



Альфа-липоевая кислота, возможности наружного и внутреннего применения



В последнее десятилетие особенно возрос интерес к антивозрастной медицине и косметике. И это вполне понятно, так как ожидаемая продолжительность жизни населения Земли неуклонно растет и в ряде стран уже превышает 80 лет. Соответственно, неуклонно растет и количество возраст-ассоциированных болезней (так называемых болезней цивилизации), а также желание людей как можно дольше оставаться здоровыми, активными и красивыми. Крепкое здоровье, высокая стрессоустойчивость и работоспособность, внешняя привлекательность и свежесть — именно ради этих составляющих биологической молодости люди тратят немалые ресурсы на борьбу со старением.

Человечество пришло к пониманию того, что красота и молодость зависят не только от косметических средств, которые мы используем наружно, ученые доказали — красота идет изнутри. Регулярная физическая активность, рациональное питание с высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек — основа хорошего самочувствия и долголетия. Однако в современном постоянно меняющемся мире этого оказывается недостаточно.

Концепция «квартета здоровья»

Основываясь на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, мы сформулировали концепцию квартета здоровья — комплексной метаболической терапии. Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное, в первую очередь, на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом. Термин «метаболическая» подчеркивает характер терапии, направленной на восстановление гормонально-биохимического фона, соответствующего 30–35-летнему возрасту пациента.

Компонентами квартета здоровья являются:

1. Половые гормоны (поддержание их физиологического уровня; заместительная

Одной из основных гипотез старения является теория окислительного стресса

- гормональная терапия при гипогонадизме).
2. Витамин D (поддержание его физиологического уровня).
3. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).
4. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота (АЛК).

Каждый компонент квартета здоровья обоснован и одинаково важен. В настоящее время в современной литературе активно обсуждается заместительная гормональная терапия, терапия андрогенами, препаратами омега-3 ПНЖК, растет интерес к коррекции дефицита витамина D. Между тем, антиоксидантная терапия препаратами тиоктовой кислоты или вообще не рассматривается, или обсуждается только в связи с назначением при алкогольной или диабетической невропатии. Именно поэтому начать рассмотрение квартета здоровья мы решили с тиоктовой кислоты, как одной из составляющих метаболической терапии.

Роль окислительного стресса в старении организма

Многие тысячелетия человечество задается одними и теми же

вопросами. Почему человек стареет? Можно ли замедлить этот процесс? Почему одни люди уже в 40 лет больны и некрасивы, а другие здоровы и привлекательны даже в 70? На сегодняшний день предложено множество теорий старения, выявлены различные пагубные процессы, со временем развивающиеся в организме, и разработаны методы их торможения. Одной из основных гипотез старения является теория окислительного стресса.

Окислительный стресс — это неспособность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных концентраций молекулярного кислорода или его активных форм (АФК) — свободных радикалов. Свободные радикалы — нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и, в результате, повреждающие жизненно важные структуры организма. Свободные радикалы образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (плохая экология, курение, хроническая интоксикация, УФ-облучение). Кроме того, выработка свободных радикалов может увеличиваться при сахарном диабете и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, возрастном снижении половых гормонов как у мужчин, так и у женщин.

Окислительный стресс возникает при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании эндогенных свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными.

Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции — физиологический процесс, неизбежно приобретающий патологические черты с течением жизни человека. Физиологичность заключается в том, что эндогенные свободные радикалы (активные формы кислорода, перекиси, нитраты, оксид азота) образуются при окислении жирных кислот и участвуют в осуществлении различных функций (ангиогенез, иммунный ответ, биосинтез гормонов и др.) и в норме нейтрализуются антиоксидантной системой. Физиологичность свободнорадикального окисления прекращается при лавинообразном нарастании окислительных процессов. Так например, при инсулинорезистентности и невозможности использования глюкозы как субстрата для выработки аденозинтрифосфата (АТФ), происходит переход исключительно на окисление жирных кислот, что в конечном итоге приводит к нарастанию свободнорадикальной активности и истощению антиоксидантной системы. При сахарном диабете гипергликемия приводит к «глюкозотоксичности». При этом усиленное гликирование тканей — не что иное, как окисление субстратов глюкозой (глюкоза выступает как свободный радикал). «Физиологическое» старение приводит к накоплению свободных радикалов в течение жизни. Несмотря на то, что организм имеет эффективную систему антиоксидантной защиты, уровень образования свободных радикалов при старении превосходит мощность антиоксидантного

потенциала, а на фоне возрастного дефицита половых гормонов (андрогенный дефицит у мужчин, постменопауза у женщин) происходит прогрессивное нарастание окислительного стресса. Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как неизбежный для каждого человека процесс — основную причину старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

Фотостарение рассматривается дерматологами как основной модифицируемый процесс, на который направлено большинство системных и местных антивозрастных средств

Влияние окислительного стресса на кожу

Известно, что с возрастом кожа истончается, становится дряблой, сухой, теряет эластичность. Атрофия внеклеточного матрикса, сопровождающаяся повышенным распадом белков при старении кожи, находит отражение в снижении количества фибробластов, что связано с подавлением синтеза белков, включая коллаген 1-го и 3-го типа, а также эластин. Коллаген 1-го типа содержится в большом количестве в соединительной ткани кожи. Помимо него, в этой ткани представлены другие типы коллагена (3-й, 5-й), эластин,

фибронектин, протеогликаны и белки внеклеточного матрикса, структурные изменения которых с возрастом приводят к потере упругости и эластичности кожи. Ведущая роль в этих проявлениях принадлежит окислительному стрессу. Несмотря на то, что кожа также имеет эффективную систему антиоксидантной защиты, уровень образования свободных радикалов при старении кожи превосходит мощность антиоксидантного потенциала. Чрезмерная и неконтролируемая продукция свободных радикалов является важным патогенетическим фактором возникновения ряда заболеваний кожи, включая те, в основе которых лежат неопластические процессы.

Среди причин, вызывающих окислительный стресс в коже, отдельно выделяют УФ-облучение, провоцирующее фотостарение. В настоящее время фотостарение рассматривается дерматологами как основной модифицируемый процесс, на который направлено большинство системных и местных антивозрастных средств. При УФ-облучении происходит значительное ослабление экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов в роговом слое и эпидермисе. Фотостарение сопровождается накоплением продуктов гликирования и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее значимый ущерб свободные радикалы наносят клеточным мембранам. Исследования последних лет показали, что их повреждение при окислительном стрессе приводит к различным изменениям функции клетки, таким

как снижение производства РНК, снижение синтеза белка и, как следствие, нарушение работы ферментных систем.

Свободные радикалы могут принимать участие в патогенезе развития воспалительных процессов, атопических и контактных дерматитов, эритемы и аллергических реакций в коже. Воздействие на кожу аллергенов и различных раздражителей, в том числе УФ-облучения и других провоспалительных стимулов, вызывает окислительный «взрыв» в лейкоцитах, мигрирующих в очаг воспаления, и приводит к повышенной продукции в нем цитокинов и мобилизации антиоксидантных ресурсов, активации каскада арахидоновой кислоты (выработка провоспалительных и тромбогенных цитокинов).

Тиоктовая кислота как составляющая «квартета здоровья»

Тиоктовая кислота, или альфа-липоевая кислота (АЛК) изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани. Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме (показана способность *E. coli* к синтезу этой кислоты), что не позволяет отнести ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам. Следует подчеркнуть, что АЛК является:

1. Коферментом как минимум двух дегидрогеназных комплексов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса).

Альфа-липоевая кислота — один из самых эффективных эндогенных антиоксидантов

2. Необходимым компонентом в рецикле основных антиоксидантов, таких как витамин E, глутатион, убихинон (коэнзим Q10).
3. Веществом, непосредственно обладающим собственной антиоксидантной активностью.
4. Веществом, обладающим липотропной активностью: способствует образованию коэнзима A, облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускоряя окисление жирных кислот и способствуя снижению липидов в плазме крови.
5. Веществом, способным необратимо связывать свободные металлы

Ключевое значение дефицита именно АЛК как кофермента доказано экспериментально в проведенных исследованиях и теоретически обосновано. Дефицит возникает из-за того, что актуальный для других коферментов (витамины группы B, пантотеновая кислота) алиментарный способ поступления необходимых доз тиоктовой кислоты невозможен: содержание этой кислоты в продуктах питания крайне мало. В то время как в условиях окислительного

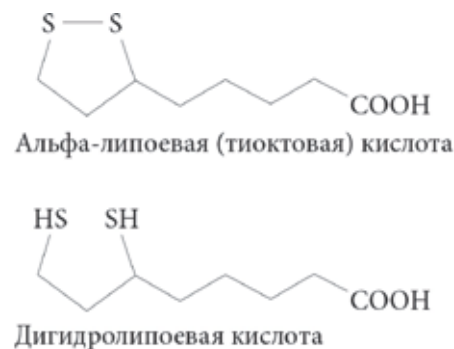


Рисунок 1. Молекула липоевой (тиоктовой) и дигидролипоевой кислоты.

стресса отмечается повышенный расход АЛК, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает 300 мг в сутки.

Альфа-липоевая кислота — один из самых эффективных эндогенных антиоксидантов. К сожалению, ее терапевтическая ценность недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. «Классическими» показаниями к назначению препаратов АЛК считаются диабетическая полиневропатия и, отчасти, хроническая неврологическая боль различной локализации и патогенеза, широко освещенные в опубликованных данных нескольких крупных и фундаментальных рандомизированных клинических исследований. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах АЛК (табл. 1), истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невропатии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно расширены. Кроме того, АЛК является не только универсальным антиоксидантом, но и повышает эффективность любой другой терапии.

Особенности наружного применения тиоктовой кислоты

Как уже упоминалось выше, антиоксидантная активность АЛК проявляется в предотвращении свободно-радикального повреждения клетки модуляторами воспалительного процесса, что обеспечивает их выраженный антивозрастной эффект. АЛК при наружном применении практически нерастворима в воде, но хорошо растворима в органических растворителях. Учитывая небольшую молекулярную массу, АЛК легко поглощается кожей, где осуществляет свое фармакологическое действие.

Одно из самых первых исследований, посвященных анти-

возрастному эффекту местного кожного применения АЛК, было опубликовано в 2000 году Регисоне N.V. Цель данного исследования заключалась в определении эффективности крема с АЛК в лечении фотоповреждения кожи. Автор отметил уменьшение глубины морщин, практически полное исчезновение тонких линий в периорбитальной области и над верхней губой у большинства пациентов. Также выявлено уменьшение на 50% глубины средних вертикальных линий над верхней губой, значительное уменьшение размера пор и, в целом, улучшение цвета и текстуры кожи у всех пациентов. Ни одного случая раздражения или шелушения кожи не отмечено.

Авторы британского двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, опубликованного в журнале *British Journal of Dermatology* в 2003 году, пытались выяснить, показал ли крем, содержащий АЛК какие-либо преимущества по ряду критериев, связанных со старением кожи лица, по сравнению с идентичным кремом без АЛК. В исследование включили 33 женщины, средний возраст которых составлял 54,4 года. На одну половину лица испытуемые женщины наносили дважды в день в течение 12 недель крем с АЛК, а на другую половину — контрольный антивозрастной крем, не содержащий АЛК. Использовались следующие методы оценки: самооценка

Таблица 1. Основные эффекты тиюктовой кислоты

ИЗВЕСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ	ОБЛАСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Улучшение углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Инсулинорезистентность ▪ Сахарный диабет 2 типа, независимо от тяжести течения ▪ и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) ▪ Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Гемолитические анемии ▪ Пожилой возраст ▪ Хронический стресс ▪ Избыточный радиационный фон ▪ Тяжелые инфекции ▪ Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.) ▪ Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)

испытуемых, клиническая оценка, фото- и лазерная профилометрия. Профилометрию проводили до начала лечения и в конце. Результаты всех четырех методов оценки показали статистически значимое уменьшение признаков старения кожи той половины лица, на которую наносился крем с АЛК по сравнению со второй половиной лица, на которую наносился контрольный крем. Лазерная профилометрия, наиболее объективный из используемых методов оценки, показала среднее снижение шероховатости кожи половины лица, на которую наносился крем с АЛК на 50,8% (44,9–54,0), по сравнению с контрольной половиной лица, где было отмечено снижение шероховатости на 40,7% (32,4–48,7) [$P < 0,001$].

Еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, опубликованное в 2014 году, продемонстрировало эффективность местного использования АЛК для коррекции признаков старения кожи. Результаты исследования показали уменьшение глубины мимических морщин, почти полное исчезновение тонких линий в периорбитальной области и над верхней губой и общее улучшение цвета и текстуры кожи у большинства добровольцев. При этом не было отмечено ни одного случая раздражения, шелушения или других очевидных неблагоприятных побочных эффектов.

Как уже упоминалось ранее, старение кожи сопровождается повышенным распадом белков, снижением количества фибробластов и подавлением синтеза

коллагеновых волокон. Нами и большинством исследователей АЛК рассматривается в основном как эффективный антиоксидант, предотвращающий и замедляющий процессы старения в коже. В экспериментальном исследовании 2010 года, опубликованном Tsuji-Naito K. и соавт. впервые было показано положительное влияние АЛК на фибрилlogenез (биосинтез коллагена) в культуре нормальных дермальных фибробластов человека. Авторы отметили, что АЛК эффективно увеличивает экспрессию и, впоследствии, отложение коллагена типа I в фибробластах, а также способствует



экспрессии фермента участвующего в синтезе коллагена.

АЛК при местном применении проявила себя как превосходный стабилизатор антиоксидантной активности другого известного антиоксиданта — галлата эпигаллокатехина (EGCG). Галлат эпигаллокатехина (производное катехина, выделенного из зеленого чая) обладает высокой антиоксидантной защитой кожи против УФ излучения, однако является крайне нестабильным соединением при солнечном свете.

В исследовании Scalia S. и соавт. сравнивалась функциональная фотохимическая стабильность EGCG при совместном нажном

использовании с такими известными антиоксидантами, как витамин Е, бутилированный гидрокситолуол, витамин С и АЛК. С целью сравнения изучались модели кремов (эмульсии oil-in-water), содержащие 1% EGCG в качестве монопрепарата, а также в сочетании с эквимольными концентрациями других антиоксидантов. Данные модели кремов подвергали воздействию имитатора солнечного излучения, соответствующего естественному солнечному свету. Фоторазложение оценивали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Добавление АЛК в композицию снижало светоиндуцированное разложение EGCG с $76,9 \pm 4,6\%$ до $12,6 \pm 1,6\%$. Добавление же витамина С снижало светоиндуцированное разложение лишь до $20,4 \pm 2,7\%$. Бутилгидрокситолуол не давал эффекта (снижение концентрации EGCG составило $78,1 \pm 4,6\%$), а витамин Е, наоборот, повышал фотоллиз EGCG до $84,5 \pm 3,4\%$. Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что АЛК оказывает наибольший стабилизирующий антиоксидантный эффект. Эти результаты показали, что АЛК является эффективным антиоксидантом в дерматологических продуктах для фотозащиты кожи и профилактики фотостарения. Учитывая целый ряд проведенных на данный момент исследований, доказывающих эффективность и безопасность местного кожного применения АЛК в качестве компонента антиоксидантной и антивозрастной защиты кожи, данное вещество можно рекомендовать для наружного применения. ♦