

О.В. Смалюх, Г.В. Світлик,
О.В. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, кафедра
сімейної медицини факультету
післядипломної освіти

УДК: 616.1-085.27

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (огляд літератури і власні дані)

Резюме. На сьогодні альфа-ліпоєва кислота відома як гепатопротекторний лікарський засіб, антиоксидант, що успішно застосовується для лікування різноманітних захворювань печінки, ускладнень цукрового діабету та багатьох інших станів. Все частіше в літературі трапляються дані про кардіопротективні властивості альфа-ліпоєвої кислоти та можливості її застосування при серцево-судинних захворюваннях, що проаналізовано в представленій оглядовій статті.

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота, серцево-судинні захворювання, ліпідний спектр крові.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин втрати працездатності населення, інвалідизації та передчасної смерті як в Україні, так і у світі загалом [2]. Саме тому вдосконалення методів діагностики, лікування, первинної та вторинної профілактики ССЗ має дуже важливе та пріоритетне значення.

У літературі дедалі частіше описуються кардіопротективні властивості альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК). Завдяки своїм антиоксидантним і проти-запальним властивостям АЛК може зменшувати ендотеліальну дисфункцію, уповільнювати атеросклеротичний процес, захищати міокард в умовах ішемії та реперфузійної травми, а також знижувати артеріальний тиск при гіпертензії [18, 30].

Ліпоєва кислота, або альфа-ліпоєва кислота, відома ще як тіоктова кислота, є природною сполукою, яка синтезується рослинами та тваринами, а також в організмі людини [15, 33]. Це дисульфідна сполука, кофермент, який бере участь в окисному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти та α -кетокислот і відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в організмі [45]. Ендогенно АЛК синтезується в мітохондріях під дією ферменту — синтази ліпоєвої кислоти [29]. АЛК була відкрита в 1937 році Snell та співавт. [40]. У 1951 році американські вчені (Reed L.J. та співавт.) виділили ліпоєву кислоту. Тоді ж було доведено її участь як коферменту в циклі Кребса та елімінації вільних радикалів [31, 32, 41]. Перше клінічне застосування АЛК датується 1959 роком у лікуванні гострого отруєння блідою поганкою [9].

АЛК має велику кількість біохімічних функцій, що діють як біологічний антиоксидант. Відновне

© О.В. Смалюх, Г.В. Світлик, О.В. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин

середовище всередині клітини допомагає захиститися від окисативного стресу, а стан відновлення-окиснення альфа-ліпоєвої кислоти залежить від ступеня, у якому клітинні компоненти перебувають в окисленому стані. Незважаючи на те, що в здорових молодих людей може синтезуватися достатньо альфа-ліпоєвої кислоти для поглинання реактивних форм кисню та посилення дії ендогенних антиоксидантів, таких як глутатіон і вітаміни С та Е, з віком її рівень значно знижується, що може призвести до дисфункції ендотелію. Багато досліджень показали, що альфа-ліпоєва кислота може регулювати транскрипцію генів, пов'язаних з антиоксидантними та протизапальними шляхами [18, 21, 30, 33, 34, 42]. Крім того, АЛК покращує засвоєння глюкози, підвищує активність eNOS, активує II фазу детоксикації за допомогою транскрипційного фактора Nrf2 й знижує експресію MMP-9 і VCAM-1 за рахунок репресії NF-карра В. АЛК та її відновлена форма, дигідроліпоєва кислота, можуть використовувати свої хімічні властивості як окисно-відновну пару для зміни конформації білків шляхом утворення змішаних дисульфідів. Сприятливий ефект досягається при низьких мікромолярних рівнях АЛК, що свідчить про те, що деякі з її терапевтичних можливостей виходять за рамки суворого визначення антиоксиданту [35]. Чимало досліджень показують позитивний вплив застосування АЛК на перебіг серцево-судинних захворювань. Саме тому **мета** огляду — розширити знання про АЛК та можливості її застосування при ССЗ.

АЛК та атеросклероз

Атеросклероз є однією з провідних причин смертності у світі; в основі його лежить

порушення обміну холестерину, запалення стінок артерій та утворення атеросклеротичної бляшки [3, 19, 45], яка зумовлює звуження артерій. Важливими факторами ризику атеросклерозу в основному є гіперліпідемія, куріння, цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія та гіпертонія. Проте самі механізми впливу цих факторів і взаємодія між ними ще вивчаються [19]. Спільним для цих факторів є оксидативний стрес, що на сьогодні вважається основною причиною атеросклерозу, яка, зокрема, сприяє розвитку запалення в судинній стінці та утворенню атеросклеротичної бляшки [3, 19]. В експериментальних дослідженнях було виявлено, що рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності в плазмі суттєво нижчий у групі з додаванням АЛК порівняно з плацебо ($p < 0,05$). Аналогічно, нижчий рівень малонового діальдегіду ($p < 0,05$) порівняно з групою плацебо, що свідчить про зниження активності перекисного окиснення ліпідів. Гістоморфометричний аналіз ураження інтими аорти показав менше утворення атероматозних бляшок у групі з додаванням АЛК ($p < 0,05$) порівняно з групою плацебо. Ці результати підтверджують, що АЛК має гіполіпідемічні та антиатеросклеротичні властивості [5]. Ying Z. із співавт. в аналогічному експериментальному дослідженні показали, що АЛК зменшує атеросклеротичні бляшки в черевній аорті, покращує реактивність судин (зменшує звуження у відповідь на ангіотензин та посилює релаксацію на ацетилхолін та інсулін), інгібує активацію NF- κ B, зменшує окиснювальний стрес і експресію ключових молекул адгезії в судинній системі, знижує вміст Т-клітин в атеросклеротичній бляшці [44]. АЛК потенційно може застосовуватися для лікування атеросклерозу в пацієнтів у постменопаузі [37].

АЛК та ішемічна хвороба серця

Науковці Вірджинського університету висунули гіпотезу, що добавки АЛК завдяки потужним антиоксидантним властивостям можуть захистити серце від розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) і ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного ІМ. Під час дослідження лабораторним мишам давали АЛК протягом тижня та вивчали показники після перенесеного ІМ. Дослідження продемонструвало наявність оксидативного стресу як при гострому ІМ, так і після перенесеного ІМ. Щоденне лікування АЛК не тільки знижувало оксидативний стрес в обох цих умовах, але й захищало серце від повторного ІМ та допомагало збереженню скорочувальної функції серця в подальшому [43]. Ще в одному дослідженні хворим з ішемічною хворобою серця призначали АЛК і було доведено, що її застосування достовірно покращувало показники ліпідного профілю та сприяло зниженню фібриногену ($p < 0,001$) [38].

Експериментальне дослідження показало, що застосування АЛК зменшує серцеву дисфункцію й некроз кардіоміоцитів, апоптоз і запалення після ішемії міокарда чи його реперфузії [11]. Схожі дані отримані ще в одному експерименті, де зазначалося, що АЛК спричиняла значне зменшення некрозу міокарда та перекисного окиснення ліпідів у щурів, а в дозі 10 мг/кг ефективно запобігала виникненню ІМ [28].

Алтуніною Н.В. із співавт. було відмічено доцільність застосування АЛК у хворих на цукровий діабет 2-го типу з перенесеним інфарктом міокарда без підйому сегмента ST для покращення діастолічної функції серця. Відзначено такі ефекти АЛК, як антиоксидантні властивості, вплив на вазорелаксацію, позитивний ефект на метаболічний профіль і протизапальний потенціал [1, 4].

АЛК та артеріальна гіпертензія

Антигіпертензивна дія АЛК може бути пов'язана з антиоксидантними властивостями, оскільки попереджує збільшення оксидативного стресу [13]. Було багато суперечливих даних щодо впливу АЛК на артеріальну гіпертензію. У метааналізі, проведеному Voccardi V et al., вивчали вплив АЛК на рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ). До остаточного аналізу було включено 10 досліджень із 612 пацієнтами, під час якого було виявлено, що добавки альфа-ліпоєвої кислоти значно зменшили рівень систолічного АТ (WMD = $-0,50$, 95% ДІ: $-0,84$, $-0,16$; $p = 0,004$) та діастолічного АТ (WMD = $-0,40$, 95% ДІ: $-0,71$, $-0,09$; $p = 0,01$) порівняно з контролем. Вчені відзначили зменшення систолічного АТ на 6,1 мм рт. ст. та діастолічного АТ на 3,6 мм рт. ст., а також зазначили, що добавки АЛК можна застосовувати в пацієнтів із підвищеним АТ [8].

Дані ще одного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження підтверджують позитивний вплив АЛК на рівні АТ у хворих, що перенесли інсульт. Протягом 12 тижнів пацієнти щоденно приймали 600 мг АЛК або плацебо. Після аналізу отриманих даних було виявлено, що добавки АЛК достовірно зменшували систолічний АТ ($p < 0,001$), діастолічний АТ ($p < 0,001$) та цукор крові натще ($p < 0,001$) [24]. Отже, лікування АЛК може сприяти зниженню АТ [8, 24, 27].

АЛК та інші серцево-судинні захворювання

В експериментальному дослідженні вивчалося, чи може АЛК запобігти виникненню постреперфузійних аритмій. Після аналізу результатів було встановлено, що АЛК значно покращувала постреперфузійну серцеву функцію (зменшуючи частоту аритмій) і що її дія пов'язана не тільки із сильною антиоксидантною активністю, а й із впливом на активність таких ферментів, як альдегіддегідрогеназа 2 [12].

У 2020 році було опубліковано результати дослідження щодо впливу АЛК на фібриляцію передсердь після операції на серці. У дослідженні брало участь 90 пацієнтів, які перенесли операцію на серці, аортокоронарне шунтування. Пацієнтів спостерігали на предмет виникнення фібриляції передсердь та досліджували показники маломолекулярного діалдегіду, глутатіону, С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6. Після аналізу даних вчені виявили достовірне зниження досліджуваних показників та дійшли висновку, що АЛК може допомогти в запобіганні фібриляції передсердь після операції на серці, проявляючи антиоксидантну та протизапальну дію [14].

У Неаполі було вивчено можливий вплив АЛК на перебіг кардіоміопатії Такотцубо. Після стаціонарного етапу лікування хворим випадковим чином призначали АЛК у дозі 600 мг 1 раз на добу. Вчені дійшли висновку, що добавка АЛК покращує адренергічну іннервацію серця в пацієнтів із кардіоміопатією Такотцубо [22].

АЛК та оксидативний стрес

Дисбаланс між виробленням клітинами вільних радикалів і антиоксидантним захистом визначається як оксидативний стрес. Відносне надмірне утворення вільних радикалів може впливати на всі типи біомолекул, що, відповідно, впливає на окислення ліпопротеїнів низької щільності і може призвести до руйнування клітинних компонентів, тим самим ініціюючи процеси атерогенезу. Вільні радикали є ключовими медіаторами різних сигнальних шляхів, які лежать в основі запалення судин при атерогенезі. Ефективний антиоксидантний захисний механізм (ферментативний і неферментативний) здатний протидіяти шкідливому впливу оксидативного стресу. Він відіграє важливу роль в етіології багатьох ССЗ, включаючи ендотеліальну дисфункцію при атеросклерозі та ішемічній хворобі серця, гіпертонії, серцевій недостатності [21, 39, 45]. АЛК як природний антиоксидант зменшує оксидативний стрес і покращує функцію мітохондрій [23, 39]. АЛК та її відновлена форма (дигідроліпоєва кислота) безпосередньо поглинають активні форми кисню (ROS) і реактивні форми азоту (RNOs) та захищають клітини від безлічі пошкоджень [36, 39].

На сьогодні вважають, що хронічне запалення та оксидативний стрес відіграють вирішальну роль у виникненні ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, розглядається як одна з ключових початкових подій у патогенезі атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань [10].

АЛК і медіатори запалення

Відомо, що АЛК має протизапальні властивості [21, 30, 33, 34, 42, 45]. АЛК регулює секрецію прозапальних цитокінів через регуляцію активації сигнального шляху NF- κ B [20]. У метааналізі від 2019 р. проаналізовано вплив АЛК на медіатори

запалення. Результати метааналізу показали, що АЛК значно знижувала рівні С-реактивного протеїну в сироватці крові (WMD = -0,29, 95% ДІ: -0,46, -0,12; $I^2=97,6\%$, $p<0,0001$), інтерлейкіну-6 (WMD = -3,02, 95% ДІ: -4,03, -2,01; $I^2=99,7\%$, $p<0,0001$) і фактора некрозу пухлин альфа (WMD = -1,71, 95% ДІ: -2,30, -1,13; $I^2=99,0\%$, $p<0,0001$). Результати свідчать про можливий вплив АЛК на зниження показників запалення, особливо у високих дозах [16]. Ще в одному метааналізі продемонстровано схожий вплив АЛК на маркери запалення у хворих із метаболічним синдромом. Результати показали, що застосування АЛК впливало на зниження рівнів С-реактивного протеїну ($p<0,001$), інтерлейкіну-6 ($p<0,001$) та фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) ($p<0,001$) [6].

АЛК і ліпідний спектр крові

Відомо, що високий рівень холестерину в крові є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань. Зниження загального холестерину в крові, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності є необхідним для максимального захисту від ССЗ [17]. При дослідженні молекули тіоктової кислоти вчені виявили, що вона може впливати на регуляцію ліпідів, сприяти захисту від окислення ліпопротеїнів низької щільності [42]. Для узагальнення даних щодо показників ліпідного спектра крові було проведено метааналіз, який включав одинадцять клінічних досліджень за участю 452 дорослих (51,5% жінок, 48,5% чоловіків). Аналіз отриманих даних показав суттєвий вплив добавок АЛК на показники тригліцеридів порівняно з групою плацебо (WMD = -29,185 мг/дл; 95% ДІ, 51,454-6,916, $p=0,010$). Крім цього, було виявлено значні зміни загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності в сироватці (WMD = -10,683 мг/дл; 95% ДІ від 19,816 до 1,550, $p=0,022$; WMD = -12,906 мг/дл; 95% ДІ від 22,133 до 3,679, $p=0,006$ відповідно), зміни ж ліпопротеїнів високої щільності були незначними (WMD = -0,092 мг/дл; 95% ДІ від 3,014 до 2,831, $p=0,025$). Таким чином, метааналіз показав, що АЛК сприяє зниженню рівнів тригліцеридів, загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, проте не впливає на сироваткові рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності в дорослих [26].

Ще один метааналіз Mahmoudinezhad M. та Farhangi M.A. показав вплив АЛК на зниження загального холестерину на -10,78 мг/дл, 95% ДІ: -20,81, -0,74; $p=0,002$, ЛПНЩ на -10,88 мг/дл, 95% ДІ: -19,52, -2,24; $p=0,014$ та тригліцеридів на -31,02 мг/дл, 95% ДІ: -49,63, -12,42; $p<0,001$. Під час аналізу було виявлено незначне збільшення ХС ЛПВЩ, а також відмічено, що позитивний вплив АЛК на рівні ЛПНЩ та тригліцеридів залежав від тривалості лікування [25].

Aslfalah H. et al. було проведено обстеження жінок із гестаційним цукровим діабетом, яке продемонструвало, що додаткове вживання 100 мг тіоктової кислоти протягом 8 тижнів щоденно позитивно впливало на показники ліпідного спектра крові, достовірно знижувалися тригліцериди та коефіцієнт атерогенності [7].

Нами також було проведено дослідження щодо впливу АЛК на ліпідний спектр крові. Обстежено 114 хворих на нестабільну стенокардію, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні лікарні швидкої допомоги. Серед обстежених було 49 (43%) чоловіків та 65 (57%) жінок, середній вік — 65,9±1,06 року. Залежно від лікувальної тактики хворих розподілено на дві групи. Хворі першої групи (n=60) отримували базове лікування згідно із сучасними протоколами надання медичної допомоги (нітрати в разі потреби, бета-адреноблокатори, аспірин, клопидогрель або тикагрелор, антикоагулянти, статини, інгібітори АПФ), пацієнти другої групи (n=56) — додатково АЛК (перші 10 днів — інфузійна терапія з переходом на пероральний прийом АЛК у дозі 600 мг наступні 20 днів). Ліпідний спектр крові визначали за загальноприйнятими методиками.

Після лікування показники ліпідного спектра крові покращувалися. Рівень загального холестерину знижувався у хворих першої групи на 13,5% через місяць після лікування, у хворих другої групи — на 21,8% після лікування. Знизився

рівень ХС ЛПНЩ на 18,6% у хворих першої та на 32,2% — у хворих другої групи. Після проведеного лікування цільовий рівень ХС ЛПНЩ досягнуто в 10% хворих першої групи і у 20,4% хворих другої групи. У багатьох хворих не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ, що можна пояснити коротким терміном спостереження та невеликою дозою лікарського засобу. Коефіцієнт атерогенності знизився в першій групі на 22,5% та на 35,5% у другій групі після проведеного лікування. Знижувалися і показники тригліцеридів на 15,9% у хворих першої групи та на 24,8% у пацієнтів другої групи. Дещо підвищилися рівні ХС ЛПВЩ у двох групах. Додаткове призначення АЛК сприяло зниженню загального холестерину на 8,3% (p<0,05).

Отримані нами результати порівняні з результатами інших дослідників. Загалом дані світових досліджень засвідчують, що додаткове застосування АЛК дає можливість вплинути на показники ліпідного спектра крові.

Висновок

Застосування альфа-ліпоєвої кислоти має терапевтичний потенціал використання при різноманітних серцево-судинних захворюваннях, проте потрібне подальше детальне вивчення її впливу на різні ланки патогенезу цих захворювань. Додаткове застосування АЛК дає можливість вплинути на показники ліпідного спектра крові у хворих з ішемічною хворобою серця.

Список використаної літератури

1. Алтуніна НВ. Вплив α-ліпоєвої кислоти на показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2016;4:71-76.
2. Данильченко ЛІ. Наукове обґрунтування пріоритетних напрямків розвитку медичної допомоги кардіологічним хворим в умовах міста. Світ медицини та біології. 2017;2(60):35-39.
3. Ahmad VN, Mohd A, Ruslan NB, Zain M, Maa R, Aizat M, Rahim A. Pathogenesis of atherosclerosis and alpha lipoic acid as a potential therapeutic agent against atherosclerosis — a review. *Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*. 2020;23(2):42-48.
4. Altunina NV, Lizogub VG, Bondarchuk OM. Alpha-Lipoic Acid as a Means of Influence on Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Prior Myocardial Infarction. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(1):32-36. doi: 10.25122/jml-2020-0018.
5. Amom Z, Zakaria Z, Mohamed J, Azlan A, Bahari H, Taufik Hidayat Baharuldin M et al. Lipid lowering effect of antioxidant alpha-lipoic Acid in experimental atherosclerosis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2008;43:88-94. doi: 10.3164/jcbs.2008051.
6. Bockari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & Metabolism*. 2018;15:39. doi.org/10.1186/s12986-018-0274-y
7. Aslfalah H, Jamilian M, Ansarihadipour H, Abdollahi M, Khosrowbeygi A. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on the lipid profile and lipid ratios in women with gestational diabetes mellitus: A clinical trial study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2020;18:1029-1038. doi.org/10.18502/ijrm.v18i12.80 24
8. Boccardi V, Taghizadeh M, Salek M, Sadegh J. Blood pressure lowering effects of alpha-lipoic acid supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arterial Hypertension* 2021;25(1):29-38. doi: 10.5603/AH.a2021.0001.
9. Bock E, Schneeweiss J. Ein Beitrag zur Therapie der Neuropathia diabetica. *Munch. Med. Wochenschr*. 1959;43:1911-1912.
10. Christianty FM, Suharjono, Susilo I, Khotib J. Preventive Effects of Alpha-Lipoic Acid on Lipopolysaccharide-Induced Endothelial Dysfunction in Rats. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;6(2):124-130.
11. Deng C, Sun Z, Tong G, Yi W, Ma L, Zhao B et al. α-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):e58371. doi.org/10.1371/journal.pone.0058371
12. Dudek M, Knutelska J, Bednarski M, Nowiński L, Zygmunt M, Bilska-Wilkosz A et al. 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):499-504. doi: 10.1016/j.pharep.2013.11.001.
13. EL Midaoui A, de Champlain J. Prevention of Hypertension, Insulin Resistance, and Oxidative Stress by α-Lipoic Acid. *Hypertension*. 2002;39:303-307. doi.org/10.1161/hy0202.104345

14. Elfeky W, El-Afy DR. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Atrial Fibrillation after Open Heart Surgery. *The Egyptian Cardiothoracic Surgeon*. 2020; 2(3):77-83.
15. Ghibu S, Carole R, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Antioxidant Properties of an Endogenous Thiol: Alpha-lipoic Acid, Useful in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2009;54(5):391-398. doi: 10.1097/JIC.0b013e3181be7554.
16. Haghighatdoost F, Hariiri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *European journal of pharmacology*. 2019;15(849):115-123. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.065.
17. Harding SV, Rideout TC, Jones PJ. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. *Journal of Dietary Supplements*. 2012;9(2):116-127.
18. Hu QF, Sun AJ. Cardioprotective effect of alpha-lipoic acid and its mechanisms. *Cardiology Plus*. 2020;5:109-17. doi: 10.4103/cp.cp_16_20.
19. Huk-Kolega H, Skibska B, Kleniewska P, Piechota A, Michalski Ł, Goraca A. Role of lipoic acid in health and disease. *Pol Merkur Lekarski*. 2011;31:183-5.
20. Ishii HM, Murakashi E, Igarashi-Takeuchi H, Shoji H, Numabe Y. Alpha-Lipoic Acid inhibits NF-κB signal transduced inflammatory cytokines secretion in LPS-induced Human Gingival Fibroblasts. Dose-Response: An International Journal. 2018;59(1):28-38. doi.org/10.2329/perio.59.28
21. Jalilpiran Y, Hajishafiee M, Khorshidi M, Rezvani H, Mohammadi-Sartang M et. al. The effect of Alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*. 2021;35(5):2386-2395. doi: 10.1002/ptr.6959.
22. Marfella R, Barbieri M, Sardù C, Rizzo MR, Siniscalchi M, Paolisso P et al. Effects of α-lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2016;67(2):153-161. doi.org/10.1016/j.jcc.2015.07.012
23. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook Monika et al. Effect of Combined Treatment With α-Lipoic Acid and Acetyl-L-Carnitine on Vascular Function and Blood Pressure in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(2):249-255. doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06052.x
24. Mohammadi V, Khorvash F, Feizi A, Askari G. Does Alpha-lipoic Acid Supplementation Modulate Cardiovascular Risk Factors in Patients with Stroke? A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;5;9:34. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_32_17.
25. Mahmoudinezhad M, Farhang MA. Alpha lipoic acid supplementation affects serum lipids in a dose and duration-dependent manner in different health status. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2021. Published Online: 4 Oct 2021. Doi: <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000732>
26. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Djafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition*. 2019;59:121-130. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.004.
27. Nong Li, Meiyu Zhang, Xiaojuan Hu, Fugang Wang, Cheng Li, et al. Effects of Oral α-Lipoic Acid on Blood Pressure and Inflammatory Factors in Overweight or Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2020;28(1):21235-21242. doi: 10.26717/BJSTR.2020.28.004591.
28. Ozgun E, Ozgun GS, Usta U, et al. The effect of lipoic acid in the prevention of myocardial infarction in diabetic rats. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2018;119(10):664-669. doi: 10.4149/bl_2018_119.
29. Padmalayam I. Targeting Mitochondrial Oxidative Stress Through Lipoic Acid Synthase: A Novel Strategy to Manage Diabetic Cardiovascular Disease. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2012;10(3):223-233. doi: 10.2174/187152512802651060.
30. Park S, Karunakaran U, Jeoung NH, Jeon JH, Lee IK. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(32):3636-45. doi: 10.2174/0929867321666140706141806.
31. Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS, Cristalline Jr. Alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;14(2952):93-94.
32. Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acid. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. 1957;18:319-347. doi: 10.1002/9780470122631.ch8.
33. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D et al. Insights on the Use of α-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019 Aug 9;9(8):356.
34. Serhiyenko V, Serhiyenko L, Suslik G, et al. Alpha-lipoic acid: mechanisms of action and beneficial effects in the prevention and treatment of diabetic complications. *MOJ Public Health*. 2018;7(4):174-178. doi: 10.15406/mojph.2018.07.00224.
35. Shay PK, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1790(10):1149-60. doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026
36. Shay PK, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;60:362-7. <https://doi.org/10.1002/iub.40>
37. Shen D, Tian L, Shen T, Sun H, Liu P. Alpha-Lipoic Acid Protects Human Aortic Endothelial Cells Against H2O2-Induced Injury and Inhibits Atherosclerosis in Ovariectomized Low Density Lipoprotein Receptor Knock-Out Mice. *Cellular Physiology & Biochemistry*. 2018;47:2261-2277. doi: 10.1159/000491537
38. Singh SK, Kumar A, Singh N, Singh HV, Sharma P. Biochemical status of various risk factors of coronary heart disease patients after the supplementation of alpha lipoic acid. *Biomedical Research* 2005;16 (2):107-109.
39. 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;2015:313021. doi: 10.1155/2015/313021.
40. Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem Journal*. 1937;31(10):1789-1799.
41. Sungmi P, Udayakumar K, Ho Nam J, Jae-Han J, In-Kyu L. Physiological Effect and Therapeutic Application of Alpha Lipoic Acid. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(32):3636-3645. doi.org/10.2174/0929867321666140706141806
42. Wollin SD, Jones PJ. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(11):3327-30. doi: 10.1093/jn/133.11.3327.
43. Yang Z, Tian Y, Berr SS, French BA. Therapeutic Efficacy of Alpha-Lipoic Acid against Acute Myocardial Infarction and Chronic Left Ventricular Remodeling in Mice. *Cardiology Research and Practice*. 2020;6759808:8. <https://doi.org/10.1155/2020/6759808>
44. Ying Z, Kherada N, Farrar B, Kampfrath T, Chung Y, Simonetti O et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life sciences*. 2010;86(3-4):95-102. doi: 10.1016/j.lfs.2009.11.009.
45. Xu J, Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11:148. doi.org/10.1186/1476-511X-11-148

Надійшла до редакції 20.07.2022 р.

POSSIBILITIES OF ALPHA-LIPOIC ACID APPLICATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

O.V. Smaliukh, H.V. Svitlyk, O.V. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn

Abstract

Today, alpha-lipoic acid is known as a hepatoprotective drug, as an antioxidant, and is successfully used to treat various liver diseases, complications of diabetes, and many other conditions. Data on the cardioprotective properties of alpha-lipoic acid and research on its use in cardiovascular diseases are increasingly found in the literature. In this review, we will analyze the possibilities of using alpha-lipoic acid.

Keywords: alpha-lipoic acid, cardiovascular diseases, blood lipid spectrum.