, залишаються ще неясними, зміни судинної мережі мозку, порушення передачі сигналів інсуліну (Ins) в тканинах мозку, інсулінорезистентність (IR), токсичність глюкози, окислювальний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікування (AGE), ефекти гіпоглікемії і зміни метаболізму амілоїду можуть бути залучені у патогенез [5, 6]. Когнітивні порушення, пов'язані з ЦД, також можуть бути опосередковані ішемією мозку, яка може мати адитивний або синергічний ефект з нейродегенеративними процесами [7].

Зміни в нервовій системі, пов'язані з когнітивними порушеннями при ЦД.

1. Атрофія головного мозку визначається, як зменшення тканини головного мозку, яке є результатом нейродегенеративних

* Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.10.2021.

процесів, таких як втрата нейронів і ослаблення їх взаємозв'язку. Було виявлено посилення атрофії при ЦД2, пов'язане з когнітивними порушеннями [4].

2. Хвороба церебральних малих судин (cSVD) — патологічні процеси з різною етіологією, які впливають на невеликі артерії, артеріоли, венули і капіляри головного мозку [8]. Ознаками cSVD є ураження білої речовини (WML), мікрокрововиливи, «німі» мозкові інфаркти і лакунарні аномалії [9]. Патолофізіологія WML включає множинні фактори судинного (через ішемію або артерioskлероз) або запального (через трансудацію CSF (cerebrospinal fluid)) походження [8]. Відзначено специфічні глибокі (підкіркові) WML і перивентрикулярні WML у пацієнтів з ЦД2, які пов'язані з порушенням когнітивної функції [9], особливо в доменах швидкості обробки, пам'яті, уваги, виконавських функцій, а також швидкості моторики [4].

3. У пацієнтів з ЦД2 виявляють німі мозкові інфаркти (лакунарні, кортикальні, підкіркові), які також пов'язані з порушенням когнітивних здібностей. [4, 9].

4. Порушення церебральної перфузії, особливо в острівцевій корі, пов'язане з когнітивними характеристиками [10, 11]. Після введення Ins хворим на ЦД поліпшувалася пам'ять і вербальна швидкість, а також покращувалася перфузія в острівцевій корі, що свідчить про зв'язок перфузійних процесів з сигнальними механізмами Ins [4]. Ці дані вказують, що в когнітивних процесах беруть участь судинні механізми.

5. Нейрональна дисфункція відноситься до всіх порушень нейронної системи, включаючи зниження функціональної активності певних областей мозку і порушення зв'язків між ними. Дослідження з використанням амплітуди низькочастотних флуктуацій (ALFF), вимірювання спонтанної активності нейронів, регіональної однорідності, нейронної регіональної синхронізації і функціональної зв'язності показали аномальну активність мозку у пацієнтів з ЦД2 [12]. Оцінка метаболічних змін кількості N-ацетиласпартату, холіну, креатину, міо-інозиту, γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) і глутамату показала більш

високі рівні ГАМК у пацієнтів з ЦД2 з високим рівнем HbA1c на тлі ослаблених когнітивних здібностей. Мабуть, у пацієнтів з ЦД2 відбуваються зміни в системі ГАМК-ергічних нейротрансмітерів, які пов'язані з когнітивною дисфункцією [4].

Механізми порушення когнітивних здібностей при ЦД.

Патогенез хвороби Альцгеймера (ХА).

ХА є нейродегенеративним розладом, пов'язаним з деградацією нейронів. Мутації в певних генах викликають сімейні форми ХА, але більше 90% пацієнтів з ХА характеризуються спорадичним типом захворювання [13].

ХА характеризується двома основними патологічними ознаками: старечими (сенільними) бляшками (SP) і нейрофібрилярними клубочками (NFT) (рис. 1) [5, 6, 14]. Ця патологія лежить в основі клінічного прояву недостатчі пам'яті, з подальшою втратою здатності до суджень, швидкості мови, розумових здібностей та інших когнітивних функцій. SP — позаклітинне накопичення агрегованого β-амілоїдного білка (Aβ), яке відбувається в корі головного мозку пацієнтів з ХА, що викликає запальні реакції шляхом активації астроглії і мікроглії [13]. Олігомери Aβ можуть індукувати синаптичну дисфункцію, порушуючи аксональне перенесення мітохондрій і везикул, що містять нейротрофічний фактор мозку (BDNF), і які відіграють вирішальну роль в синаптичній передачі [15, 16]. На постсинаптичній мембрані олігомери Aβ взаємодіють з рецепторами глутамата і розрегульованим припливом кальцію, що погіршує довгострокове потенціювання (LTP) [13].

Патологія ЦД і Aβ. Метаболічні захворювання значно скорочують тривалість життя і пов'язані з підвищеним артеріальним тиском, серцево-судинними захворюваннями, дисліпідемією, гіперхолестеринемією і запальними станами. Дослідження показали, що у пацієнтів з ЦД2 частіше розвивається когнітивна дисфункція і проявляється підвищена сприйнятливості до ХА [13, 17]. Високі рівні циркулюючого інсуліну (Ins) при ЦД2 можуть чинити негативний вплив на пам'ять та інші

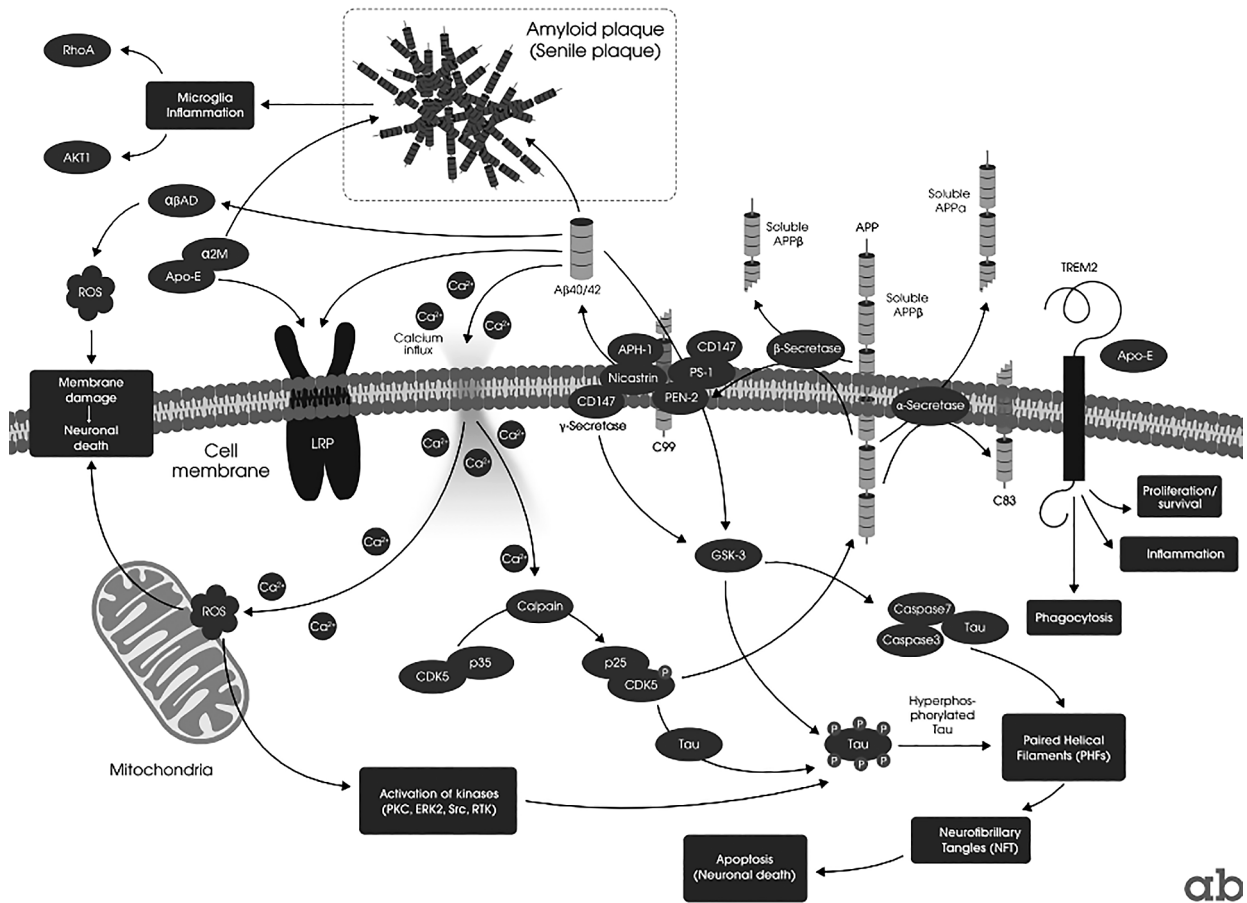


Рис. 1. Запальні процеси в нейронах і хвороба Альцгеймера. Адаптовано зі схеми Abscam (Велика Британія). Пояснення в тексті.

когнітивні функції через down-регуляцію інсулінових рецепторів (IR) на гематоенцефалічному бар'єрі. Як наслідок, знижується швидкість перенесення Ins в мозок, що призводить до IP. Пригнічення передачі сигналів Ins призводить також до порушення транспорту глюкози і її метаболізму, що сприяє змінам мітохондріальних процесів, пов'язаних з генеруванням енергії і зі збільшенням кількості реакційно-здатного кисню та азоту (ROS і RNS), що ушкоджують мітохондрії та інші клітинні компоненти [1]. Пов'язані з IP порушення утилізації глюкози, підсилюють стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER), який дерегулює ліпідний обмін, викликаючи накопичення токсичних ліпідів в тканинах головного мозку. Всі ці події сприяють підвищенню рівня окисного стресу, відповідального за нейродегенерацію, що спостерігається при ХА. IP і утворення Aβ можна вважати провідними причинами підвищення окисного

стресу, що сприяють фосфорилюванню IRS-1/2, а також окислювальному пошкодженню білків, що беруть участь в гліколізі, циклі Кребса і синтезі АТФ, що призводить до зниження метаболізму глюкози і IP [1, 5, 6].

Патологія ЦД і тау-білок. NFT є внутрішньоклітинним накопиченням агрегованого тау-білка, пов'язаного з мікротрубочками (рис. 1). Гіперфосфорилювання тау індукуює його агрегацію, а ступінь накопичення NFT добре корелює з втратою нейронів і деменцією у пацієнтів з ХА [13]. У мозку мишей і щурів з ЦД1 і ЦД2 спостерігається значне збільшення вмісту фосфо-тау [18]. Однією з найважливіших протеїнкіназ, що беруть участь в фосфорилюванні тау, є GSK-3β (кіназа глікогенсинтази-3β) [13]. IP може викликати аномальну активацію GSK-3β (рис. 1), активність якої посилюється в моделях ЦД1 і ЦД2, сприяючи накопиченню гіперфосфорилюваного тау [19]. Ще однією протеїнкіназою, залученою до фос-

форилування тау по сайту S396 у діабетичних мишей *db/db* є c-jun N-кінцева кіназа (JNK). Активність фосфатаз також важлива для регулювання рівня фосфорилування тау і активність деяких з них, таких як фосфатаза 2A (PP2A), порушується в тканинах мозку при ХА і ЦД [20]. Ці дані свідчать про те, що аберантний сигналінг Ins може змінювати активність GSK-3 β і PP2A, посилюючи фосфорилування тау.

Гіперглікемія. Гіперглікемія є визначним фактором ризику для когнітивних порушень [2]. Біологічні причини таких змін пов'язують з пошкодженням нейронів в результаті утворення AGE, окислювальним і осмотичним стресом, що руйнують ГЕБ і, як наслідок, припливом токсичних речовин, які ушкоджують нервові структури [21, 22]. Високі рівні глюкози, зміна її поглинання і метаболізму в таламусі сприяє розвитку когнітивної дисфункції. Надлишок глюкози в мозку посилює утворення AGE, посилення вивільнення прозапальних факторів, збільшення кількості ROS, які можуть індукувати активацію поліольних шляхів, що призводить до посилення окисного стресу і мікросудинної патології. Ці явища пов'язані зі старінням нейронів і атрофією гіпокампу [22]. Асоціація ЦД з підвищеним ризиком розвитку когнітивних порушень і деменції може бути пов'язана з периферичною гіперінсулінемією, яка впливає на кліренс А β і AGE. Гіперглікемія викликає електрофізіологічні зміни, а також погіршення пам'яті і здатності до навчання в центральній нервовій системі (ЦНС), що супроводжується апоптозом нейронів [23]. Судинні ускладнення в ЦНС в основному опосередковуються AGE і їх здатністю зв'язуватися з рецепторами — RAGE [24], що посилює окислювальний стрес і запалення, індуковані NF- κ B [23, 25]. Окислювальний стрес викликає загибель нейронів гіпокампу, а також зменшення кількості олігодендроцитів з подальшою втратою білої речовини. Показано зниження вмісту синаптичних білків, таких як синаптофізин і синапсин 1, фактора росту нервів (NGF), а також порушення пам'яті і здатності до навчання в результаті хронічної гіперглікемії [26].

Гіпоглікемія. У літніх людей гіпоглікемія — основне і найбільш небезпечне ускладнення терапії діабету, в поєднанні з атеросклерозом призводить до органічного пошкодження головного мозку, яке часто є незворотнім [5, 6, 21]. Зокрема, гіпоглікемічні події пов'язували з когнітивними порушеннями і слабоумством [22]. Найбільш чутливими до пошкоджуючих ефектів гіпоглікемії виявилися кора і гіпокамп. Гіпоглікемія детектується спеціалізованими нейронами, серед яких важливу роль відіграють клітини вентромедіального гіпоталамусу. Деякі дані свідчать про те, що гіпоглікемія активує шлях AMPK/Akt/GSK3, що призводить до гіперфосфорилування тау і когнітивної дисфункції [22, 27].

Роль інсуліну і IGF. Ins регулює використання глюкози на периферії, а також метаболізм жирів і білків. Дія Ins опосередковується рецептором Ins (IR) [22, 28–30]. У мозку IR в основному локалізовані в гіпокампі (ділянка мозку, пов'язана з пам'яттю і навчанням), нюхових цибулинах, корі головного мозку, гіпоталамусі, мозочку і судинному сплетінні. Ins і IR відіграють важливу роль в навчанні і когнітивних процесах шляхом модуляції активності як збуджуючих, так і гальмівних постсинаптичних рецепторів і активації специфічних сигнальних шляхів [22]. Крім того, Ins також сприяє вивільненню А β в позаклітинний простір і збільшує експресію ферменту IDE [21]. Оскільки останній також руйнує А β , дефіцит Ins, впливаючи на кліренс А β , призводить до накопичення β -амілоїду [2]. Показано, що як гіперінсулінемія, так і гіперглікемія підсилюють формування нейритних бляшок [31]. Ins не тільки потрапляє через ГЕБ з периферії, але, мабуть, утворюється локально, діючи в якості нейротрансмітера, регульованого рівнем глюкози [32].

Ins необхідний для довгострокового потенціювання (LTP) в гіпокампі. Інфузії Ins в мозок покращували просторову пам'ять у літніх і молодих щурів [33]. Периферична гіперінсулінемія і пригнічення сигнального шляху Ins збільшують рівні А β і тау, що призводить до утворення SP і NFT [22].

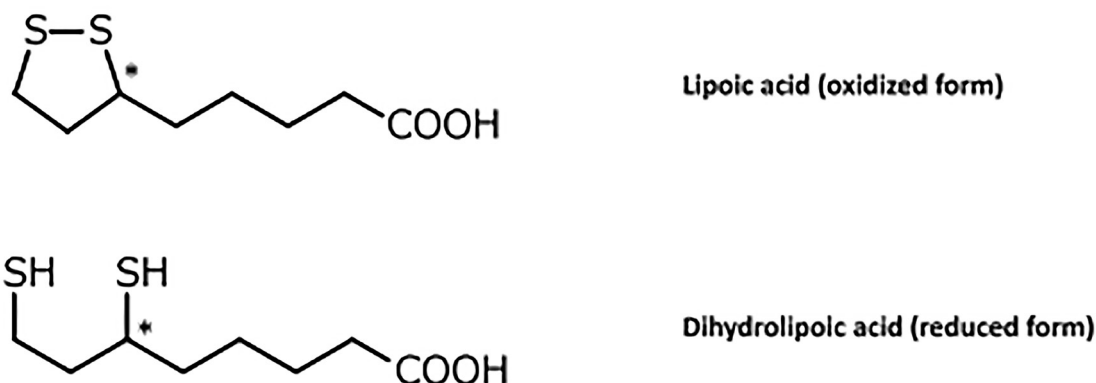


Рис. 2. Структура окисленої та відновленої форм альфа-ліпоєвої кислоти.

IGF-1 необхідний для правильного розвитку ЦНС, сприяючи нейрогенезу, синаптогенезу, розвитку і виживання олігодендроцитів і стимулюючи мієлінізацію. Порушення його регуляції призводить до дисфункції нейронів. IGF-1 зв'язується зі своїм рецептором з наступною активацією шляхів PI3K/Akt/mTOR і MAPK/ERK [34]. При зменшенні кількості IGF-1 спостерігається зниження структурної складності нейронів і порушення LTP. Введення IGF-1 запобігає когнітивним порушенням у щурів з діабетом, більш того, IGF-1 регулює навчання і пам'ять і у нормальних дорослих щурів [5, 6, 22].

Таким чином, багато різних потенційних механізмів можуть визначати зв'язок між дисрегуляцією сигнальних шляхів Ins і розвитком когнітивної дисфункції [22]. На відміну від периферичних, рецептори Ins в ЦНС розрізняються за будовою, функцією і розміром. У людей Ins покращує когнітивні процеси незалежно від його впливу на метаболізм периферичної глюкози. Гострий підйом вмісту Ins покращує когніцію, але хронічна гіперінсулінемія може мати негативний вплив на функцію нейронів *in vitro*, посилюючи сприйнятливість до токсинів і стрес-індукованих ефектів. Гліковані білки і медіатори запалення також можуть брати участь в нейродегенеративних процесах [2].

В цілому, хронічна гіперінсулінемія в периферичному кровообігу поряд зі зменшенням поглинання Ins в мозку може призводити до порушення регуляції Аβ і запальних процесів.

Нейропротекторні властивості α-ліпоєвої кислоти.

У 1951 р. тіоктова кислота (ТК) була визначена як найважливіший компонент енергетичного обміну та окисно-відновного стану клітин [35]. Тіоктова кислота (1,2-дитіолан-3-пентанова кислота), нейропротекторний та нейрорепараційний антиоксидант, здатний проникати крізь ГЕБ, є сильним скавенджером (поглиначем) вільних радикалів у мозку [36].

ТК синтезується мікроорганізмами, в мітохондріях тваринних і рослинних клітин. В організм людини може поступати з продуктів харчування, при споживанні темно-зелених овочів (шпинат, брокколи), а також з тваринних тканин (найвища концентрація у нирках, серці та печінці) [35]. Здоровий організм людини може синтезувати достатньо тіоктової кислоти, що забезпечує регуляцію власних антиоксидантних та протизапальних шляхів. Однак старіння і деякі захворювання, такі як діабет, можуть зменшувати рівень ТК в організмі.

Біосинтез ТК відбувається в невеликих кількостях в мітохондріях з октанової кислоти, шляхом активації синтезу жирних кислот 2 типу (FAS-II).

Потім фермент α-LA-синтетаза поетапно і стереоселективно каталізує інсерцію атома сірки в положеннях C6 і C8 на зв'язаній з білками октановій кислоті. У клітинах людини синтез *de novo* жирних кислот відбувається в цитоплазмі шляхом утворення жирних кислот 1 типу та в мітохондріях за допомогою FAS-II. Синтез *de novo* може забезпечити обмежену кількість тіок-

тової кислоти для організму людини, саме тому ТК слід розглядати як важливий додатковий нутрієнт [35]. ТК, як харчова добавка, є рацемічною сумішшю, що складається з її R- α -LA та S- α -LA ізомерів, основні дози яких складають 50, 100, 200, 300 або 600 мг на день. Інші дослідження показують позитивний вплив тіоктової кислоти у дозах 1200 та 2400 мг на особу і що важливо, відсутність побічних ефектів. Крім того, очищений біологічно активний ізомер R- застосовують у дозах 200 та 300 мг. Ізомер R- α -LA нестійкий при температурах вище 49 °C, тоді як рацемічна суміш залишається стабільною при температурах від 60 до 62 °C. Фармакокінетичні дослідження, проведені на здорових суб'єктах, виявили, що ізомер R- α -LA краще абсорбується, тоді як ізомер S- α -LA сприяє цьому, запобігаючи полімеризації R- α -LA. У цьому сенсі використання добавок з рацемічною сумішшю є більш доцільним [37].

При пероральному введенні тіоктова кислота швидко всмоктується та виводиться через нирки. Завдяки амфифільності ТК широко розповсюджується по всіх відділах тіла, включаючи ЦНС [38]. Середній час досягнення максимальної концентрації у плазмі — 15 хвилин (за іншими даними — 30) з періодом напіввиведення 14 (30) хвилин [39]. Короткий період напіввиведення тіоктової кислоти є результатом інтенсивної екстракції та печінкового метаболізму, що знижує біодоступність введеної дози в середньому до 30%. Різні фактори впливають на біодоступність ТК, включаючи вживання їжі, яка перешкоджає її засвоєнню. Таким чином, споживання тіоктової кислоти рекомендується за 30 хвилин до або через 2 години після прийому їжі [35].

Хімічна реакційна здатність ТК в основному забезпечується дитіолановим кільцем (рис. 2). У клітинах ТК відновлюється у мітохондріях шляхом NADH-залежної реакції з ліпоаміддегідрогеназою, утворюючи дигідроліпову кислоту (DHHLA). Як окислена, так і відновлена форми ТК мають антиоксидантні властивості і створюють потужну окисно-відновну пару. Відомо, що ТК/DHHLA має окисно-відновний потенціал -320 мВ, тоді як окислювально-відновний

потенціал глутатіону/окисленого глутатіону (GSH/GSSG) становить тільки -240 мВ. Ця різниця свідчить про те, що DHHLA забезпечує кращий захист від окисних пошкоджень, ніж GSH. Тому пару ТК/DHHLA називають універсальним антиоксидантом. Звичайні антиоксиданти є або водорозчинними, або розчинними в ліпідах мембрани агентами. На противагу цьому тіоктова кислота має як гідрофільні, так і гідрофобні властивості. Цей амфифільний характер ТК є унікальним серед антиоксидантів. Насправді, окислювально-відновна пара ТК/DHHLA здатна регенерувати кілька антиоксидантів, і, на відміну від аскорбінової кислоти, DHHLA не руйнується під час гасіння вільних радикалів і може бути відновлена з ТК [40]. Існують також докази, що ТК підвищує або підтримує рівень клітинного GSH, діючи як індуктор транскрипції генів, що регулюють його синтез. Лікування тіоктовою кислотою підвищує рівень ядерного Nrf2 в печінці та індукує транскрипцію генів, опосередковану Nrf2. Nrf2 є ключовим фактором транскрипції, який опосередковує експресію генів антиоксидантів та детоксикації, регульованих елементом антиоксидантної відповіді (ARE). Показано, що ТК також пригнічує активацію NF- κ B — ключового прозапального фактора, пов'язаного з секрецією запальних цитокінів. Застосування ТК в клініці значною мірою пов'язане з дією тіоктової кислоти на сигнальний шлях інсуліну. Вона стимулює поглинання глюкози шляхом регулювання транслокації та активності транспортерів глюкози, ефект, який може бути опосередкований р38-мітоген-активованою протеїнкіназою (p38MAPK) [40].

Судинна деменція (СД) характеризується набутими когнітивними порушеннями, які виникають внаслідок цереброваскулярних захворювань. СД, як правило, пов'язана з порушеннями мозкового кровообігу, такими як інсульт, а фактори ризику включають гіпертонію, цукровий діабет, метаболічні розлади та метаболічний синдром. Цереброваскулярні захворювання зменшують кровопостачання мозку і підвищують окислювальний стрес в мозковій тканині, послідовно викликаючи гіпоксію, аноксію

та запальні реакції. Крім того, цереброваскулярні захворювання призводять до втрати вегетативного контролю судин, функціональних порушень капілярів та пошкодження білої речовини та гіпокампу, що з часом призводять до симптомів СД [41].

Хоча СД характеризується найвищим рівнем захворюваності після хвороби Альцгеймера серед синдромів деменції, зараз не існує надійних терапевтичних фармакологічних методів лікування. Клінічне лікування СД зосереджується лише на застосуванні різних препаратів для запобігання подальшому когнітивному погіршенню. Серед цих препаратів ТК використовується, як потужний антиоксидант. Тіоктова кислота елімінує активні форми кисню, сприяє виробленню глутатіону та відновлює антиоксиданти, такі як вітаміни Е і С, таким чином виконуючи важливу роль в антиоксидантній мережі організму [42]. Оскільки ТК легко всмоктується і перетинає ГЕБ, доведено, що вона захищає від нейродегенерації та невропатичного болю [43]. У гризунів з двостороннім стенозом загальної сонної артерії в гіпокампі спостерігали когнітивну дисфункцію та апоптоз, опосередковані PTEN/Akt/mTOR. Діючи на шлях mTOR, α -LA покращувала когнітивну функцію та сприяла виживанню клітин гіпокампа [41]. Таким чином, ТК може бути корисною для лікування судинної деменції.

ТК захищає мозок від реперфузійних травм на ранніх стадіях ішемії мозку. Показано, що лікування щурів у стані оклюзії церебральної артерії ліпоевою кислотою захищає мозок від ішемічного інсульту шляхом модуляції декількох запальних шляхів. Крім того, лікування пацієнтів протягом 3 тижнів ліпоевою кислотою призводило до значного зниження рівня прозапальних чинників — інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) порівняно з вихідним рівнем [36].

Нейропротекторні ефекти тіоктової кислоти при ішемічній травмі були продемонстровані в декількох різних експериментальних моделях. Одержані дані свідчать про те, що антиоксидантні властивості ТК, зокрема здатність відновлювати вміст GSH, корелюють із її здатністю сприяти гліаль-

но-нейрональній взаємодії та нейропроліферації. Ці результати вказують на те, що негайне лікування ТК після ішемічної травми може мати значні нейрореставративні ефекти, опосередковані, принаймні частково, через активацію рецепторів інсуліну. Отже, ТК може бути корисною для лікування гострого ішемічного інсульту [44].

Таким чином, ТК діє як потужний нейропротектор, сприяючи нейропроліферації після ішемічного ураження мозку. Незважаючи на доступність найсучасніших нейрохірургічних методів, інфаркт області середньої мозкової артерії все ще призводить до високого рівня смертності. Отже, нейрореставраційні шляхи та шляхи виживання представляють потенційні терапевтичні мішені при гострій ішемічній травмі в клінічних умовах. Термінове лікування ТК, яке проводиться після інсульту протягом короткого вікна лікування, має значний нейрореставраційний ефект та сприяє довгостроковому функціональному відновленню завдяки посиленню протизапальним та антиоксидантним діям, опосередкованим принаймні частково через активацію рецепторів інсуліну. Ці результати надають додаткові докази позитивних терапевтичних ефектів ТК при лікуванні ішемічного інсульту та дозволяють розробляти нові клінічні підходи щодо мінімізації пошкодження внаслідок ішемії/реперфузії [44].

Для дослідження нейропротекторних ефектів ТК використовували модель оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії. Показано, що ТК послаблює пошкодження внаслідок церебральної ішемії та реперфузії через IR/Akt-залежне інгібування NADPH-оксидази. Встановлено, що ТК може активувати рецептори інсуліну та сигнальні шляхи PI3K/Akt, інгібувати експресію та активність NADPH-оксидази, а згодом пригнічувати утворення супероксиду та знижувати ключові показники окисного стресу, включаючи малоновий діальдегід, карбонілювання білка та 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). ТК також знижує кількість TUNEL-позитивних клітин та посилену активність каспази-3, індуковану за умов оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії [45].

Останнім часом досліджується вплив ТК на захворювання центральної нервової системи, такі як хвороби Альцгеймера, Паркінсона (ХП), Хантінгтона (ХХ), розсіяний склероз (РС), та пошкодження спинного мозку.

Дисфункція мітохондрій відіграє важливу роль у патогенезі інвалідизуючих нейродегенеративних захворювань, таких як ХА, ХП, ХХ, РС, аміотрофічний латеральний склероз та атрофія м'язів хребта, через порушення біоенергетичних властивостей клітин [46]. На сьогоднішній день звичайні терапевтичні препарати мають ряд обмежень через різноманітність клітинних сигнальних шляхів, задіяних при цих хворобах, та токсичний потенціал цих засобів. Тіоктова кислота це жирна кислота, яка використовується як добавка при ряді захворювань, таких як периферичні невропатії та нейродегенеративні розлади. ТК діє як ферментативний кофактор, здатний регулювати обмін речовин, вироблення енергії та біогенез мітохондрій, що дозволило її назвати «мітохондріальним нутрицевтиком». Антиоксидантна здатність ТК пов'язана з двома тіоловими групами, які запобігають надмірному утворенню вільних радикалів і поліпшують функцію мітохондрій. Більше того, ТК впливає на механізми епігенетичної регуляції в генах, пов'язаних з експресією різних запальних медіаторів, таких як PGE2, COX-2, iNOS, TNF- α , IL-1 β та IL-6. Що стосується фармакокінетичного профілю, тіоктова кислота характеризується швидким поглинанням, низьким ризиком при тривалому застосуванні та невеликою біодоступністю, а метаболізується головним чином в печінці [37].

Пероральний довгостроковий прийом ТК до 60 мг/кг/день у щурів, не виявив негативних наслідків щодо маси тіла, гістопатологічних висновків та аналізів крові. Клінічні випробування з використанням для оцінки несприятливих наслідків для здоров'я людей проводили у дозах до 2400 мг/день, показали відсутність побічних негативних ефектів проти плацебо [47].

Було показано, що тривале лікування тіоктовою кислотою зменшує залежний від гіпокампа дефіцит пам'яті, значно по-

кращуючи навчання та пам'ять у водному лабіринті Морріса порівняно з мишами Tg2576 (модель ХА), які не отримували ТК [48]. В іншому дослідженні оцінювали ефекти ТК на мишей SAMP8 (senescence-accelerated mouse prone 8) з порушенням навчання та пам'яті, і показали, що тіоктова кислота може покращити пам'ять у різних парадигмах. Досліди щодо розпізнавання об'єктів показали, що миші, які отримували ТК, мали вищий індекс пам'яті, ніж контрольні миші [49].

У трансгенних мишей із зміною тауопатії ТК знижувала рівень білка тау, модулюючи активність кальпаїну 1 та, можливо, інших кіназ. Крім того, спостерігали припинення втрати нейронів та ферроптозу за дії ТК.

Цікаво, що за нейропсихологічною оцінкою, загальний рівень деменції при лікуванні ТК покращувався у пацієнтів, які мали ХА та ЦД2 порівняно з групою лише з ХА на всіх етапах дослідження [37].

Хвороба Паркінсона є другим за частотою нейродегенеративним розладом у людей, що старіють, і характеризується руховими симптомами, пов'язаними з втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що призводить до зменшення дофамінергічних терміналів смугастого тіла. Дослідження показали, що, крім зменшення когнітивного дефіциту, ТК також може ослабити рухові порушення, пов'язані з ХП [50]. ТК забезпечувала нейропротекцію від втрати нейронів чорної субстанції, що може бути результатом ослаблення окисного стресу, а також підвищувала рівень дофаміну та норадреналіну в гіпокампі щурів навіть в дозі 20 мг/кг [35].

Хвороба Хантінгтона (ХХ) — хронічне нейродегенеративне захворювання та спадковий аутосомно-домінантний розлад центральної нервової системи, спричинене єдиною генетичною мутацією [51], що характеризується загибеллю нейронів у хвостатому ядрі, зовнішній частині сочевичного ядра мозку та в корі головного мозку і, меншою мірою, в гіпокампі та ядрі субталамуса [52]. Цей розлад характеризується руховими симптомами та когнітивними і поведінковими особливостями [51]. Дослідження

ефектів тіоктової кислоти щодо ХХ у щурів показало, що лікування α -LA покращувало просторову пам'ять, оцінену за допомогою водного лабіринту Морріса [52]. Автори продемонстрували, що добавки α -LA впливають на просторову пам'ять, послаблюючи окислювальну травму, спричинену іонами заліза та міді, що спостерігається при вікових розладах.

Розсіяний склероз (РС) — це захворювання, яке призводить до втрати мієліну в центральній нервовій системі (ЦНС). Реактивні форми кисню (АФК) є токсичними метаболітами, і накопичені дані вказують на те, що опосередкований АФК апоптоз олігодендроцитів (OLG) відіграє важливу роль у патогенезі РС за умов окисного стресу [53].

Дослідження на експериментальній моделі РС впливу ендогенного антиоксиданта ТК, як скавенджера АФК, щодо загибелі OLG та дегенерації мієліну під час демієлінізації, спричиненої купризеном, показали, що лікування ТК значно збільшувало популяцію зрілих OLG (клітин MOG+), а також знижувало окислювальний стрес (за рівнем АФК, COX-2 і PGE2) та кількість медіаторів апоптозу (за рівнем каспази-3 і співвідношенням Вах/Bcl2) у мозолистому тілі. Тіоктова кислота суттєво стимулює популяцію клітин глії NG2+ або полідендроцитів (NG2 хондроїтинсульфат протеоглікан-позитивна глія), починаючи з 4-го тижня.

Відповідно, ТК може запобігати апоптозу, затримує демієлінізацію та стимулює механізми виживання та регенерації OLG в мозолистому тілі [54]. Показано також, що споживання 1200 мг ТК на добу сприятливо впливає у хворих на РС на кілька запальних цитокінів, включаючи INF- γ , IL-4, TGF- β та молекули адгезії ICAM-1, VCAM-1 [35, 55].

Введення ТК тваринам-моделям РС значною мірою зменшує запалення, демієлінізацію та втрату аксонів, а також зменшує кількість CD3+ Т-клітин та CD11b+ моноцитів/макрофагів у спинному мозку. Було встановлено, що лікування ТК значно зменшувало кількість CD4+ та галектин-3+ імунних клітин у мозку [56]. LA може вия-

витись корисним при лікуванні РС, пригнічуючи активність MMP-9 та перешкоджаючи міграції Т-клітин у ЦНС [35].

Отже, ТК проявляє захисний ефект проти токсичної демієлінізації за рахунок гальмування окислювально-відновного сигналіngu та зменшення вразливості полідендроцитів до ексайтотоксичної дії.

У іншій роботі досліджувались нейропротекторні ефекти ТК за умов нейротоксичності, викликані введенням $AlCl_3$ мишам [57]. ТК посилювала пам'ять про пережитий страх і перевагу соціальної новизни в порівнянні з групою, яка отримувала тільки $AlCl_3$. Було показано, що тіоктова кислота нейтралізує дію токсичних металів на нервову тканину як безпосередньо, так і побічно, завдяки своїй здатності підвищувати рівень внутрішньоклітинного глутатіону.

На додаток до прямих антиоксидантних властивостей, виявилось, що ТК і DHLA мають здатність хелатувати активні у окисно-відновлювальних реакціях метали, такі як мідь, вільне залізо, цинк [35].

Тіоктова кислота є унікальною серед природних антиоксидантів сполукою завдяки здатності задовільняти багатьом вимогам, що робить її потенційно високоефективним терапевтичним засобом при патологічних станах, пов'язаних з окисними пошкодженнями. Є дані, що ТК демонструє терапевтичний ефект навіть щодо зниження рівня глюкози в умовах діабету, стимулюючи експресію та мобілізацію на клітинну мембрану транспортерів глюкози. Подібним чином, добавки ТК мають численні благотворні ефекти на відновлення функції мітохондрій та на окислювальний стрес, пов'язаний з деякими захворюваннями та старінням [58].

Показано, що сигнальний шлях PI3K/Akt, ключовий щодо регуляції росту клітин, проліферації, диференціації, виживання та метаболізму, модулюється ТК. Так, дисбаланс PI3K/Akt, пов'язаний з віком та ХА, відновлювався у щурів протягом 3 тижнів після додавання ТК у питну воду [59]. Лікування ТК значно посилює фосфорилування Akt і призводить до відновлення співвідношення pJNK/pAkt у корі

мозку щурів при старінні. Запобігання індукованого севофлураном апоптозу за допомогою ТК відбувалось шляхом відновлення рівнів фосфорилування Akt та GSK3- β в гіпокампі [60].

Активуючи сигнальний шлях PI3K/Akt, ТК, яку вводили протягом 3 днів, послаблювала ішемію головного мозку та зменшувала пошкодження, спричинені реперфузією, у дорослих щурів [45, 48].

Таким чином, проведені дослідження переконливо свідчать про безпосередню роль антиоксидантних механізмів дії ТК в реалізації її клінічних ефектів. Слід відмітити, що в ангіоневрології на сьогоднішній день для дуже малої кількості антиоксидантів є переконлива доказова база, що свідчить про кореляцію клінічних та біохімічних параметрів їх ефективності, тобто верифіцироване підтвердження клінічної значущості їх біохімічних ефектів. ТК в цьому відношенні має пріоритет перед більшістю сучасних нейропротекторів-антиоксидантів, що дозволяє обґрунтовано говорити про її реальні клінічні можливості. В підсумку, сьогодні ТК може розглядатися як один з найбільш перспективних нейропротекторів в терапії різних форм ГНМК і ХНМК. Враховуючі значення вільнорадикальних процесів в механізмах старіння мозку і розвитку нейродегенеративної патології (хвороб Альцгеймера та Паркінсона) [61, 62], можна припускати також доцільність застосування данного засобу в лікуванні дозозалежних форм неврологічної патології, а також пов'язаних з віком когнітивних розладів (синдром м'якого когнітивного зниження).

На сьогодні в українському ринку препаратів тіоктової кислоти є препарат Тіокт Q10 в інноваційній лікарській формі контрольованого вивільнення діючої речовини. Це дає можливість постійної підтримки необхідного рівня ТК в організмі людини.

Тіокт Q10 вироблений за унікальною запатентованою технологією M.A.T.R.I.S.[®], яка забезпечує покриття частинок тіокто-

вої кислоти інноваційними полімерними мембранами. Саме така форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини протягом 8 годин від моменту прийому. Унікальна технологія дозволяє значно розширити межі фармакокінетики ТК, задля більш повного використання її терапевтичних властивостей. В препараті Тіокт Q10 це відбувається шляхом реалізації механізму FAST/RETARD. Тобто частина активної речовини вивільняється швидко (FAST), а друга частина – повільно і постійно (RETARD), що гарантує максимальну ефективність препарату (внутрішні дані IPS та http://suractives.com/test/wpcontent/uploads/2015/05/tecnologia_matris.pdf).

Неможливо не звернути увагу на ще одну важливу особливість Тіокт Q10 — високе дозування діючої речовини: 800 мг тіоктової кислоти. Це дозволяє заповнити нейрональний дефіцит значно швидше порівняно з іншими препаратами ТК [63, 64].

Окремої уваги заслуговує лікарська форма сапше, що значно підвищує безпеку препарату та підвищує комплаєнс. Окрім тіоктової кислоти препарат Тіокт Q10 містить ще два компоненти: ацетил-L-карнітин (1000 мг) та коензим Q10 (25 мг).

Ацетил-L-карнітин поліпшує енергетичний статус клітин, сприяючи β -окисленню жирних кислот на мітохондріальному рівні, а також ефективно протидіє окислювальному стресу і пригнічує експресію прозапальних медіаторів [65]. Коензим Q10, в свою чергу, забезпечує захист від перекисного окислення ліпідів як на клітинному, так і на мітохондріальному рівні, запобігаючи нейрональній загибелі, та знижує синтез прозапальних молекул [66].

Можно впевнено зробити висновки, що Тіокт Q10 — це ретельно підібрана комбінація складових діючої речовини, яка повинна бути рекомендована для підтримки нормального функціонування органів, тканин і клітин, а також як джерело енергії для функціонування та забезпечення життєдіяльності організму.

ВИСНОВКИ

Тіоктова кислота — потужний природний антиоксидант, який впливає на низку клітинних процесів, включаючи пряме видалення радикалів, рециклінг, хелатування металів, регенерацію ендogenous антиоксидантів, таких як вітаміни С і Е, модуляцію активності факторів транскрипції, пов'язаних з експресією клітинних антиоксидантів. Тіоктова кислота діє також, як кофактор біоенергетичних мітохондріальних ферментів. Показано, що вона покращує функцію ендотелію та кровотік, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез GSH, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії декількох антиоксидантних та протизапальних генів, володіє протидіабетичними властивостями.

Отже, сучасні дані надійно свідчать про те, що тіоктова кислота характеризується

як потужними нейропротективними ефектами і здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, розсіяний склероз, пошкодження спинного мозку та ін.), впливом нейротоксинів, металів, а також з нормальним старінням. Тіоктова кислота покращує пам'ять, у різних парадигмах навчання та пам'яті, включаючи аверсивну, просторову та розпізнавальну пам'ять.

В основі біохімічних механізмів дії тіоктової кислоти лежать її позитивні ефекти щодо інсулінового рецептора, сигнального шляху PI3K/Akt та рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF-κB, експресії і секреції запальних цитокінів і медіаторів, таких як PGE2, COX-2, iNOS, TNF-α, IL-1β та IL-6.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

- Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. *World J Diabetes* 2016;7(17): 412-22. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.412>.
- Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. *World J Diabetes* 2015;6(5): 744-751. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i5.744>
- Koekkoek PS, Rutten GE, Biessels GJ. *Handb Clin Neurol* 2014;126: 145-166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00011-4>.
- Van Bussel FCG, Backes WH, Hofman PAM, et al. *Front Neurosci* 2017;11: 188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00188>.
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. *Probl endokryn patologii'* 2018;2: 75-92.
- Tron'ko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, et al. *Molekuljarnye mehanizmy patogeneza saharnogo diabeta i ego oslozhnenij, Kiev*, 2018: 264 p.
- Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, et al. *Neurol Sci* 2014;35(7): 995-1001.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. *Lancet Neurol* 2013;12: 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
- Imamine R, Kawamura T, Umemura T, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94: 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.06.014>.
- Xia W, Rao H, Spaeth AM, et al. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e2231. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002231>.
- Jansen JF, Van Bussel FC, Van De Haar HJ, et al. *Sci Rep* 2016;6:10. <https://doi.org/10.1038/s41598-016-0003-6>.
- Cui Y, Jiao Y, Chen YC, et al. *Diabetes* 2014;63: 749-760. <https://doi.org/10.2337/db13-0519>.
- Kimura N. *Int J Mol Sci* 2016;17(4): 503. <https://doi.org/10.3390/ijms17040503>.
- Armstrong RA. *Folia Neuropathol* 2009;47: 289-299.
- Sheng ZH. *J Cell Biol* 2014;204: 1087-1098. <https://doi.org/10.1083/jcb.201312123>
- Kellner Y, Gödecke N, Dierkes T, et al. *Front. Synaptic Neurosci* 2014;6: 5. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00005>.
- Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. *N Engl J Med* 2013;369: 540-548.
- Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;101(4): 564-574.
- Plaschke K, Kopitz J, Siegelin M, et al. *J Alzheimers Dis* 2010;19: 691-704.
- Papon MA, Khoury NB, Marcouiller F, et al. *Diabetes* 2013;62: 609-617.
- Kawamura T, Umemura T, Hotta N. *J Diabetes Investig* 2012;3: 413-423.
- Palleria C, Leporini C, Maida F, et al. *Front Neuroendocrinol* 2016;42: 76-92.
- Oliveira WH, Nunes AK, França ME, et al. *Brain Res* 2016;1644: 149-160.

24. Niiya Y, Abumiya T, Yamagishi S, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21: 293-298.
25. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tron'ko ND. *Probl endokryn patologii'* 2017;2: 64-76.
26. Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, et al. *Neurobiol Dis* 2014;67: 79-87.
27. Lee CW, Shih YH, Wu SY, et al. *Curr Alzheimer Res* 2013;10: 298-308.
28. Tron'ko ND, Kovzun EI, Pushkarev VM. *Zhurn NAMN Ukrainy* 2012;4: 430-437.
29. Tron'ko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, et al. *Endokrynologija* 2018b;23(3): 269-280.
30. Tron'ko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, et al. *Endokrynologija* 2018c;23(4): 341-355.
31. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. *Neurology* 2010;75: 764-770.
32. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. *Diabetes* 2014;63: 3992-3997.
33. Haas CB, Kalinine E, Zimmer ER, et al. *Mol Neurobiol* 2016;53(9): 5807-5817.
34. Costales J, Kolevzon A. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63: 207-222.
35. Seifar F, Khalili M, Khaledyan H, et al. *Nutr Neurosci* 2019;22(5): 306-316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1386755>.
36. Shaafi S, Ebrahimpour-Koujan S, Khalili M, et al. *Adv Pharm Bull* 2020;10(2): 284-289. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.034>.
37. Dos Santos SM, Romeiro CFR, Rodrigues CA, et al. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019: 8409329. <https://doi.org/10.1155/2019/8409329>.
38. Ikuta N, Chikamoto K, Asano Y, et al. *J Med Food* 2017; 20(3): 211-222.
39. Ikuta N, Okamoto H, Furune T, et al. *Int J Mol Sci* 2016;17(6): 949.
40. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93: 1021-1027. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353>.
41. Park JH, Young Park H, Lee HS, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(6): 2587-2595. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17408.
42. Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. *Mol Nutr Food Res* 2013;57: 114-125.
43. Checchia GA, Letizia Mauro G, Morico G, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21: 1653-1664.
44. Choi KH, Park MS, Kim HS, et al. *Mol Brain* 2015;8: 9. <https://doi.org/10.1186/s13041-015-0101-6>.
45. Dong Y, Wang H, Chen Z. *Int J Endocrinol* 2015;2015: 903186. <https://doi.org/10.1155/2015/903186>.
46. Stanga S, Caretto A, Boido M, Vercelli A. *Int J Mol Sci* 2020;21(10): 3719. <https://doi.org/10.3390/ijms21103719>.
47. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, et al. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(10): 1149-1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>.
48. Molz P, Schröder N. *Front Pharmacol* 2017;8: 849. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00849>.
49. Farr SA, Price TO, Banks WA, et al. *J Alzheimers Dis* 2012;32: 447-455. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120130>.
50. De Araujo DP, Lobato Rde F, Cavalcanti JR, et al. *Int J Neurosci* 2011;121: 51-57. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.535934>.
51. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. *Nat Rev Neurol* 2014;10: 204-216. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24>.
52. Mehrotra A, Kanwal A, Banerjee SK, Sandhir R. *Neurobiol Aging* 2015;36: 2186-2200. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.004>.
53. Khalili M, Eghtesadi S, Mirshafiey A, et al. *Nutr Neurosci* 2014;17(1): 16-20. <https://doi.org/10.1179/1476830513y.0000000060>.
54. Sanadgol N, Golab F, Askari H, et al. *Metab Brain Dis* 2018;33(1): 27-37. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0099-9>.
55. Khalili M, Azimi A, Izadi V, et al. *Neuroimmunomodulation* 2014;21(6): 291-296. <https://doi.org/10.1159/000356145>.
56. Chaudhary P, Marracci G, Galipeau D, et al. *J Neuroimmunol* 2015;289: 68-74.
57. Mahboob A, Farhat SM, Iqbal G, et al. *Brain Res Bull* 2016;122: 19-28.
58. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, et al. *Inflamm Res* 2017;66(11): 947-959. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1079-6>.
59. Jiang T, Yin F, Yao J, et al. *Aging Cell* 2013;12: 1021-1031. <https://doi.org/10.1111/accel.12127>.
60. Ma R, Wang X, Peng P, et al. *Cell Biochem Funct* 2016;34: 42-47. <https://doi.org/10.1002/cbf.3163>.
61. Bronstein J. *Mezhdunar Nevrol Zhurn* 2007;4: 125-131.
62. Harman D. Free radical theory of aging: role of the free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes. *Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases, N.Y.*, 1986: 3-49.
63. Dan Ziegler, et al. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054-2060.
64. Dan Ziegler, et al. *Diabetes Care* 2006;29(11): 2365-2370.
65. Traina G. The Neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016, Acetyl-L-carnitine: Monograph, *Perugia*, 2010.
66. Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10. *NCBI Booshelf. StatPearls Publishing* 2019.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ α-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТ

Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко НАМН України»,
м. Київ, Україна
pushkarev.vm@gmail.com

В статті наведені дані, що свідчать про зв'язок діабету з порушеннями когнітивних здібностей людини. При цукровому діабеті (ЦД) спостерігаються серйозні структурні і функціональні зміни в нервовій системі і її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими факторами даного ускладнення діабету є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. α-Ліпоева кислота (α-LA) — сильний природний антиоксидант, який впливає на низку клітинних процесів, включаючи пряме видалення радикалів, хелатування металів, регенерацію ендogenous антиоксидантів, таких як вітаміни С і Е, модуляцію активності факторів транскрипції, пов'язаних з експресією клітинних антиоксидантів. α-LA діє також, як кофактор біоенергетичних мітохондріальних ферментів. Показано, що вона покращує функцію ендотелію та кровотік, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез глутатіону, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії декількох антиоксидантних та протизапальних генів, володіє протидіабетичними властивостями.

Отже, сучасні дані надійно свідчать про те, що α-LA характеризується потужними нейропротективними ефектами і здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, розсіяний склероз, пошкодження спинного мозку та ін.), впливом нейротоксинів, металів, а також з нормальним старінням. α-LA покращує пам'ять, у різних парадигмах навчання та пам'яті, включаючи аверсивну, просторову та розпізнавальну пам'ять.

В основі біохімічних механізмів дії α-LA лежать її позитивні ефекти щодо інсулінового рецептора, сигнального шляху PI3K/Akt та рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF-κB, експресії і секреції запальних цитокінів і медіаторів, таких як PGE2, COX-2, iNOS, TNF-α, IL-1β та IL-6.

Ключові слова: цукровий діабет, нервова система, когнітивна дисфункція, α-ліпоева кислота.

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF α-LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH DIABETES

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

SI "V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine
pushkarev.vm@gmail.com

The review provides evidence of the relationship between diabetes and impaired cognitive abilities in humans. In diabetes mellitus (DM), serious structural and functional changes are observed in the nervous system and its blood vessels. Diabetes mellitus accelerates the development of Alzheimer's disease by stimulating the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles. The key factors in this complication of diabetes are hyper- and hypoglycemia, as well as impaired insulin/IGF signaling. α-Lipoic acid (α-LA) is a strong natural antioxidant that affects a number of cellular processes, including direct radical removal, metal chelation, regeneration of endogenous antioxidants such as vitamins C and E, modulation of the activity of transcription factors associated with the expression of cellular antioxidants. α-LA also acts as a cofactor for bioenergetic mitochondrial enzymes. It has been shown to improve endothelial function and blood flow, restore damaged cells in the central nervous system, and accelerate the synthesis of glutathione, which plays a decisive role in regulating the expression of several antioxidant and anti-inflammatory genes, and has hypoglycemic properties.

Thus, modern data provide reliable evidence that α-LA is characterized by powerful neuroprotective effects and is able to improve cognitive parameters, eliminating disorders associated with various neurodegenerative disorders (Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's diseases, multiple sclerosis, spinal cord injuries, etc.), the influence of neurotoxins, metals, as well as normal aging. α-LA improves memory, in a variety of learning and memory paradigms, including aversive, spatial and cognitive memory.

The biochemical mechanisms of α-LA action are based on its positive effects on the insulin receptor, PI3K/Akt signaling pathway and Nrf2 level, as well as inhibition of the key pro-inflammatory factor NF-κB, expression and secretion of inflammatory cytokines and mediators such as PGE2, COX-2, iNOS, TNF-α, IL-1β and IL-6.

Key words: diabetes mellitus, nervous system, cognitive dysfunction, α-lipoic acid.