

Современный взгляд на использование тиоктовой кислоты в неврологической практике

Д.Х. Хайбуллина✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

А.Р. Хайбуллина, <https://orcid.org/0000-0002-7948-2035>, asya-kazan@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

Альфа-липоевая кислота (АЛК) является незаменимым кофактором для митохондриальных ферментов, мощным антиоксидантом, важной составляющей многих метаболических процессов. Большинство исследований АЛК сосредоточено именно на изучении ее антиоксидантных свойств. Ряд состояний – старение, атеросклероз, цирроз печени, сахарный диабет, различные типы полинейропатии, псориаз и другие могут существенно снижать уровень АЛК в организме. В статье проведен анализ современной литературы (107 источников, включая 17 систематических обзоров и метаанализов). Традиционно АЛК используется в комплексной терапии пациентов, страдающих диабетической и алкогольной полинейропатией. Однако анализ проведенных в мире исследований не ограничивается только этими двумя нозологическими формами. Применение АЛК в качестве адъювантной терапии при ряде состояний и заболеваний является обоснованным, что подтверждается клиническими исследованиями, систематическими обзорами и метаанализами. Во всех исследованиях оценивалась не только эффективность АЛК, но и ее безопасность и частота нежелательных явлений, и было показано, что АЛК обладает высоким профилем безопасности. АЛК обладает не только выраженным антиоксидантным действием, но также способностью хелатирования токсичных металлов, повышения внутриклеточного уровня глутатиона, снижения уровня глюкозы в крови, преодоления инсулинорезистентности, участия в метаболизме митохондрий, стимуляции выработки цАМФ, нормализации липидного профиля, снижения уровня маркеров воспаления и др. Исходя из положительного эффекта применения АЛК в лечении различных симптомов и нозологий, перечень показаний требует пересмотра, расширения и дополнения.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, диабетическая полинейропатия, туннельная нейропатия, воспаление, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, радикулопатия, полинейропатия, воспаление, COVID-19, атеросклероз

Для цитирования: Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Хайбуллина АР. Современный взгляд на использование тиоктовой кислоты в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(5):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on the use of alpha lipoic acid in neurological practice

Dina Kh. Khaibullina✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Yuri N. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Asiya R. Khaibullina, <https://orcid.org/0000-0002-7948-2035>, asya-kazan@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Alpha lipoic acid (ALA) is an essential cofactor for mitochondrial enzymes, a powerful antioxidant, and an important component of many metabolic processes. Most research on ALA has focused specifically on its antioxidant properties. A number of conditions – aging, atherosclerosis, liver cirrhosis, diabetes mellitus, various types of polyneuropathy, psoriasis and others can significantly reduce the level of ALA in the body. The article analyzes modern literature (107 sources, including 17 systematic reviews and meta-analyses). Traditionally, ALA is used in complex therapy of patients suffering from diabetic and alcoholic polyneuropathy. However, the analysis of studies conducted around the world is not limited to these two nosological forms. The use of ALA as adjuvant therapy for a number of conditions and diseases is justified, as confirmed by clinical studies, systematic reviews and meta-analyses. All studies assessed not only the effectiveness of ALC, but also its safety and the incidence of adverse events and showed that ALC has a high safety profile. ALA has not only a pronounced antioxidant effect, but also the ability to chelate toxic metals, increase intracellular glutathione levels, reduce blood glucose levels, overcome insulin resistance, participate in mitochondrial metabolism, stimulate the production of cAMP, normalize the lipid profile, reduce the level of inflammatory markers, etc. Based on Because of the positive effect of using ALC in the treatment of various symptoms and nosologies, the list of indications requires revision, expansion and addition.

Keywords: alpha lipoic acid, diabetic polyneuropathy, tunnel neuropathy, inflammation, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, radiculopathy, polyneuropathy, inflammation, COVID-19, atherosclerosis

For citation: Khaibullina DKh, Maksimov YuN, Khaibullina AR. Modern view on the use of alpha lipoic acid in neurological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):70–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-152>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Альфа-липоевая (липоевая, тиоктовая) кислота (АЛК) была открыта в 1937 г. E.E. Snell et al. [1]. Эсмонд Снелл – американский биохимик, всемирную известность которому принесли открытие фолиевой кислоты и работы по изучению биохимии витаминов группы В. В последующем L.J. Reed et al. было доказано участие АЛК в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов в качестве коэнзима [2]. Химическая структура АЛК объясняет ее способность принимать участие в различных биохимических реакциях, связанных с окислительно-восстановительными процессами [3–5]. Многочисленные свойства АЛК – инактивирование свободных радикалов, хелатирование токсичных металлов, способность повышать внутриклеточный уровень глутатиона, снижение уровня глюкозы в крови, преодоление инсулинорезистентности, участие в метаболизме митохондрий, стимуляция выработки цАМФ и др. [4] вызывают интерес не только у ученых-теоретиков, но и у представителей практической медицины.

Природная АЛК представлена R-изомером, в то время как синтетическая форма является смесью R- и S-изомеров. В ряде работ было показано, что биодоступность R-АЛК выше, чем S-АЛК, что связано с различными путями метаболизма [6–9]. Считается, что R-АЛК является биологически активной формой, обладая большими возможностями в утилизации глюкозы, в то время как S-АЛК лучше связывается с глутатион редуктазой. В терапевтических целях используется смесь обеих форм. Отмечается, что биодоступность АЛК зависит от возраста. В молодом возрасте имеется тенденция к увеличению биодоступности обоих изомеров АЛК, в то время как у лиц пожилого возраста R-АЛК быстрее достигает максимальной концентрации в плазме, а биодоступность в целом более вариабельна у пожилых по сравнению с молодыми [10]. При этом гендерных различий между биодоступностью обоих изомеров не отмечается [11].

Учитывая важность липоевой кислоты в процессах метаболизма, в организме предусмотрен ее синтез в митохондриях различных тканей, а также экзогенный вариант ее восполнения с пищей [12–16]. При пероральном введении АЛК основная доля всасывания приходится на 12-перстную кишку [17]. У взрослых здоровых лиц эндогенный уровень АЛК колеблется в пределах от 1 до 25 нг/мл [18].

В процессе исследований взгляды на роль АЛК претерпевали значительные изменения. Если первоначально АЛК рассматривалась лишь в качестве незаменимого кофактора для митохондриальных ферментов, то с открытия ее антиоксидантного действия и до настоящего времени АЛК признается сильным антиоксидантом [3, 19]. Большинство последующих исследований АЛК сосредоточено именно на изучении ее антиоксидантных свойств.

Однако в зависимости от типа окислительного стресса и физиологических условий, АЛК может выступать как в качестве антиоксиданта, так и прооксиданта [20]. Имеется мнение, что терапевтические механизмы АЛК в значительной мере связаны с изменениями транскрипции генов, запускающих синтез белков, которые принимают участие в реализации антиоксидантного механизма, а не с прямым антиоксидантным действием [21, 22]. Ряд состояний – старение, атеросклероз, цирроз печени, сахарный диабет, различные типы полинейропатии, псориаз и т.д. могут существенно снижать уровень АЛК в организме [5, 23–25].

Наиболее подробно терапевтический механизм действия АЛК изучен на примере диабетической полинейропатии. История данного исследования началась в 1966 г. в Германии [23]. В дальнейшем исследования продолжались на пациентах, страдающих сахарным диабетом, а также были подтверждены на экспериментальных моделях [18]. Увеличение уровня глюкозы в крови сопровождается повышением содержания продуктов гликирования, что носит название аутоокислительной гликолизации (АГ). Именно этот процесс приводит к повышению уровня свободных радикалов [26]. Также АГ снижает активность антиоксидантных ферментов. Связывание конечных продуктов АГ со специфическими рецепторами оболочки нервного волокна совместно с активацией нуклеарного фактора и нарушением кровоснабжения нерва с последующим развитием эндоневральной гипоксии лежит в основе механизма повреждения нервной ткани [27, 28]. Патологический процесс усугубляется гибелью шванновских клеток в связи с повышением уровня глюкозы [29].

Основным терапевтическим эффектом АЛК является способность к поглощению свободных радикалов. Также АЛК способствует регенерации глутатиона, витаминов С и Е и выступает в качестве их синергиста [5, 30]. АЛК участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислоты в качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов, уменьшая оксидативный стресс, снижает концентрацию глюкозы в крови и способствует преодолению инсулинорезистентности. Отдельными исследованиями показана роль АЛК в регенерации нервного волокна за счет стимуляции фактора роста нерва [31–33]. АЛК способна растворяться как в водной, так и в жировой среде, что делает ее универсальным антиоксидантом, имеющим возможность противостоять различным формам оксидантного стресса.

Показаниями к использованию АЛК, согласно инструкции производителя, являются алкогольная полинейропатия (G62.1) и диабетическая полинейропатия (G63.2). Однако вышеперечисленные свойства АЛК объясняют ее применение в лечении более широкого спектра заболеваний.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Как отмечалось ранее, терапевтический эффект АЛК наиболее изучен при лечении диабетической полинейропатии (ДПН) [32, 34–36]. ДПН – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), которое характеризуется нарушением функции периферических нервов. Диагноз ДПН выставляется при условии исключения иных причин полинейропатии, что может быть достаточно затруднительным, учитывая наличие коморбидных или мультиморбидных состояний [37]. Особенно сложными для диагностики являются пациенты с сочетанной патологией, например, случаи когда у одного и того же пациента имеется ДПН и радикулопатия [38]. У пациентов с СД 1-го типа проявления ДПН выявляются в среднем через 5 лет после дебюта. При СД 2-го типа уже в дебюте у 10–15% пациентов имеются клинические проявления ДПН [39]. По мере прогрессирования СД число пациентов с ДПН также возрастает [40]. Клинические проявления ДПН варьируют от практически незаметных для пациента до выраженных, которые приводят к снижению качества жизни. В основе развития ДПН лежат несколько взаимосвязанных процессов: гипергликемия, окислительный стресс, активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов и др. Кроме того, у пациентов с СД отмечается снижение активности антиоксидантной системы организма. Таким образом, использование АЛК в лечении ДПН является патогенетически обусловленным. Эффективность ее применения в виде снижения негативной и позитивной неврологической симптоматики была многократно доказана клиническими исследованиями (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II) [41–43], в том числе рандомизированными, плацебоконтролируемыми [44–46], а также данными систематических обзоров и метаанализов [35, 47–49].

Так, G.L. Ran et al. провели метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 1153, которые были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой терапии (АЛК, элалрестат и мекобаламин в качестве монотерапии, двойной или тройной терапии). Авторы сделали вывод, что при ДПН тройная комбинированная терапия может быть более эффективной, чем монотерапия или двойная терапия [50]. К аналогичным выводам пришли и авторы метаанализа 20 исследований, посвященных монотерапии АЛК и элалрестатом и комбинированной терапии этими же препаратами [51]. J.K. Frediani et al. также рекомендуют использование АЛК в терапии ДПН на основании анализа 40 исследований, изучавших эффективность диеты, витаминотерапии, АЛК и пищевых добавок в лечении хронической нейропатической боли у взрослых [52]. В то же время авторы одного из обзоров указывают, что АЛК, вероятно, оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на симптомы нейропатии, но при этом считают необходимым продолжить дальнейшие исследования [53]. В другом проспективном одноконтрольном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 200 пациентов с ДПН,

из которых 100 пациентов получали АЛК в качестве дополнительной терапии перорально в суточной дозе 1200 мг за 2 приема на протяжении 6 мес., а 100 пациентов – плацебо в течение того же времени [54]. В качестве инструмента оценки эффективности лечения применялись различные шкалы, оценка проводилась перед началом лечения, через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии. Пациенты, получавшие АЛК, имели значительно лучшие результаты по всем оцениваемым параметрам. Нежелательные явления в виде легкой тошноты наблюдалась у 6 человек, при этом все пациенты продемонстрировали высокую приверженность терапии и не прервали участие в исследовании. На основании анализа полученных результатов авторы сделали вывод, что добавление в схему лечения ДПН пероральной формы АЛК в суточной дозе 1200 мг, разделенной на 2 приема курсом продолжительностью 6 мес. является эффективным, безопасным и хорошо переносимым.

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Ряд исследований посвящен изучению эффективности применения АЛК в составе комплексной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга и сопутствующих когнитивных нарушениях. У больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й степени отмечалось регрессирование астении, вестибулярных нарушений, пирамидной симптоматики [55, 56]. Положительное влияние АЛК на когнитивные функции наблюдалось у пациентов с СД 2-го типа [57].

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Лечение нейропатической боли является актуальной проблемой неврологии. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, продолжают поиски наиболее оптимальных сочетаний препаратов. Одно из последних исследований, посвященных данному вопросу, – рандомизированное двойное слепое исследование эффективности монотерапии АЛК и прегабалином, а также их комбинацией у пациентов с нейропатической болью. Из 55 рандомизированных участников у 20 была выявлена диабетическая нейропатия, у 19 – нейропатия тонких волокон и у 16 – другие нейропатии. Оценивались средняя ежедневная интенсивность боли, качество жизни, сон, побочные эффекты и некоторые другие показатели. По мнению авторов, исследование демонстрирует превосходство прегабалина над АЛК в качестве монотерапии и не доказывает увеличения эффективности от сочетания АЛК с прегабалином для лечения нейропатической боли [58].

АЛКОГОЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

В лечении алкогольной полинейропатии АЛК рассматривается как этиотропный препарат. Около 70% пациентов с алкогольной полинейропатией отмечали снижение болевого синдрома и чувствительных нарушений после

терапии АЛК [59]. При сравнении эффективности с тиамином было показано преимущество АЛК по клиническим и нейрофизиологическим показателям [60]. Экспериментально были получены доказательства способности АЛК значительно снижать нейротоксичность и предотвращать индуцированное этанолом внутриклеточное окисление белков [61].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

У онкологических больных встречается периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией. Патфизиология данного состояния плохо изучена, и существует проблема его терапии и/или профилактики. В работе S. Dinicola et al. обсуждается использование АЛК и L-ацетил-карнитина в качестве профилактических препаратов и указывается на необходимость дальнейших исследований [62]. Возможность применения АЛК с целью профилактики нейропатии при химиотерапии паклитакселем и доксорубицином у пациенток с раком молочной железы изучалась в рандомизированном двойном слепо-м плацебоконтролируемом проспективном исследовании [63]. Пациентки были разделены на 2 равные группы, одна из которых помимо химиотерапии получала 600 мг АЛК 1 раз в день в течение 6 мес., а 2-я группа с аналогичной химиотерапией получала плацебо. По сравнению с плацебо АЛК вызвала значительное снижение проявлений нейропатии, а также приводила к достоверному снижению сывороточных уровней натрийуретического пептида головного мозга, фактора некроза опухолей альфа, малонового диальдегида и нейротензина ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что АЛК может использоваться в качестве адъювантной терапии для профилактики и лечения нейропатии, связанной с химиотерапией, у женщин с раком молочной железы.

В лечении пациентов с колоректальным раком широко используется противоопухолевый препарат оксалиплатин, одним из побочных действий которого является развитие периферической нейропатии. Учитывая, что в основе оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии также лежит окислительный стресс, было проведено экспериментальное исследование эффективности АЛК и эпалрестата на модели рыбок данио. Рыбки данио были поделены на 3 группы, которые обрабатывались оксалиплатином, оксалиплатином в сочетании с эпалрестатом и оксалиплатином в сочетании с АЛК соответственно. С помощью конфокального микроскопа оценивалось количество бифуркаций аксонов в дистальном нервном окончании, а используя иммуногистохимические анализировали образование синапсов на окончаниях сенсорных нервов. Результаты проведенного исследования показали, что АЛК и эпалрестат обладают защитным действием, тем самым снижают риск развития оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у рыбок данио, что в дальнейшем можно использовать в разработке схем лечения данного осложнения [64].

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Увеличение продолжительности жизни в мире привело к повышению нейродегенеративных заболеваний. Увеличение продолжительности жизни в мире привело к росту числа пожилых людей, а также распространенности и бремени возрастных болезней, таких как сердечно-сосудистые, рак, неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, нейродегенеративные заболевания и деменция. Повышение риска возрастных заболеваний связано с дефицитом отдельных питательных веществ (незаменимых и несущественных биофакторов) в стареющем организме. Примерами таких биофакторов являются жирные кислоты омега-3, пищевые волокна, α -токоферол, витамин D, тиамин, фолиевая кислота, АЛК. Данный список потенциально полезных биофакторов для профилактики и лечения возрастных заболеваний не является исчерпывающим и требует дополнения [65].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Одним из прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста является болезнь Альцгеймера (БА), которая сопровождается нарастающей деменцией. В основе патоморфологических изменений при БА лежит накопление нейрофибриллярных клубков внутри нейронов и аномальное отложение пептида β -амилоида. В патогенезе БА значимую роль играют митохондриальные дисфункции, приводящие к нарушениям биоэнергетических свойств клетки. F. Dieter et al. в эксперименте исследовали влияние АЛК на митохондриальную дисфункцию, используя клеточную модель БА. Полученные результаты показали, что АЛК усиливает митохондриальный мембранный потенциал, что приводит к повышению уровня аденозинтрифосфата (АТФ), являющегося индикатором улучшения функции митохондрий [66]. Продолжаются работы над лекарственными препаратами, обладающими нейропротективным эффектом [67], изучается возможность применения АЛК в лечении БА с учетом ее способности предотвращать избыточное образование свободных радикалов, регулировать метаболизм, производство энергии и биогенез митохондрий [68, 69].

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к стойкой инвалидизации пациентов. Различают несколько вариантов течения заболевания. Самым частым вариантом является ремиттирующий тип течения, который неизбежно трансформируется во вторично-прогрессирующее течение с обострениями и без обострений, реже встречается первично-прогрессирующее течение заболевания, также с обострениями и без них. Оценку тяжести обострений и инвалидизации принято оценивать по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Кроме патогенетической терапии рассеянного склероза препаратами, изменяющими течение рассеянного

склероза (ПИТРС), а также терапии купирования обострений глюкокортикостероидами, активно используется метаболическая терапия, включающая в себя антиоксидантные и нейропротективные препараты, в том числе АЛК. Их применение объясняется теорией патогенеза РС «outside-in», построенной на предположении, что аутореактивные Т-клетки взаимодействуют с эндотелиальными и другими клетками гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а после встречи с аутоантигеном начинают активно пролиферировать, секретировать провоспалительные цитокины, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ с последующей миграцией моноцитов, макрофагов, В-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов и развитию процессов демиелинизации и нейродегенерации. Указанные процессы сопровождаются образованием большого количества активных форм кислорода, высвобождением матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), растворимой внутриклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1), что отражает процессы активного оксидативного стресса, который не только повреждает клетки ЦНС, но способствует более активной миграции Т-клеток и моноцитов в ЦНС.

Несколько работ показали значимое снижение уровня ММР-9, sICAM-1 как при применении ПИТРС, так и при применении АЛК [70, 71]. Согласно систематическому обзору и метаанализу, антиоксидантная и противовоспалительная эффективность АЛК в лечении РС показана в нескольких работах. В модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей, АЛК ингибировала активность иммунных клеток и воспалительной инфильтрации в ЦНС, снижала миграцию клеток через ГЭБ, повышала целостность последнего, способствовала увеличению популяции олигодендроцитов и регенерации нейронов. Сообщалось, что у пациентов с РС на фоне применения АЛК оставался стабильным или снижался показатель EDSS, однако, данный факт требует более детального исследования в связи с некоторыми особенностями выборки пациентов. Примечательно исследование, в котором было показано, что у 39 пациентов с РС на фоне лечения АЛК было отмечено уменьшение количества новых и увеличивающихся бляшек при проведении МРТ головного мозга, что косвенно свидетельствует о противоречивом влиянии препарата [72].

Исследовалось и влияние АЛК на течение обострения заболевания. В исследовании приняли участие 42 пациента с длительностью обострения РС 10 дней на момент госпитализации. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе проводилась стандартная терапия метилпреднизолоном в суточной дозе 1000 мг в течение 5 дней, а во 2-й группе к стандартному лечению было добавлено внутривенное введение АЛК в суточной дозе 600 мг в течение 5 дней с последующим переводом на пероральный прием в той же дозе в течение 5 нед. Степень инвалидизации по расширенной шкале EDSS на момент начала терапии была выше во 2-й группе. Согласно результатам, более выраженная положительная динамика по показателям EDSS наблюдалась в группе пациентов с АЛК. Такая динамика сохранялась не только в острый период на протяжении 14 дней, но и в последующие 4 нед. При этом была

отмечена хорошая переносимость АЛК и высокая приверженность терапии со стороны всех пациентов [73].

Как уже отмечалось, при РС параллельно с аутоиммунным воспалением идет процесс нейродегенерации. В доказательство влияния АЛК на процессы нейродегенерации, вызываемые митохондриальной дисфункцией и оксидативным повреждением, представлены данные некоторых исследований. Так, в одном из слепых плацебо-контролируемых исследований, где пациенты со вторично-прогрессирующим РС длительно принимали АЛК в суточной дозе 1200 мг, продемонстрировано, что степень атрофии головного мозга в исследуемой группе была в 3 раза меньше по сравнению с контрольной [74]. Часто при прогрессирующих формах РС встречаются стойкие нарушения функции ходьбы, отчасти вызванные нарушением координации движений, что значительно снижает качество жизни пациентов. Проведено 2-летнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 21 участника со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС). Все пациенты группы соответствовали следующим критериям: доказанное прогрессирование инвалидизации ($EDSS \leq 6$), отсутствие обострений в течение последних 5 лет, способность выполнить тест ходьбы на 25 футов без поддержки, получение терапии глатирамер ацетатом, интерфероном бета-1b либо отсутствие терапии. Оценку проводили при помощи теста «Time up and Go» (оценка мобильности, статического и динамического равновесия). Результаты показали, что у пациентов с ВПРС прием АЛК в суточной дозе 1200 мг способен сохранить функцию ходьбы, в том числе за счет улучшения некоторых показателей функции равновесия, особенно при исходно более низких показателях EDSS [75].

КОМПРЕССИОННЫЕ РАДИКУЛОПАТИИ

Применение антиоксидантной терапии, в том числе АЛК, в лечении компрессионной радикулопатии имеет множество примеров [76–78]. В проспективном обсервационном исследовании оценивалась эффективность реабилитации молодых пациентов ($n = 128$) с дискогенной радикулопатией. Выборка была поделена на 3 группы. Первая группа получала комбинированную терапию, включавшую протокол немедикаментозной реабилитации и ежедневный прием 600 мг АЛК, 1000 мг ацетил-L-карнитина, 50 мг ресвератрола и 800 мг холекальциферола в течение 30 дней; 2-я группа получала только немедикаментозную терапию в рамках указанного протокола и 3-я группа получала медикаментозную терапию аналогично первой без физических методов реабилитации. Клиническая оценка проводилась перед началом лечения (T0), через 30 дней от начала лечения (T1) и через 60 дней после окончания лечения (T2). В качестве инструментов оценки применялись следующие шкалы: числовая рейтинговая шкала, опросник Освестри, шкала оценки качества жизни. Также всем пациентам проводилось стабилметрическое исследование. Комбинированная терапия продемонстрировала статистически лучшие результаты по сравнению с другими группами на этапе T1 по боли ($p < 0,05$), степени нарушения жизнедеятельности ($p < 0,05$) и качеству жизни ($p < 0,05$);

на этапе T2 – только по боли ($p < 0,05$) и качеству жизни ($p < 0,05$). Из анализа данных стабилметрической оценки наблюдалось статистически значимое улучшение только в 1-й группе на этапе T2 ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. Полученные результаты позволили сделать вывод об эффективности комплексного использования АЛК, ацетил-L-карнитина, ресвератрола и холекальциферола в сочетании с немедикаментозными методами в терапии дискогенной радикулопатии [79].

Оценка эффективности использования АЛК в качестве адъювантной терапии при применении пульсовой радиочастотной абляции для лечения хронической пояснично-крестцовой радикулопатии обсуждается в работе K.A. Abdelrahman et al., в которой 120 пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией были распределены на 2-й группы. Пациентам обеих групп была проведена пульсовая радиочастотная абляция, в дополнение к которой пациенты 2-й группы получали АЛК перорально в суточной дозе 1800 мг в 3 приема в течение 3 нед., затем в суточной дозе 600 мг еще в течение 2 нед. Оценка проводилась с использованием числовой аналоговой шкалы боли и опросника Освестри. Лучшие результаты наблюдались у пациентов 2-й группы через 3 и 6 мес. после вмешательства [80].

Помимо клинических исследований эффективность применения АЛК в лечении компрессионно-ишемической радикулопатии показана в экспериментах на животных моделях [81, 82].

ТУННЕЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА

Туннельная нейропатия срединного нерва (синдром запястного канала) характеризуется ишемией нерва, эндоневральным отеком, венозным стазом и последующими метаболическими изменениями. Существует два подхода к решению проблемы: хирургический (декомпрессия нерва) и консервативный. Причем использование хирургического лечения не исключает последующего применения медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. В двойное слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование было включено 64 пациента с верифицированным синдромом запястного канала. Всем пациентам была проведена хирургическая декомпрессия срединного нерва, после чего половина пациентов получала АЛК в течение 40 дней, другая половина – плацебо. Оценивалось наличие приступов боли, потребность применения анальгетиков, показатели Бостонского опросника оценки карпального туннельного синдрома, также проводилось электронейромиографическое исследование через 3 мес. после операции. По результатам исследования, АЛК не оказала существенного улучшения скорости проведения импульса по нерву и не повлияла на показатели Бостонского опросника оценки карпального туннельного синдрома. Однако в группе, получавшей АЛК, было отмечено статистически значимое снижение частоты приступов послеоперационной боли. Также была отмечена хорошая переносимость АЛК. Авторы рассмотрели возможность использования АЛК в качестве стандартной

послеоперационной терапии после хирургической декомпрессии срединного нерва в запястном канале при условии подтверждения полученных результатов в более крупных исследованиях [83]. Более впечатляющие результаты получили авторы рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, которые пришли к выводу, что курсовое введение АЛК, начатое за 1 мес. до хирургической декомпрессии и продолженное в течение 2 мес. после нее, значительно улучшает клинические и нейрофизиологические результаты [84].

В другом исследовании изучалось влияние АЛК на интенсивность болевого синдрома при терапевтическом лечении синдрома запястного канала. В исследовании приняли участие 115 пациентов, поделенных на 3 группы. Всем участникам исследования проводились ортезирование запястья и физиотерапевтические процедуры. Пациенты 2-й группы дополнительно получали АЛК перорально, а пациентам 3-й группы стартовая терапия АЛК проводилась внутривенным введением с последующим переходом на пероральный прием. Все пациенты были обследованы до начала лечения, а также спустя 1 и 3 мес. от начала терапии. Анализ полученных результатов выявил значительное преимущество комбинированного введения АЛК по сравнению с пациентами, которые получали АЛК только перорально или не получали ее вообще [85].

Еще одно проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование ставило целью оценку роли R-изомера АЛК у 134 пациентов, страдающих синдромом запястного канала легкой и средней степени тяжести. Группа А получала R-АЛК в дозировке 600 мг в день в течение 60 дней, группа В – контрольная, препарат не получала. В группе А наблюдалось статистически значимое уменьшение боли по сравнению с контрольной группой. Бостонский опросник оценки карпального туннельного синдрома значительных улучшений по другим симптомам и функциям не выявил. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что курсовое лечение синдрома запястного канала легкой и средней степени тяжести R-АЛК в течение 2 мес. приводит к положительным краткосрочным результатам, даже при рассмотрении хирургической декомпрессии нерва в качестве методики выбора [86].

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление является универсальной реакцией организма на повреждение вне зависимости от причины, которая может носить как эндогенный, так и экзогенный характер. К маркерам воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Ряд метаанализов, проведенных по исследованиям клинических испытаний, опубликованным в базах данных PubMed, ISI, Web of Science, Кокрановской библиотеки и Scopus, был посвящен изучению влияния АЛК на маркеры воспаления. В одном из систематических анализов, проведенном в 2018 г., было изучено 508 источников, из которых 11 были включены в метаанализ [87]. Полученные результаты показали влияние АЛК на уровень СРБ в виде его значительного снижения

с выраженной гетерогенностью между выбранными исследованиями. Анализ показал, что АЛК может значительно снизить уровень СРБ в сыворотке, при исходном уровне более 3 мг/л и при продолжительности курса более 8 нед. Также был сделан вывод, что АЛК способна снижать уровень СРБ только у пациентов, не страдающих диабетом.

В другом метаанализе, проведенном после систематического поиска в тех же базах данных, использовалась модель случайных эффектов для изучения влияния АЛК на уровень СРБ в крови. Общее количество участников в 16 исследованиях составило 1040, из которых 515 получали АЛК, а 525 – плацебо. Продолжительность исследований составляла от 1,5 до 52 нед. В большинстве включенных исследований суточная доза АЛК была равной 600 мг, но в 6 исследованиях использовались другие суточные дозы – 300, 400, 800, 900 и 1200 мг. Мета-регрессионный анализ показал, что продолжительность приема АЛК играет ключевую роль в снижении уровня СРБ, оптимальной является длительность в 12 нед. или менее, что указывает на кратковременное и преходящее влияние АЛК на уровни СРБ. Наибольший эффект достигался при суточной дозе в 600 мг, что подтверждалось статистически значимым снижением СРБ. В исследованиях, где АЛК вводилась в более высоких или меньших дозах, не наблюдалось значительного снижения уровней СРБ, что указывает на возможную U-образную кривую действия АЛК [88].

Если результаты приведенных систематических обзоров и метаанализов однозначно подтверждают способность АЛК снижать уровень маркеров воспаления в сыворотке крови, то взгляды на зависимость «доза – эффективность» противоречивы. В 2023 г. были опубликованы данные систематического обзора и метаанализа 20 рандомизированных контролируемых исследований с общим размером выборки 947 участников по изучению эффективности АЛК в зависимости от применяемой дозы. Для оценки размера эффективности рассчитывали средневзвешенные различия и 95%-ный доверительный интервал, неоднородность между исследованиями оценивалась с использованием Q-критерия Кокрана. Зависимость «доза – эффективность» оценивалась с использованием дробного полиномиального моделирования. Результаты метаанализа показали, что добавление АЛК к базовой терапии значительно снижает уровень СРБ и концентрации TNF- α . Никаких признаков отклонения от линейности между дозой и продолжительностью приема АЛК в отношении концентрации СРБ, IL-6 и TNF- α в сыворотке обнаружено не было. Был сделан вывод, что добавление АЛК к базовой терапии снижает уровень маркеров воспаления, не имея доказательств нелинейной связи с дозой или продолжительностью лечения [89].

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Прошедшая пандемия COVID-19 стимулировала исследования в области применения АЛК для лечения клинических проявлений коронавирусной инфекции как при остром, так и при хроническом течении. В работе

G. Pagano et al. обсуждается защитное действие АЛК, коэнзима Q10 и карнитина при ряде хронических заболеваний, многократно описанное в научной литературе. Авторы делают вывод о возможности применения указанных митохондриальных нутриентов в качестве компонентов адьювантной терапии, направленной на противодействие окислительному стрессу при сепсисе и других острых заболеваниях, включая пневмонию, связанную с COVID-19 [90, 91].

Несмотря на большое количество имеющихся данных о молекулярных механизмах цитокинового шторма и полиорганной недостаточности, возникающих при многих нозологиях, в случае COVID-19 информация ограничена. Цитокиновый шторм, наблюдаемый у пациентов с тяжелым течением COVID-19, способствует разрушению эндотелия, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и смерти. В связи с этим изучалась возможная роль АЛК и пальмитоилэтаноламида (ПЭА) в противодействии механизмам перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и воспалительных цитокинов. В качестве модели *in vitro* были использованы стимулированные липополисахаридом (ЛПС) эпителиальные клетки легких человека, которые имитировали молекулярный паттерн, связанный с патогеном, и воспроизводили клеточные сигнальные пути при синдроме цитокинового шторма. В этой модели острого повреждения легких исследовалось влияние комбинированного воздействия АЛК и ПЭА на цитокиновый шторм. Результаты показали, что комбинация АЛК и ПЭА может снижать уровни АФК и оксида азота, воздействуя на основные цитокины при воспалении, вызванном COVID-19. Эта работа впервые открыла новую стратегию противодействия воспалительному повреждению, связанному с COVID-19, путем восстановления каскадной активации иммунного ответа [92].

Хроническое течение COVID-19 отличается от острого и имеет характеристики, сходные с синдромом хронической усталости. Целью проспективного наблюдательного исследования было изучение влияния комбинации коэнзима Q10 и АЛК на клинические проявления хронической коронавирусной инфекции. Пациенты в количестве 174 человек с хроническим течением COVID-19 были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n = 116) получали в качестве лечения комбинацию коэнзима Q10 с АЛК, в то время как пациенты 2-й группы (n = 58) никакого лечения не получали. Результаты оценивались по шкале FSS (Fatigue Severity Scale). Положительный результат был получен у 62 (53,5%) пациентов основной группы и у 2 (3,5%) пациентов контрольной группы. Однако авторы указывают на необходимость подтверждения результатов посредством двойного слепого плацебоконтролируемого исследования большей продолжительности [93].

Одним из признанных проявлений COVID-19 является потеря обоняния. Оценка влияния АЛК на восстановление утраченного обоняния было целью следующего исследования. В это рандомизированное контролируемое исследование были включены 128 взрослых пациентов,

у которых наблюдалась стойкая потеря обоняния в течение более 3 мес. после заражения COVID-19. Участники были случайным образом разделены на 2 группы, одна из которых получала лечение в виде обонятельной тренировки и АЛК, а вторая – обонятельную тренировку и плацебо. Длительность терапии составила 12 нед. Обонятельную дисфункцию оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и теста Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). Обе группы улучшили показатели ВАШ и CCCRC. Не было выявлено существенных различий между группами, тем не менее показатели основной группы несколько превышали показатели группы сравнения. В целом наблюдалось значительное улучшение обонятельной функции у пациентов обеих групп. Однако, учитывая отсутствие существенной разницы между результатами в группах, авторы считают, что дополнительное введение в терапевтическую схему АЛК не имеет преимуществ перед только обонятельной тренировкой [94].

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ

Антиоксидантные свойства АЛК побуждают исследователей к поиску возможного использования препарата в комплексной терапии широкого спектра заболеваний, выходящих за рамки инструкции по применению и имеющих на сегодняшний день клинических рекомендаций. В частности, в статье N.R. Indika et al. обсуждается возможность применения витаминов, минералов и кофакторов, включая АЛК, в коррекции расстройств аутистического спектра у детей. В качестве обоснования их использования авторы приводят данные о дефиците витаминов и ионов металлов, необходимых для функционирования нейромедиаторов [95]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном A. Abu-Zaid et al. изучалось влияние АЛК на различные кардиометаболические факторы риска и гормональные параметры у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Было показано, что добавление АЛК в схему терапии улучшает некоторые гормональные показатели и является эффективной дополнительной терапией для лечения женщин с СПКЯ [96].

Также выявлено влияние АЛК на липидный профиль, мужское бесплодие, потерю веса, гликемический контроль и функцию почек у пациентов с диабетической нефропатией [97–100].

Диабетическая ретинопатия и синдром сухого глаза – проблема, с которой сталкиваются пациенты с СД. Экспериментальные исследования продемонстрировали положительное влияние АЛК при синдроме сухого глаза и диабетической ретинопатии за счет снижения экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в эпителиальных клетках роговицы и уменьшения окислительного стресса. Есть данные, что АЛК с генистеином и витаминами могут защищать клетки сетчатки и снижать воспалительный эффект у пациентов с диабетом [101].

В ряде исследований сообщалось о влиянии АЛК на показатели ожирения – вес, индекс массы тела, окружность талии, соотношение окружности талии к окружности

бедер и жировую массу, в то время как влияние дозы и продолжительности приема АЛК на данные показатели описано в единственном метаанализе [102].

Несомненный интерес представляют систематический обзор и метаанализ оценки влияния АЛК на липидный профиль. Уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке были значительно ниже у субъектов, получавших АЛК, по сравнению с контрольной группой, при этом существенных изменений не обнаружено для липопротеинов высокой плотности. АЛК снижала уровни триглицеридов в сыворотке как в диабетических, так и в недиабетических группах по сравнению с контрольной группой. Данный метаанализ показал способность АЛК благоприятно влиять на липидный профиль. Однако авторы считают, что для подтверждения полученных результатов необходимы дополнительные исследования [103].

БЕЗОПАСНОСТЬ АЛК

Изучение безопасности применения АЛК входило практически во все приведенные выше исследования. Кроме того, в 2020 г. были опубликованы результаты систематического обзора литературы и метаанализа доступных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, посвященных изучению профиля безопасности АЛК. Были объединены данные 71 клинического исследования, включающего 155 групп лечения, в которые вошли 4 749 пациентов, из которых 2 558 получали лечение АЛК, а 2 294 – плацебо. Метаанализ показал, что прием АЛК не вызывал риска развития каких-либо нежелательных явлений. Применение АЛК было безопасным даже в подгруппах, имеющих риски по курению, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету, беременности, неврологическим расстройствам, ревматическим заболеваниям, тяжелой почечной недостаточности, а также в детском и подростковом возрасте [104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая информацию, полученную в результате анализа большого массива научной литературы, можно сделать следующие выводы.

АЛК обладает не только выраженным антиоксидантным действием, но также способностью хелатирования токсичных металлов, повышения внутриклеточного уровня глутатиона, снижения уровня глюкозы в крови, преодоления инсулинорезистентности, участия в метаболизме митохондрий, стимуляции выработки цАМФ, нормализации липидного профиля, снижения уровня маркеров воспаления и др.

Показания к применению препаратов АЛК, зарегистрированных в РФ, ограничены диабетической и алкогольной полинейропатиями.

Исходя из положительного эффекта применения АЛК в лечении различных симптомов и нозологий, перечень показаний требует пересмотра, расширения и дополнения. 

Поступила / Received 29.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2024
Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J*. 1957;31(10):1789–1799. <https://doi.org/10.1042/bj0311789>.
- Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951;114(2952):93–94. <https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93>.
- Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acid. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. 1957;18:319–347. <https://doi.org/10.1002/9780470122631.ch8>.
- Усачева АМ, Черников АВ, Карманова ЕЕ, Брусков ВИ. Фармакологические аспекты применения липоевой кислоты (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(11):9–17. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-11-9-17>.
- Usacheva AM, Chernikov AV, Karmanova EE, Bruskov VI. Pharmacological aspects of the use of lipoic acid (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(11):9–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-11-9-17>.
- Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*. 2017;66(11):947–959. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1079-6>.
- Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(11):1257–1267. <https://doi.org/10.1177/0091270003258654>.
- Uchida R, Okamoto H, Ikuta N, Terao K, Hirota T. Investigation of Enantioselective Membrane Permeability of α -Lipoic Acid in Caco-2 and MDCKII Cell. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):155. <https://doi.org/10.3390/ijms17020155>.
- Kobayashi Y, Ito R, Saito K. Enantiomeric determination of α -lipoic acid in urine by LC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;166:435–439. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.042>.
- Lechner S, Steimbach RR, Wang L, Deline ML, Chang YC, Fromme T et al. Chemoproteomic target deconvolution reveals Histone Deacetylases as targets of (R)-lipoic acid. *Nat Commun*. 2023;14(1):3548. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39151-8>.
- Keith DJ, Butler JA, Berner B, Dixon B, Johnson S, Garrard M et al. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S- α -lipoic acid: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2012;66(3):199–206. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.05.002>.
- 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;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
- Booker SJ. Unraveling the pathway of lipoic acid biosynthesis. *Chem Biol*. 2004;11(1):10–12. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.01.002>.
- Morikawa T, Yasuno R, Wada H. Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Lett*. 2001;498(1):16–21. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02469-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02469-3).
- Sulo P, Martin NC. Isolation and characterization of LIP5, a lipoate biosynthetic locus of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*. 1993;268(23):17634–17639. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8349643>.
- Thomsen-Zieger N, Schachtner J, Seeber F. Apicomplexan parasites contain a single lipoic acid synthase located in the plastid. *FEBS Lett*. 2003;547(1-3):80–86. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00673-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00673-2).
- Gueguen V, Machereel D, Jaquinod M, Douce R, Bourguignon J. Fatty acid and lipoic acid biosynthesis in higher plant mitochondria. *J Biol Chem*. 2000;275(7):5016–5025. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.7.5016>.
- Amenta F, Buccioli M, Ben DD, Lambertucci C, Navia AM, Ngouadjeu Ngintendem MA et al. Ex-vivo absorption study of lysine R-lipoate salt, a new pharmaceutical form of R-ALA. *Eur J Pharm Sci*. 2018;118:200–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.025>.
- Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(1-2):359–378. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00269-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00269-9).
- Wang JQ, Ling X, Wang HJ, Chen FE. α -Lipoic acid chemistry: the past 70 years. *RSC Adv*. 2023;13(51):36346–36363. <https://doi.org/10.1039/d3ra07140e>.
- Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses*. 2006;66(1):110–117. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.07.020>.
- Shay KP, Michels AJ, Li W, Kong AN, Hagen TM. Cap-independent Nrf2 translation is part of a lipoic acid-stimulated detoxification stress response. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(6):1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.04.002>.
- Shi C, Zhou X, Zhang J, Wang J, Xie H, Wu Z. α -Lipoic acid protects against the cytotoxicity and oxidative stress induced by cadmium in HepG2 cells through regeneration of glutathione by glutathione reductase via Nrf2/ARE signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;45:274–281. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.003>.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*. 1997;29(3):315–331. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(96\)00474-0](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(96)00474-0).
- Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(3):22–32. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10787>.
- Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova YeM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α -lipoic acid preparations. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(3):22–32. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10787>.
- Venkatraman MS, Chittiboyina A, Meingassner J, Ho CI, Varani J, Ellis CN et al. Alpha-Lipoic acid-based PPARgamma agonists for treating inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res*. 2004;296(3):97–104. <https://doi.org/10.1007/s00403-004-0480-5>.
- Sen CK. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol*. 1998;55(11):1747–1758. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)00672-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00672-2).
- Kihara M, Low PA. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol*. 1995;132(2):180–185. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(95\)90023-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(95)90023-3).
- Kowluru RA. Effect of advanced glycation end products on accelerated apoptosis of retinal capillary cells under in vitro conditions. *Life Sci*. 2005;76(9):1051–1060. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.017>.
- Miinea C, Kuruvilla R, Merriks H, Eichberg J. Altered arachidonic acid biosynthesis and antioxidant protection mechanisms in Schwann cells grown in elevated glucose. *J Neurochem*. 2002;81(6):1253–1262. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00912.x>.
- Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(2):227–250. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00017-r](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00017-r).
- Murase K, Hattori A, Kohno M, Hayashi K. Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem Mol Biol Int*. 1993;30(4):615–621. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401318/>.
- Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(18):2721–2731. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.972935>.
- Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA et al. *Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00006-I) AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335>.
- Строков ИА, Оганов ВВ. Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):99–106. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106>.
- Strokov IA, Oganov VV. Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106>.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. <https://doi.org/10.1155/2012/456279>.
- Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*. 2022;15(1):18. <https://doi.org/10.3390/nu15010018>.
- Silsby M, Feldman EL, Dortch RD, Roth A, Haroutounian S, Rajabally YA et al. Advances in diagnosis and management of distal sensory polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(12):1025–1039. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328489>.
- Девликамова ФИ, Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ. Радикулопатия у пациента с диабетической полинейропатией: сложности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(2):146–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151>.
- Devlikamova FI, Maksimov YuN, Khaibullina DKh. Radiculopathy in diabetic polyneuropathy patients: difficulties in the diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):146–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151>.
- Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал*

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):113–120. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120>.
- Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Stokov IA. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120>.
40. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1–5. <https://doi.org/10.1159/000459641>.
 41. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meiner HP, Lobisch M, Schotte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
 42. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365–2370. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>.
 43. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. <https://doi.org/10.2337/dc11-0503>.
 44. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790. <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>.
 45. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2020;12(11):3254. <https://doi.org/10.3390/nu12113254>.
 46. Mrakic-Spota S, Vezzoli A, Maderna L, Gregorini F, Montorsi M, Moretti S et al. R(+)-Thioctic Acid Effects on Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients: Preliminary Results by Electron Paramagnetic Resonance and Electroneurography. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1767265. <https://doi.org/10.1155/2018/1767265>.
 47. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
 48. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(16):3634. <https://doi.org/10.3390/nu15163634>.
 49. Prado MB Jr, Adiao KJB. Ranking Alpha Lipoic Acid and Gamma Linolenic Acid in Terms of Efficacy and Safety in the Management of Adults With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Can J Diabetes*. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2024.01.007>.
 50. Ran GL, Li YP, Lu LC, Lan SH. Disease-modifying therapies for diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2024;38(2):108691. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108691>.
 51. Zhao M, Chen JY, Chu YD, Zhu YB, Luo L, Bu SZ. Efficacy of epalrestat plus α -lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Neural Regen Res*. 2018;13(6):1087–1095. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.233453>.
 52. Frediani JK, Lal AA, Kim E, Leslie SL, Boorman DW, Singh V. The role of diet and non-pharmacologic supplements in the treatment of chronic neuropathic pain: A systematic review. *Pain Pract*. 2024;24(1):186–210. <https://doi.org/10.1111/papr.13291>.
 53. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD012967. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012967.pub2>.
 54. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhazef H, Elkhamisy ET, El-Sehrawy AA. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(9):1531–1534. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200506081407>.
 55. Чуканова ЕИ. Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ*. 2010;18(16):1027–1030. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vliyanie_Tioktacidina_na_klinicheskie_proyavleniya_i_techenie_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
 56. Чуканова ЕИ. The influence of Thioctic acid on the clinical manifestations and course of dyscirculatory encephalopathy. *RMJ*. 2010;18(16):1027–1030. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vliyanie_Tioktacidina_na_klinicheskie_proyavleniya_i_techenie_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
 57. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений. *PMЖ*. 2014;22(10):759–761. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Primenenie_antioksidantnykh_preparatov_v_kompleksnoy_patogeneticheskoy_terapii_sosudistykh_kognitivnykh_narusheniy/?ysclid=lump63w3ft346686237.
 58. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. The use of antioxidant drugs in complex pathogenetic therapy of vascular cognitive impairment. *RMJ*. 2014;22(10):759–761. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Primenenie_antioksidantnykh_preparatov_v_kompleksnoy_patogeneticheskoy_terapii_sosudistykh_kognitivnykh_narusheniy/?ysclid=lump63w3ft346686237.
 59. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Есин ОР. Диабетическая энцефалопатия: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107149>.
 60. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Есин ОР. Diabetic encephalopathy: current insights and potential therapeutic strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107149>.
 61. Gilron I, Robb S, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Duggan S, Milev R. Randomized, double-blind, controlled trial of a combination of alpha-lipoic acid and pregabalin for neuropathic pain: the PAIN-CARE trial. *Pain*. 2024;165(2):461–469. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003038>.
 62. Скляр ИА, Воробьева ОВ, Шаряпова РБ, Садеков РК. Тиоктацид в лечении алкогольной полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2001;(2):39–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_patogenez_klinika_lechenie.html.
 63. Скляр ИА, Воробьева ОВ, Шаряпова РБ, Садеков РК. Thioctic acid in the treatment of alcoholic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy*. 2001;(2):39–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_patogenez_klinika_lechenie.html.
 64. Ковражкина ЕА, Айриян НЮ, Серкин ГВ, Глушков КС, Павлов НА, Гехт АБ и др. Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(2):33–37.
 65. Ковражкина ЕА, Айриян НЮ, Серкин ГВ, Глушков КС, Павлов НА, Гехт АБ et al. Possibilities and prospects for using berlition for the treatment of alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(2):33–37. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15002318>.
 66. Pirlich M, Kiok K, Sandig G, Lochs H, Grune T. Alpha-lipoic acid prevents ethanol-induced protein oxidation in mouse hippocampal HT22 cells. *Neurosci Lett*. 2002;328(2):93–96. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00415-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00415-9).
 67. Dinicola S, Fuso A, Cucina A, Santiago-Reyes M, Verna R, Unfer V et al. Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4739–4754. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15534.
 68. Werida RH, Elshafiey RA, Ghoneim A, Elzawawy S, Mostafa TM. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2022;30(9):7281–7292. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07124-0>.
 69. Lee DW, Park HC, Kim DH. Protective effect of alpha-lipoic acid and epalrestat on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in zebrafish. *Muscle Nerve*. 2024;69(4):498–503. <https://doi.org/10.1002/mus.28047>.
 70. Frank J, Kisters K, Stirban OA, Obeid R, Lorkowski S, Wallert M et al. The role of biofactors in the prevention and treatment of age-related diseases. *Biofactors*. 2021;47(4):522–550. <https://doi.org/10.1002/biof.1728>.
 71. Dieter F, Esselun C, Eckert GP. Redox Active α -Lipoic Acid Differentially Improves Mitochondrial Dysfunction in a Cellular Model of Alzheimer and Its Control Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9186. <https://doi.org/10.3390/ijms23169186>.
 72. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. Natural Molecules and Neuroprotection: Kynurenic Acid, Pantethine and α -Lipoic Acid. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):403. <https://doi.org/10.3390/ijms22010403>.
 73. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Бисага ГН, Скулябин ДИ, Полтавский ИД. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):3–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>.
 74. Litvinenko IV, Krasakov IV, Bisaga GN, Skulyabin DI, Poltavsky ID. Modern concept of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and treatment strategy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):3–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>.
 75. Dos Santos SM, Romeiro CFR, Rodrigues CA, Cerqueira ARL, Monteiro MC. Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Lipoic Acid: Beneficial or Harmful in Alzheimer's Disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8409329. <https://doi.org/10.1155/2019/8409329>.
 76. Yadav V, Marracci G, Lovera J, Woodward W, Bogardus K, Marquardt W et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2005;11(2):159–165. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11430a>.

71. Хабиров ФА, Есин РГ, Хайбуллин ТИ, Рогожин АА, Бабичева НН, Аверьянова ЛА, Гранатов ЕВ. Сенсорные расстройства при рассеянном склерозе и возможности их коррекции тиоктовой кислотой. *Неврологический вестник*. 2010;XLII(1):37–40. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13578>. Khabirov FA, Esin RG, Khaibullin TI, Rogozhin AA, Babicheva NN, Averjanova LA, Granatov EV. Sensor disorders at multiple sclerosis and means of their correction by thioctic acid. *Neurology Bulletin*. 2010;XLII(1):37–40. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13578>.
72. Xie H, Yang X, Cao Y, Long X, Shang H, Jia Z. Role of lipoic acid in multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(3):319–331. <https://doi.org/10.1111/cns.13793>.
73. Тарасова СВ, Курапов МА. Опыт применения препаратов тиоктовой кислоты в комплексном лечении пациентов с обострением рассеянного склероза. *Фарматека*. 2014;(19):59–63. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/archive/article/30537?ysclid=lumqbyu1tl781535135>. Tarasova SV, Kurapov MA. Experience of the use of thioctic acid in complex treatment of patients with multiple sclerosis exacerbations. *Pharmateka*. 2014;(19):59–63. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/30537?ysclid=lumqbyu1tl781535135>.
74. Spain R, Powers K, Murchison C, Heriza E, Wings K, Yadav V et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e374. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000374>.
75. Loy BD, Fling BW, Horak FB, Bourdette DN, Spain RI. Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complement Ther Med*. 2018;41:169–174. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.09.006>.
76. Ranieri M, Sciuscio M, Cortese AM, Santamato A, Di Teo L, Ianieri G et al. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3 Suppl):45–50. <https://doi.org/10.1177/039463200902205309>.
77. Latini E, Bonasia G, Petroselli L, Mazzola M, Musa F, Santoboni F et al. Alpha-Lipoic Acid, Palmitoylethanolamide, Myrrh, and Oxygen-Ozone Therapy Improve Pharmacological Therapy in Acute Painful Lumbosacral Radiculopathy due to Herniated Disc. *Pain Physician*. 2023;26(4):E363–E373. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535783/>.
78. Bonetti M, Lauritano D, Ottaviani GM, Fontana A, Zambello A, Della Gatta L et al. Oxygen-Ozone Therapy Associated with Alpha Lipoic Acid Plus Palmitoylethanolamide and Myrrh versus Ozone Therapy in the Combined Treatment of Sciatic Pain Due to Herniated Discs: Observational Study on 318 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5716. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095716>.
79. Scaturro D, Vitagliani F, Tomasello S, Sconza C, Respizzi S, Letizia Mauro G. Combined Rehabilitation with Alpha Lipoic Acid, Acetyl-L-Carnitine, Resveratrol, and Cholecalciferol in Discogenic Sciatica in Young People: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2197. <https://doi.org/10.3390/medicina59122197>.
80. Abdelrahman KA, Ibrahim AS, Osman AM, Aly MG, Ali AS, Farrag WS. Alpha lipoic acid with pulsed radiofrequency in treatment of chronic lumbosacral radicular pain: A prospective, randomized study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26344. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026344>.
81. Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y, Ozbag D. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009;4:22. <https://doi.org/10.1186/1749-7221-4-22>.
82. Yildirim CH, Yucetas SC, Kaya M, Ozic C, Balioğlu MB, Ustun H et al. Alpha-lipoic acid inhibits peridural fibrosis following laminectomy through the inactivation of TGF-β1, PDGF, PAI-1 and IL-6 expressions. *Turk Neurosurg*. 2015;25(1):90–99. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.10447-14.1>.
83. Boriani F, Granchi D, Roatti G, Merlini L, Sabatini T, Baldini N. Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial. *J Hand Surg Am*. 2017;42(4):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.01.011>.
84. Monroy Guizar EA, García Benavides L, Ambríz Plascencia AR, Pascoe González S, Totsuka Sutto SE, Cardona Muñoz EG, Méndez-Del Villar M. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Clinical and Neurophysiologic Recovery of Carpal Tunnel Syndrome: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Med Food*. 2018;21(5):521–526. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0056>.
85. Gülsah Ö, Bekir DE. Efficacy of intravenous alpha lipoic acid in the treatment of neuropathic pain due to carpal tunnel syndrome. *Ideggyogy Sz*. 2023;76(9-10):319–326. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0319>.
86. Passiatore M, Perna A, De-Vitis R, Taccardo G. The Use of Alfa-Lipoic Acid-R (ALA-R) in Patients with Mild-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Open Label Prospective Study. *Malays Orthop J*. 2020;14(1):1–6. <https://doi.org/10.5704/MOJ.2003.001>.
87. Saboori S, Falahi E, Eslampour E, Zeinali Khosroshahi M, Yousefi Rad E. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(8):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.04.003>.
88. Đukić L, Trajković L, Knežević T, Dimitrijević J, Krstić D, Stojanović M. The Effect of α-lipoic Acid on C-Reactive Protein Level: A Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Studies. *Dose Response*. 2022;20(4):15593258221126827. <https://doi.org/10.1177/15593258221126827>.
89. Vajdi M, Mahmoudi-Nezhad M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the randomized controlled trials on the effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory biomarkers. *Int J Vitam Nutr Res*. 2023;93(2):164–177. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000702>.
90. Pagano G, Manfredi C, Pallardó FV, Lyakhovich A, Tiano L, Trifuoggi M. Potential roles of mitochondrial cofactors in the adjuvant mitigation of proinflammatory acute infections, as in the case of sepsis and COVID-19 pneumonia. *Inflamm Res*. 2021;70(2):159–170. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01423-0>.
91. Rochette L, Ghibu S. Mechanisms Insights of Alpha-Lipoic Acid against Cardiovascular Diseases during COVID-19 Infection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7979. <https://doi.org/10.3390/ijms22157979>.
92. Uberti F, Ruga S, Farghali M, Galla R, Molinari C. A Combination of α-Lipoic Acid (ALA) and Palmitoylethanolamide (PEA) Blocks Endotoxin-Induced Oxidative Stress and Cytokine Storm: A Possible Intervention for COVID-19. *J Diet Suppl*. 2023;20(2):133–155. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1966152>.
93. Barletta MA, Marino G, Spagnolo B, Bianchi FP, Falappone PCF, Spagnolo L, Gatti P. Coenzyme Q10 + alpha lipoic acid for chronic COVID syndrome. *Clin Exp Med*. 2023;23(3):667–678. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00871-8>.
94. Figueiredo LP, Paim PVDSL, Cerqueira-Silva T, Barreto CC, Lessa MM. Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(1):101356. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101356>.
95. Indika NR, Frye RE, Rossignol DA, Owens SC, Senarathne UD, Grabrucker AM et al. The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2023;13(2):252. <https://doi.org/10.3390/jpm13020252>.
96. Abu-Zaid A, Baradwan S, Bukhari IA, Alyousef A, Abuzaid M, Saleh SAK et al. The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric, glycaemic, lipid, oxidative stress, and hormonal parameters in individuals with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci*. 2024;67(1):17–29. <https://doi.org/10.5468/ogs.23206>.
97. Dong L, Zhang X, Yang F, Li J, Yu X, Li Y. Effect of oral alpha-lipoic acid (ALA) on the treatment of male infertility: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e18453. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018453>.
98. Kucukgoncu S, Zhou E, Lucas KB, Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2017;18(5):594–601. <https://doi.org/10.1111/obr.12528>.
99. Mahmoudi-Nezhad M, Vajdi M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the effects of α-lipoic acid supplementation on glycemic markers in adults. *Nutrition*. 2021;82:111041. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111041>.
100. Sun F, Jiang D, Cai J. Effects of valsartan combined with α-lipoic acid on renal function in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00844-0>.
101. Ajith TA. Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(12):1883–1890. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13373>.
102. Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2020;74(6):e13493. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13493>.
103. Haghighatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;847:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.001>.
104. Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, Kennedy C, Georges CMG, Knežević T et al. Safety Evaluation of α-Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):1011. <https://doi.org/10.3390/antiox9101011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Х. Хайбуллина

Написание текста – Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина

Сбор и обработка материала – Д.Х. Хайбуллина, А.Р. Хайбуллина

Обзор литературы – Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина

Редактирование – Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dina Kh. Khaibullina

Text development – Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina

Collection and processing of material – Dina Kh. Khaibullina, Asiya R. Khaibullina

Literature review – Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina

Editing – Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov

Approval of the final version of the article – Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Хайбуллина Асия Рустамовна, ассистент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; asya-kazan@mail.ru

Information about authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Yuri N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Asiya R. Khaibullina, Assistant at the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; asya-kazan@mail.ru