



¹ Клиника профессора
Калинченко, Москва

² Российский
университет дружбы
народов, Москва

Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}, Л.О. Ворслов^{1, 2}, Ю.А. Тишова^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе фундаментальных теорий старения рассмотрены ключевые молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса – одного из универсальных патофизиологических механизмов биологического старения и патогенеза подавляющего большинства заболеваний, включая андрологические. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний прослежена на примере наиболее распространенных из них: мужского бесплодия, опухолевых заболеваний и заболеваний предстательной железы. Представлены краткий обзор и классификация антиоксидантов, потенциально эффективных для коррекции окислительного стресса в рамках комплексной фармакотерапии андрологических заболеваний.

На примере препарата Эспа-Липон дана подробная биохимическая и фармакологическая характеристика тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты – мощного эндогенного антиоксиданта с целым спектром уникальных и достоверно доказанных физиологических эффектов, которые обуславливают насущную клиническую необходимость включения препаратов альфа-липоевой кислоты в комплексную фармакотерапию рассмотренных в статье андрологических нарушений.

Ключевые слова: окислительный стресс, андрологические заболевания, антиоксиданты, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, мужское бесплодие, канцерогенез, заболевания предстательной железы, фармакотерапия

Введение

В настоящее время и в мире, и в России отмечаются существенный рост и омоложение заболеваний мужской мочеполовой сферы, которые традиционно составляют

предмет изучения такой междисциплинарной медицинской специальности, как андрология. Так, согласно официальной статистике, в среднем по РФ в 2014 г. показатель числа пациентов с забо-

леваниями мочеполовой системы достиг 11 655,0 на 100 тыс. населения, тогда как в 2002 г. он равнялся 8 675,6 (+34,3%) [1]. Показатель числа пациентов с заболеваниями предстательной железы в среднем по РФ в 2014 г. составил 2565,2 на 100 тыс. взрослого мужского населения, тогда как в 2002 г. он равнялся 1408,5 (+89,2%) [1]. В 2014 г. в РФ зарегистрировано 36 003 пациента с мужским бесплодием, тогда как в 2002 г. их было 22 456 (+60,3%). В среднем по РФ в 2014 г. показатель числа пациентов с мужским бесплодием составил 67,6 на 100 тыс. взрослого мужского населения, тогда как в 2002 г. – 44,1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы за эти 12 лет увеличилась с 19,84 до 54,94 на 100 тыс. мужского населения (+176,9%), злокачественными новообразованиями яичка – с 1,78 до 2,17 (+21,9%), а злокачественными новообразованиями полового члена – с 0,58 до 0,82 на 100 тыс. мужского населения [1]. Таким образом, повышение качества диагностики, внедрение новых диагностических методов, с одной стороны, а также недостаточно эффективная система профилактики заболеваний на фоне увеличения доли пожилого населения в РФ, с другой, закономерно обусловили рост андроло-



гической заболеваемости, регистрируемый на протяжении периода 2002–2014 гг.

Одновременно на фоне существенного роста андрологической заболеваемости клиницисты все чаще сталкиваются с негативной ситуацией, когда разработанные ведущими мировыми экспертами и применяемые десятилетиями схемы стандартной фармакотерапии конкретных андрологических нозологий с течением времени теряют эффективность. Этот феномен в определенной степени отражает эволюцию клинического портрета пациента-мужчины XXI в.: ухудшение общего состояния здоровья, прогрессирующее с возрастом и неминуемо негативно влияющее на андрологическое здоровье. Что делать в этих условиях? Следует отойти от универсальных, стандартных для всех пациентов схем фармакотерапии. Необходимо планировать диагностику и фармакотерапию андрологических заболеваний, основываясь на комплексном интегративном и междисциплинарном подходе в каждом конкретном случае. Это обеспечит персонализированный характер лечебно-диагностических мероприятий. Пришло время более широкого использования достижений фундаментальной науки, объясняющей общие универсальные механизмы биологического старения, с тем чтобы взять на вооружение современные фармакотерапевтические антивозрастные стратегии для более успешного решения проблемы андрологических заболеваний, в большинстве случаев связанных с возрастом.

Сегодня сформулировано около 300 различных теорий старения. Среди них наибольший научно-практический интерес представляют три теории, поскольку они позволяют разработать и предложить для клинической практики конкретные фармакотерапевтические опции для патогенетической коррекции патофизиологических процессов, характерных для подавляющего большинства заболеваний человека:

- 1) теломеразная теория, обосновывающая целесообразность назначения новой группы препаратов – активаторов теломеразы [2];
- 2) эндокринологическая (элевационная) теория В.М. Дильмана, согласно которой одним из эффективных средств профилактики рака и продления жизни может быть поддержание гормонов (прежде всего половых) в организме человека на уровне 20–25-летнего возраста [3];
- 3) свободнорадикальная теория (теория окислительного стресса), обосновывающая ключевую роль окислительного стресса в патогенезе большинства заболеваний и обуславливающая необходимость применения специальных препаратов – антиоксидантов [4].

Теорию свободных радикалов впервые сформулировал в 1950-х гг. D. Harman. Он выдвинул гипотезу о неких общих механизмах, которые модифицируются генетическими и негенетическими факторами, приводящими к аккумуляции эндогенных активных молекул – свободных радикалов кислорода во всех клетках человеческого организма в связи с возрастом и старением [4]. К теории D. Harman вернулись в 1972 г., когда в качестве возможных локусов свободнорадикального окисления стали рассматриваться митохондрии. Было постулировано, что продолжительность жизни зависит именно от скорости свободнорадикального повреждения митохондрий. Усиление с возрастом окислительного стресса приводит к нарушению баланса между продукцией свободных радикалов и антиоксидантной защитой организма [5]. При этом окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды [6]. Есть данные о том, что окислительный стресс может быть важным фактором, приводящим к развитию новых соматических мутаций, что позволило в 1998 г. сформулировать еще одну дочернюю теорию старения – теорию соматических

мутаций. Она объясняет старение как следствие приобретения в течение жизни на фоне окислительного стресса различных мутаций соматических клеток организма, нарушающих их биологические процессы и ускоряющих клеточную деграцию и смерть [7]. Выявление свободных радикалов как промоторов процессов старения позволило прийти к мысли о том, что их инактивация или полная блокада (коррекция избыточных реакций окисления, или окислительного стресса) может быть патогенетической основой для эффективной терапии большинства заболеваний человека, включая андрологические заболевания [8, 9].

Общие молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса

Окислительно-восстановительные реакции, или редокс-реакции (англ. *redox*, от *reduction-oxidation* – восстановление – окисление), – встречно-параллельные химические реакции. Они протекают с изменением степеней окисления атомов, входящих в состав реагирующих веществ (или ионов веществ). Изменение реализуется путем перераспределения электронов между атомом-окислителем (акцептором) и атомом-восстановителем (донором), которые являются неотъемлемым атрибутом нормальной биохимии любой здоровой клетки. Поскольку организм человека – аэробная (нуждающаяся в кислороде) система, то именно кислород выступает ключевым окислителем в ходе клеточных окислительно-восстановительных реакций. Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до воды в процессе дыхания и синтеза клеткой энергии (в виде аденозинтрифосфата). Оставшиеся 5% в результате различных окислительно-восстановительных реакций неизбежно превращаются в активные формы кислорода и азота, которые обозначают общим термином «свободные радикалы» [10]. Таким образом, в норме подавляющее

Урология



большинство биохимических процессов в клетках, протекающих в аэробных условиях, сопряжено с естественным образованием свободных радикалов в ходе физиологических окислительно-восстановительных реакций [11]. Однако одни из свободных радикалов (первичные свободные радикалы) постоянно образуются в процессе жизнедеятельности организма и для него «полезны», поскольку участвуют в целом спектре необходимых для нормальной жизнедеятельности физиологических реакций:

- регуляции клеточных процессов (клеточное деление, дыхание) через зависимый от активных форм кислорода сигналинг;
- обеспечении бактерицидного и онкостатического эффекта;
- активации иммунных реакций лейкоцитов;
- оказании противовоспалительного системного и локального ответа и т.д. [12].

Среди наиболее значимых для организма «физиологических» первичных свободных радикалов – супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), гипохлорная кислота ($HOCl$), оксид азота (NO), пероксинитрит ($ONOO^-$) [12]. Вторичные свободные радикалы, в отличие от первичных, не выполняют физиологически полезных функций. Напротив, они оказывают деструктивное влияние на клеточные структуры, стремясь отнять электроны у «полноценных» молекул, вследствие чего «пострадавшая» молекула сама становится слабым (третичным) свободным радикалом [12].

Для защиты от образующихся в процессе жизнедеятельности свободных радикалов (эндогенных) и свободных радикалов, поступающих извне (экзогенных), клетки имеют особую систему, инактивирующую синтез и негативные эффекты свободных радикалов, – антиоксидантную. Эта система образована низкомолекулярными антиоксидантами

и специализированными антиоксидантными ферментами [12]. К ключевым антиоксидантным ферментам относятся ферменты специализированной ферментной системы, в которую входят супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза, находящиеся в большом количестве в митохондриях. Эти ферменты первыми начинают катализировать биохимические реакции инактивации свободных радикалов, в результате которых свободные радикалы и перекиси превращаются в неактивные соединения [12]. Кроме того, существуют многочисленные клеточные неспециализированные ферментные системы инактивации свободных радикалов, представленные низкомолекулярными антиоксидантами – витаминами А, Е, К, С, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом Q_{10} , или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой, или тиоктовой, кислотой – АЛК), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, L-ацетилцистеином, естественными хелаторами ионами железа, цинка, селена, марганца, хрома и др. [13, 14].

В норме в организме здорового человека всегда соблюдается принцип «золотого треугольника окислительного баланса», согласно которому только динамическое равновесие между уровнем продукции свободных радикалов, активностью антиоксидантной системы защиты и нормальным функционированием трансмиссивных (передающих биологические сигналы) биомолекул может обеспечить биологическую безопасность клетки и всего организма в целом [15]. При нарушении «золотого треугольника окислительного баланса» (гиперпродукции и/или избыточном поступлении в организм свободных радикалов в сочетании с недостаточной скоростью их инактивации вследствие дефицита, или истощения защитных механизмов антиок-

сидантной системы защиты, или сочетания всех перечисленных патологических процессов) физиологичность протекания окислительно-восстановительных реакций, характерная для здоровой клетки, исчезает. Это сопровождается потерей контроля над метаболизмом свободных радикалов, приводит к каскадному и неконтролируемому их увеличению в клетке и организме, что получило название «патологический окислительный стресс» [15].

Избыточный (или патологический) окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды мембран. На клеточно-тканевом уровне он проявляется различными нарушениями гомеостаза:

- дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами (хроническим системным субклиническим асептическим воспалением);
- ишемией (эндотелиальной дисфункцией);
- гипоксией (мембранопатиями вследствие активации перекисного окисления липидов мембран клеток);
- нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексией и гипорефлексией клетки);
- вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки (нарушениями обмена биогенных аминов);
- энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция);
- нарушениями теломеразной активности хромосом клеток.

Накопление в клетке недоокисленных продуктов деградации белков и липидов приводит к выраженным нарушениям клеточного редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала клеточных мембран), что нарушает процессы поступления в клетку веществ, необходимых для ее нормального функционирования, и процессы выведения продуктов распада. Клетка закисляется, так как развивается внутриклеточный метаболический ацидоз (происходит сдвиг рН цитоплазмы клетки



в кислую сторону за счет накопления в ней недоокисленных продуктов распада), усугубляющий и без того тяжелую клеточную дисфункцию, которая заканчивается ускорением апоптоза и гибелью клетки или ее перерождением (начальные стадии канцерогенеза) (рис. 1) [16, 17].

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из фундаментальных универсальных механизмов подавляющего большинства заболеваний современного человека, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, дерматологические, онкологические, метаболические, костно-мышечные, репродуктивные и целый ряд других нарушений как у мужчин, так и женщин. Важно также понимать, что усиление клеточного окислительного стресса неизбежно происходит с возрастом, что способно ускорить процессы биологического клеточного и системного старения и индуцировать раннее развитие и существенное «омоложение» всего спектра возраст-ассоциированных заболеваний (рис. 2) [16]. Большинство клеток нашего организма именно благодаря антиоксидантной системе защиты способны переносить умеренный окислительный стресс. Кроме того, они могут повысить активность системы в ответ на усиление окислительного стресса. Истощение защитных антиоксидантных механизмов клетки происходит при длительном влиянии окислительного стресса, поэтому рано или поздно неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления, даже невыраженные, но длительно персистирующие, потенциально способны привести к клеточному апоптозу и смерти клетки. При любом окислительном стрессе самым первым нарушается метаболизм и синтез энергии в высокоспециализированных и потому наиболее энергопотребляющих клетках, которые крайне чувствительны даже к минимальным энергетическим нарушениям и рН-дисбалансу. К ним относятся нейроны (нервная система и ана-

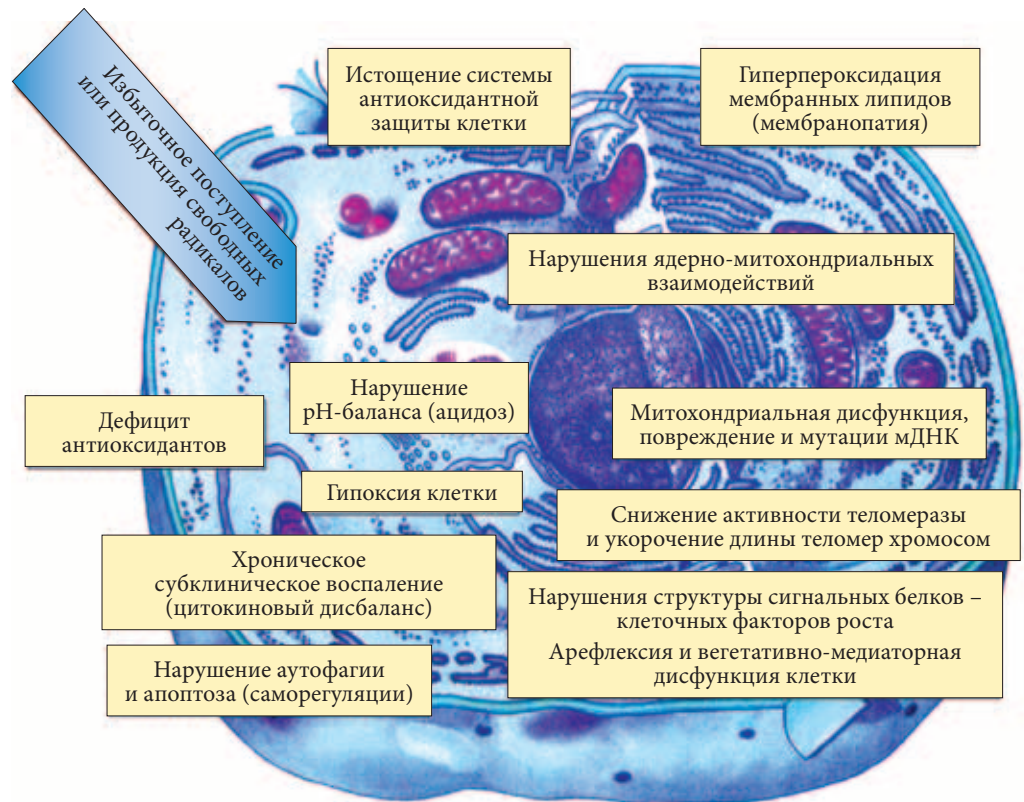


Рис. 1. Общие (универсальные) клеточно-молекулярные механизмы окислительного стресса

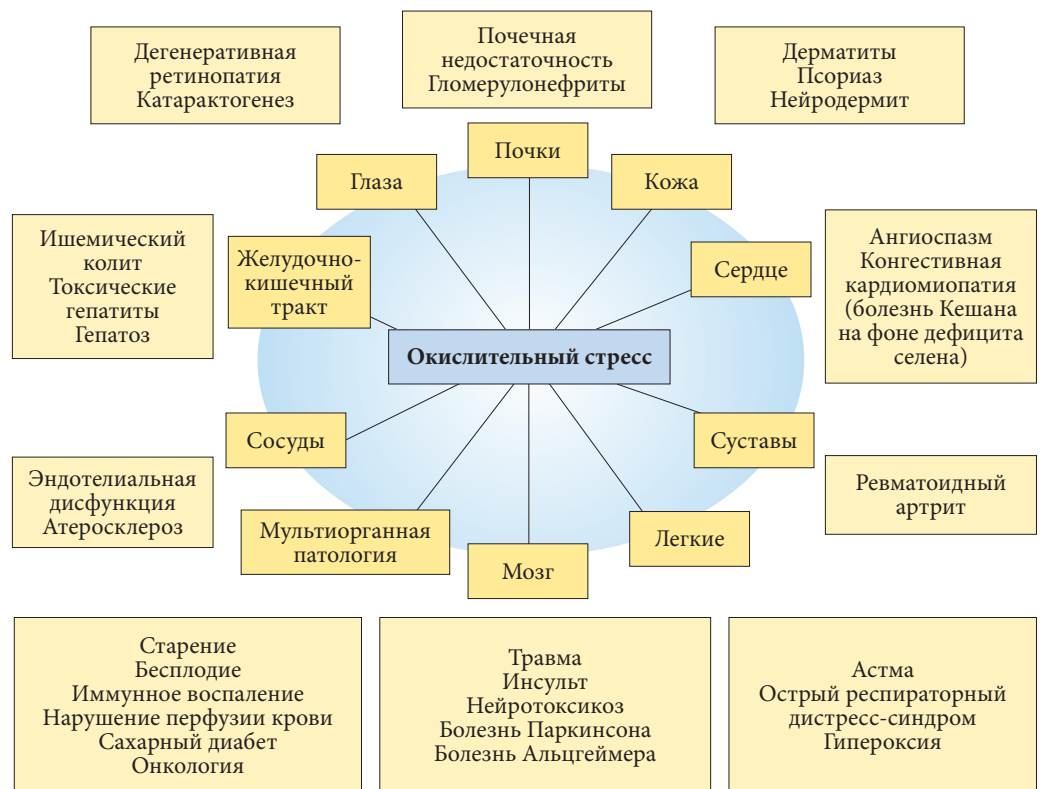


Рис. 2. Последствия патологического окислительного стресса



лизаторы), миоциты, включая кардиомиоциты (мышечная система), половые клетки (репродуктивная система), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожи [18].

Антиоксиданты: определение и классификация

Для эффективного фармакологического управления патологическими клеточными реакциями, лежащими в основе окислительного стресса, широко используются лекарственные препараты, объединенные под общим названием «антиоксиданты». Антиоксиданты (или антиокислители) – вещества, которые ингибируют реакции окисления. Антиоксидантами могут быть многочисленные химические вещества, в том числе естественные продукты деятельности организма, и питательные вещества, поступающие с пищей, которые нейтрализуют окислительное действие свободных радикалов и других вредных веществ [19]. Антиоксиданты – специфическая группа химических веществ различного химического строения, обладающих общим свойством – способностью связывать свободные радикалы (активные формы кислорода) и замедлять патологически избыточные окислительно-восстановительные реакции. Среди основных показаний к применению антиоксидантов в медицине – избыточно активированные процессы свободнорадикального окисления, сопровождающие различную патологию. Однако доказательств эффективности антиоксидантов при этих процессах, основанных на результатах хорошо спланированных клинических исследований, пока недостаточно. Выбор конкретных препаратов, точные показания и противопоказания к их использованию пока не до конца разработаны и требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Существует много классификаций антиоксидантов, но в клинической практике наиболее удобна классификация, основанная на преиму-

щественных механизмах действия веществ с антиоксидантными эффектами [12, 13].

1. Антирадикальные средства («скэвенджеры»). Механизм действия заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами с их последующей нейтрализацией:

- а) эндогенные соединения. Наиболее важные из них альфа-токоферол (витамин Е), бета-каротин (провитамин А), ретинол (витамин А), кислота аскорбиновая (витамин С), тиолы (глутатион восстановленный, АЛК, N-ацетилцистеин), L-карнозин, убихинон (кофермент Q₁₀). Кроме того, выраженной антиоксидантной активностью обладают и другие компоненты антиоксидантной системы защиты, такие как билирубин, тиолы (глутатион, АЛК, тиоредоксин, НАДФ и НАДН, мочевая кислота, ионы металлов (меди, цинка, магния, железа, селена, хрома, марганца, молибдена), тиоредоксинпероксидаза, металл-связывающие белки (альбумин и церулоплазмин (медь), металлотioneин, ферритин, миоглобин и трансферрин (железо)), пищевые полифенолы (в том числе флавоноиды, флавоны, флавонолы и проантоцианидины). В норме высокой антиоксидантной активностью обладают неспециализированные неферментные системы организма, связанные с гормонами (мелатонином, стероидными гормонами и витамином D) [20];
- б) синтетические препараты (ионол, тиофан, N-ацетилцистеин, пробукол, сукцинобукол (AGI-1067), диметилсульфоксид, тирилазад мезилат, метилэтилпиридинол, полидигидроксифенилентиосульфонат натрия, пентагидроксипентафтохинон, церовин (NXY-059)).

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы. Механизм действия заключается в повышении активности естественных ферментов антиоксидантной системы защиты:

а) препараты супероксиддисмутазы (Эрисод, Орготеин (Пероксинорм));

б) препараты ферроксидазы церулоплазмينا (Церулоплазмин);

в) активаторы антиоксидантных ферментов (натрия селенит – Селеназа).

3. Блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол, оксипуринол, антигипоксанты). Механизм действия заключается в способности блокировать процесс избыточного образования свободных радикалов.

Вторичная антиоксидантная активность характерна для всех антигипоксантов, поскольку эти препараты при гипоксии предотвращают или уменьшают образование свободных радикалов, нормализуя функции митохондрий (уменьшается накопление высокоактивных форм кислорода) и оказывая энергостабилизирующее действие (предотвращается распад и усиливается ресинтез антиоксидантных ферментов, уменьшается разрушение фосфолипидов как источников субстратов для перекисного окисления) [12, 13]. Во многих ситуациях использование антиоксидантной активности антигипоксантов рациональнее, чем применение антиоксидантов, поскольку профилактика заболевания (в данном случае предотвращение образования свободных радикалов антигипоксантами) обычно эффективнее его лечения (нейтрализации образовавшихся радикалов антиоксидантами). Однако в случаях тяжелого окислительного стресса приходится комбинировать антиоксиданты и антигипоксанты для более быстрой стабилизации окислительного статуса клетки и организма в целом, поскольку нарушение статуса потенциально опасно с точки зрения высокого риска летального исхода [12, 13].

Антиоксиданты также делятся на два больших подкласса в зависимости от того, растворяются они в воде (гидрофильные) или липидах (липофильные). Водорастворимые антиоксиданты окисляются в цитозоле клетки и плазме крови, в то время как



жирорастворимые антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов на поверхности [13]. Различные антиоксиданты присутствуют в широком диапазоне концентраций в жидкостях и тканях организма, при этом некоторые (глутатион или убихинон) в основном локализируются внутри клеток, тогда как другие (мочевая кислота) распределены более равномерно [12, 13].

Сегодня в клинической практике используется огромное количество различных препаратов с антиоксидантной активностью. Однако наибольший интерес представляют так называемые эндогенные (естественные) антиоксидантные молекулы, которые ежедневно «работают» в каждой клетке нашего организма и поэтому не являются для него чужеродными химическими соединениями. Клиническая ценность такого естественного антиоксиданта повышается, если его молекула одновременно и гидро-, и липофильна, что позволяет оказывать антиоксидантные эффекты как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве. В этой связи научно-практический интерес исследователей и клиницистов сегодня привлекает одно из наиболее важных эндогенных веществ из группы тиолов, составляющее неспециализированный неферментный компонент естественной антиоксидантной системы защиты клеток, – АЛК. Она изначально была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Исследования последних десятилетий показали, что АЛК и активный промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – мощные антиоксиданты, поэтому приблизительно с 1980-х гг. большинство исследователей признают АЛК одним из самых мощных естественных антиоксидантов [21–23].

Особенности биосинтеза АЛК и потребность в ней организма

АЛК впервые была выделена в 1948 г. из клеток аэробных организмов, а в 1951 г. также получена из бычьей печени [24]. С хими-

Таблица 1. Содержание АЛК в некоторых продуктах питания

Пищевые продукты	Содержание АЛК, мкг/кг
Субпродукты (печень, почки, сердце)	Более 1000
Молоко	900
Говядина	725
Рис	220
Капуста белокочанная	115

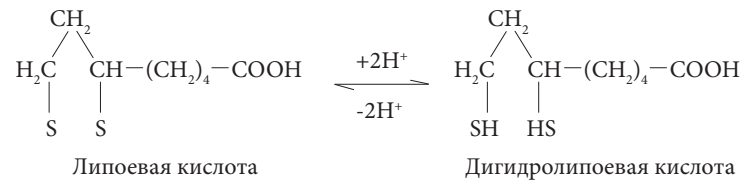


Рис. 3. Динамическая система «альфа-липоевая – дигидролипоевая кислота»

ческой точки зрения АЛК состоит из восьми атомов углерода и двух атомов серы и является 1,2-дигидролан-3-пентановой кислотой [24]. АЛК изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины – незаменимые вещества, поступающие с пищей, N – «невро») [25, 26]. Однако по химической структуре АЛК не витамин, к тому же она в определенном количестве образуется в организме (например, показана способность *Escherichia coli* к синтезу АЛК), что не позволяет отнести АЛК к абсолютно незаменимым органическим кислотам [27]. В соответствии с современным уровнем знаний АЛК классифицируют как витаминоид. Ее биосинтез может осуществляться не только в клетках бактерий и растений, но и в клетках высших организмов, в том числе в организме человека, где она составляет единую динамическую биохимическую систему с главным активным промежуточным метаболитом – дигидролипоевой кислотой (рис. 3) [27].

Адекватный и достаточный синтез эндогенной АЛК у человека происходит в среднем до 25–30 лет, а в дальнейшем он существенно снижается, что связано в частности с приобретаемым к данному

возрасту дисбиозом кишечника (его нормальная микробиота принимает активное участие в синтезе АЛК) [28]. После 30 лет практически единственным источником АЛК для организма становятся продукты питания, в состав которых входит, как правило, R-АЛК. Развивающийся с возрастом у подавляющего большинства людей эндогенный дефицит АЛК возникает из-за того, что актуальный для других веществ (витаминов группы B, пантотеновой кислоты и др.) алиментарный способ поступления необходимых доз АЛК невозможен, так как ее содержание в продуктах питания крайне низкое (табл. 1) [22]. Например, концентрация АЛК в говяжьей печени составляет всего 10 мг/30 г [23, 29]. Кроме того, во всасывании АЛК в энтероцитах кишечника значительную роль играет состав рациона питания. Определена зависимость между количеством потребляемых углеводов и количеством всосавшейся в системный кровоток АЛК: чем больше углеводов, тем хуже усваиваются жирорастворимые витамины и целый ряд аминокислот и органических кислот, в частности АЛК. Углеводы выступают в роли своеобразной губки, которая «впитывает» активные соединения и в неизменном виде выводит их из организма, пре-

Урология



допределяя возможность развития эндогенного дефицита необходимых для организма веществ (в том числе АЛК) даже при нормальном содержании их в продуктах питания [28, 30].

Таким образом, если у детей, подростков и молодых людей до 25–30 лет синтез эндогенной АЛК в большинстве случаев сохраняется, то у взрослых старше 30 лет высока вероятность развития дефицита эндогенной АЛК (даже при употреблении продуктов, содержащих АЛК). Следовательно, необходимо компенсировать развивающийся возрастной дефицит эндогенной АЛК за счет постоянного пожизненного приема ее препаратов, поскольку физиологические эффекты АЛК крайне важны для нормального функционирования подавляющего большинства клеток организма [22, 23, 31].

Суточная потребность в АЛК, согласно имеющимся данным литературы:

- во взрослом возрасте при нормальном здоровье – 25–50 мг/сут;
- в детском и подростковом возрасте – 12,5–25 мг/сут;
- в период беременности и лактации (с осторожностью и после консультации с врачом) – до 75–100 мг/сут;
- при различных заболеваниях, усиленных тренировках – до 75–1200 мг/сут [32].

В РФ нормы суточного потребления АЛК были впервые введены в 2008 г., и они составляют не менее 30 мг/сут для взрослых людей [33].

Вместе с тем в более высокой суточной дозе АЛК нуждаются как здоровые, так и больные люди в следующих случаях:

- профессиональные занятия спортом (200–600 мг/сут);
- контакт по работе с ядами и радиоактивными веществами;
- потребление большого количества протеинов;
- нахождение в течение длительного времени в холодных помещениях или зимой на улице;
- активная умственная работа или необходимость профилак-

тики нейродегенеративных заболеваний (до 600 мг/сут);

- состояние после тяжелых нервных расстройств, стрессов;
- сахарный диабет с диабетической полиневропатией (в среднем 600–1200 мг/сут, максимум до 1800 мг/сут);
- ожирение;
- окислительный стресс на фоне любого тяжелого психосоматического заболевания (до 600–1200 мг/сут в разных случаях) [32].

Клинические аспекты фармакологии АЛК

Практически сразу после установления химической структуры АЛК в 1951 г. были проведены первые испытания, а клиническое применение АЛК в медицине началось в 1970 г. [30]. Ранние исследования по использованию АЛК проводились на фоне недостаточного представления о механизмах ее действия и касались главным образом липидного и углеводного обменов [34]. Сегодня достоверно известно, что АЛК действительно играет чрезвычайно важную роль в утилизации сахаров и жировом обмене, поддерживая нормальный уровень клеточного энергетического обмена. Это отражено в многочисленных исследованиях и метаанализах [35–38]. Доказано, что АЛК защищает группы системы транспортеров глюкозы, что в свою очередь приводит к улучшению инсулинзависимой утилизации глюкозы клетками [39]. В экспериментальных исследованиях введение АЛК уменьшало размеры атеросклеротических бляшек в брюшной аорте, что сопровождалось снижением содержания жировых и воспалительных клеток в стенке аорты. Кроме того, АЛК улучшает сосудистую реакцию на ангиотензин II, ацетилхолин и инсулин [40, 41]. Доказано позитивное воздействие АЛК на эндотелиальную функцию, реализующееся через влияние на противовоспалительные и антитромботические механизмы повреждения сосудистой стенки [42, 43].

В настоящее время хорошо известны и доказаны мощные нейропротективные эффекты АЛК, которая защищает клетки нервной системы при окислительных и воспалительных процессах, способствуя улучшению энергетического обмена в нейронах [44]. Так, АЛК ингибирует миграцию Т-клеток в структуре центральной нервной системы, возможно, за счет активации циклического аденозинмонофосфата, обладающего иммуносупрессивным эффектом. АЛК может подавлять активность клеток, определяющих иммунный ответ, путем ингибирования в них интерлейкинов и стимуляции циклического аденозинмонофосфата [45, 46].

Нейропротективные возможности АЛК реализуются за счет улучшения функции митохондрий нейронов – одних из самых энергопотребляющих клеток организма, а потому крайне чувствительных к любым, даже незначительным метаболическим нарушениям. АЛК увеличивает в головном мозге продукцию ацетилхолина за счет активации холинацетилтрансферазы и увеличения продукции ацетил-коэнзима А, входящего в состав карнитинового челночной системы митохондрий. В результате уменьшается церебральный окислительный стресс и избыточный синтез индуцибельной синтазы оксида азота NO, что обосновывает использование АЛК при невропатиях любого генеза и нейродегенеративных заболеваниях [47].

Очевидно, именно поэтому с момента открытия АЛК «классическими» показаниями к применению ее препаратов стали невропатия (прежде всего диабетическая) и отчасти хроническая невропатическая боль различной локализации, широко освещенные в публикациях данных большого количества крупных доказательных клинических исследований [48–51].

Новые возможности клинического применения АЛК появились после установления того, что АЛК и дигидролипоевая кислота – важнейшие эндогенные антиоксидан-



ты, работающие и в клетке (как кофакторы не менее двух ферментов цикла Кребса митохондрий), и вне ее. Эта способность АЛК обусловлена тем, что она одновременно и жиро-, и водорастворимое вещество, а следовательно, может проникать в любые ткани организма, действуя не только вне, но и внутри клетки. Через эпсилон-аминогруппу лизинового остатка она связывается с центральным компонентом ацилтрансферазы и действует как кофермент в ряде многоферментных комплексов митохондрий [52–54]. АЛК способна нейтрализовать многие свободные радикалы (гидроксильный радикал, синглетный кислород, пероксинитрит, гипохлорит и перекись водорода). Кроме того, АЛК хелатирует металлы с переменной валентностью, повышает внутриклеточный уровень глутатиона, модулирует активность некоторых транскрипционных факторов (например, ядерного фактора каппа-би – NF-κB). Активный метаболит АЛК – дигидролипоевая кислота – и ее соли дополнительно способны нейтрализовать супероксиданион-радикал и пероксильный радикал [55].

АЛК и дигидролипоевая кислота участвуют в качестве коферментов в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. При этом АЛК – необходимый компонент в рецикле основных эндогенных антиоксидантов, таких как витамин Е (альфа-токоферол), витамин С, глутатион, убихинон (коэнзим Q₁₀).

Более того, АЛК обладает собственной антиоксидантной и липотропной активностью. Последняя заключается в ее способности активировать образование коэнзима А, облегчать перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускорять окисление жирных кислот и способствовать как стабилизации фосфолипидов мембран клеток (мембранопротективный эффект), так и снижению уровня липидов в плазме крови (антиатерогенный эффект) [56, 57].

Таблица 2. Основные физиологические эффекты АЛК

Эффект АЛК	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	Инсулинорезистентность Сахарный диабет 2 типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	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)

Следовательно, в настоящее время терапевтическая ценность АЛК и клинические показания к ее применению существенно расширяются за счет установления у нее доказанного антиоксидантного, антигипоксантного, антиатерогенного, противовоспалительного и гепатопротективного эффекта (табл. 2) [22, 23, 57].

Таким образом, исходя из актуальных представлений о разнонаправленных биохимических свойствах АЛК, универсальности ее физиологических эффектов и выраженной антиоксидантной активности, показания к ее применению должны быть значительно расширены. Прежде всего препараты АЛК могут использоваться для лечения практически всех возраст-ассоциированных заболеваний, сопровождающихся, как правило, развитием эндогенного дефицита АЛК, что ведет к усилению окислительного стресса – одного из ключевых клеточных патогенетических механизмов большинства современных заболеваний. В данном случае доказанные позитивные метаболические эффекты АЛК позволяют фармакологически «перекрывать» этот ключевой фактор патогенеза, существенно уменьшая, а в ряде случаев полно-

стью ликвидируя окислительный стресс [22, 23, 57].

В России имеется несколько препаратов АЛК, но наибольший практический опыт накоплен по препарату Эспа-Липон, который одним из первых появился на российском рынке (1995) и отлично зарекомендовал себя с позиций клинической эффективности и безопасности. Благодаря оптимальным дозировкам, наличию пероральной и инфузионной форм выпуска, немецкому качеству и доступной по сравнению с аналогами цене (это самый доступный препарат среди всех качественных немецких препаратов АЛК) Эспа-Липон можно максимально широко использовать в эффективной метаболической фармакотерапии практически всех заболеваний. При этом нозологическая принадлежность заболеваний может быть любой, поскольку патологический окислительный стресс сегодня рассматривается как один из ключевых клеточно-молекулярных механизмов не только биологического старения (возраст-ассоциированных заболеваний), но и целого спектра психосоматической коморбидности, к которой в полной мере можно отнести и андрологические нарушения у мужчин [8, 9].

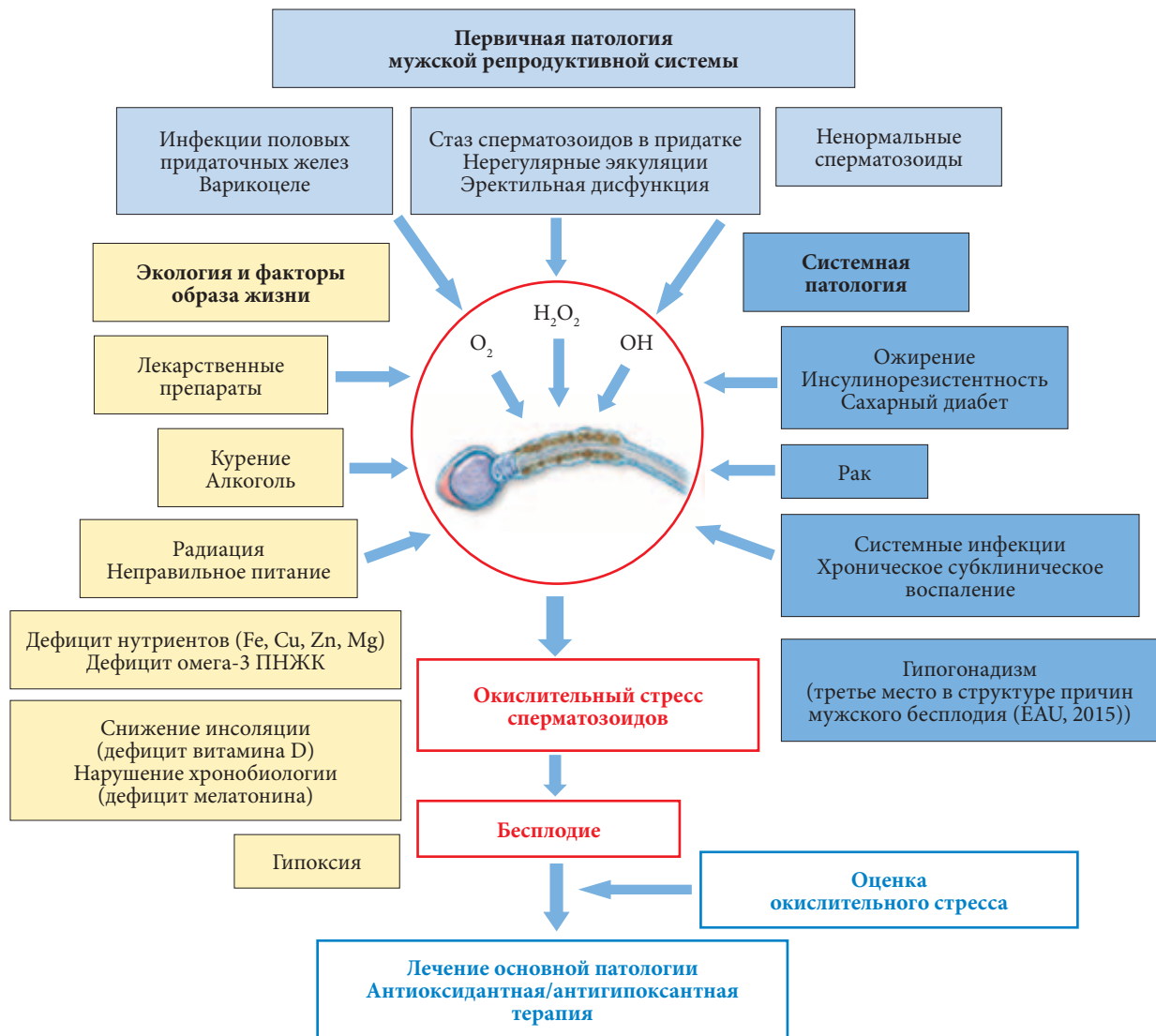


Рис. 4. Основные этиологические факторы окислительного стресса сперматозоидов при мужском бесплодии

Применение АЛК в репродуктивной андрологии

В настоящее время известны многие причины и клеточно-молекулярные механизмы, посредством которых патологический окислительный стресс негативно влияет на все этапы сперматогенеза у мужчин, начиная от активации сперматогоний и заканчивая окончательным созреванием спермиев, что существенно снижает мужскую фертильность (рис. 4) [58–60].

Наиболее критические патологические изменения, обусловленные негативным воздействием патологического окислительного стресса

на половые клетки и достоверно снижающие оплодотворяющие характеристики сперматозоидов, происходят в мембранах сперматозоидов (мембранопатии), энергосинтетической и детоксикационной функциях их митохондрий (митохондриальная дисфункция и мутации митохондриальной ДНК) и генетическом аппарате сперматозоидов (мутации и фрагментация ядерной ДНК) [61–65]. Несмотря на этот факт, до недавнего времени препараты АЛК практически не применялись в комплексной терапии мужского бесплодия. Однако полученные в последние годы результаты клинико-экспери-

ментальных исследований наглядно свидетельствуют о ее высоком фармакотерапевтическом потенциале при мужских репродуктивных нарушениях, поскольку непосредственным патогенетическим механизмом нарушений сперматогенеза, лежащим в основе практически всех форм мужского бесплодия независимо от их причины, является окислительный стресс сперматозоидов (спермальный окислительный стресс).

В экспериментах АЛК в дозе 50 мг/кг массы тела при введении три раза в неделю защищала от окислительного стресса сперматозоиды самцов крыс (воздействие эксперименталь-



ных гонадотоксинов) за счет повышения уровня глутатиона и глутатион-S-трансферазы в гипоталамусе и якуляте. Кроме того, АЛК предотвращала снижение уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, 3-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы и ингибировала рост уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что сопровождалось стабилизацией параметров якулята. Одновременно АЛК модулировала пролиферацию зародышевых клеток герминогенного эпителия и защищала от фрагментации ДНК сперматозоидов [66, 67]. При экспериментальном тестировании АЛК в различных дозах (0,00625, 0,0125, 0,025, 0,05 и 0,1 ммоль/мл) в ходе одночасовой инкубации якулята скорость движения сперматозоидов повышалась после инкубации с АЛК в концентрации 0,02 ммоль/мл, причем эта же концентрация способна была уменьшать степень повреждения ДНК сперматозоидов [68].

АЛК уменьшает выраженность окислительного стресса, повреждение ДНК сперматозоидов и тестикулярную токсичность, связанные с употреблением никотина (что крайне актуально для курящих бесплодных мужчин), за счет позитивного влияния как на стероидогенез (синтез половых гормонов в яичках), так и на сперматогенез [69]. Кроме того, установлен выраженный протективный эффект АЛК в отношении ряда лекарственных препаратов, обладающих тестикулярной токсичностью и негативным влиянием на сперматогенез у мужчин. Так, дополнительное назначение АЛК при лечении карбимазолом (препарат для лечения тиреотоксикоза), противогельминтозным препаратом ивермектином и цитостатиками (в частности, циклофосфамидом) позволяет уменьшить степень повреждения ДНК сперматозоидов на фоне терапии этими препаратами, характеризующимися известной гонадотоксичностью [70, 71].

Дополнительное назначение АЛК позволяет защитить герминогенный эпителий яичек от негативного влияния солей тяжелых металлов,

поскольку АЛК – мощный хелатор металлов, способный связывать и инактивировать в организме многие металлы. В частности, в экспериментах показано, что, например, мышьяк вызывает значительное уменьшение массы репродуктивных органов, снижение уровня тестостерона в сыворотке, ухудшает концентрацию, подвижность, морфологию и жизнеспособность сперматозоидов яичка, ведет к повреждению мембран сперматозоидов (мембранопатии). При хронических отравлениях мышьяком в яичках и их придатках существенно снижается активность супероксид-дисмутазы, каталазы и глутатиона с одновременным увеличением перекисного окисления липидов, содержания карбониллов и уровня мРНК ткани яичек. Применение АЛК в данном случае уменьшает выраженность интоксикационного окислительного стресса, способствуя поддержанию процессов сперматогенеза [72].

Одно из перспективных направлений исследования АЛК в репродуктивной андрологии – изучение ее протективных эффектов при криоконсервации якулята, которая сегодня достаточно часто применяется во вспомогательных репродуктивных технологиях. Несмотря на современные методики криоконсервации, нередко при разморозке якулята с целью дальнейшего использования во вспомогательных репродуктивных технологиях некоторая часть сперматозоидов необратимо погибает, а другая часть теряет оплодотворяющие способности (так называемый синдром постоттаивания якулята). Для решения этой проблемы тестируются различные вещества, способные защитить сперматозоиды при их разморозке, чтобы уменьшить качественные и количественные потери репродуктивного материала. В научной литературе стали появляться публикации, свидетельствующие о возможности и эффективности применения для этих целей АЛК. Так, в экспериментах было показано, что добавление АЛК к якуляту животных в момент его оттаивания приводило к достоверному

увеличению процента подвижных сперматозоидов за счет повышения активности их ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты спермоплазмы (супероксиддисмутаза, лактатдегидрогеназа, глутаминовой оксалоуксусной трансминаза и каталазы). Результаты искусственного осеменения у этих животных оказались достоверно лучше, чем в контрольной группе. Был сделан вывод о том, что АЛК может рассматриваться как потенциальный эффективный криопротектор-антиоксидант при криоконсервации якулята [73].

Применение АЛК при онкологических заболеваниях у мужчин

В настоящее время у АЛК выявлены выраженный онкостатический и онкопрофилактический эффект в отношении злокачественных новообразований различной локализации.

Важнейшим метаболическим фактором канцерогенеза считается ожирение. Ожирение – всегда мощный патологический окислительный стресс со всеми присущими патогенетическими механизмами, описанными ранее. Оно достоверно повышает риск развития раковых опухолей многих локализаций, в том числе рака предстательной железы у мужчин [74, 75]. Поэтому эффективная борьба с ожирением, которое уже приобрело характер мировой метаболической пандемии XXI в., большинство онкологов рассматривают как первостепенную опцию в профилактике и лечении большинства онкологических заболеваний [76].

Некорректируемое ожирение закономерно ведет к развитию инсулинорезистентности, которая сопровождается хронической гиперинсулинемией. Как известно, инсулин – мощный митогенный гормон. Растет количество доказательств участия инсулина и инсулин-опосредованных механизмов в развитии и прогрессировании рака (в частности, рака предстательной железы, матки, пищевода, печени и кожи). Связь «инсулин – рак» выявлена в различных obser-



вационных и эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали более высокую частоту рака у пациентов с центральным ожирением, сахарным диабетом второго типа и другими патологическими состояниями, сопровождающимися высоким уровнем циркулирующего инсулина, инсулинорезистентностью, гиперинсулиемией. Риск рака повышен у пациентов с сахарным диабетом, у которых терапия приводит к хронической гипогликемии. Таким образом, инсулинорезистентность наряду с ожирением – еще один ключевой фактор канцерогенеза [77].

С одной стороны, доказанная собственная липолитическая (жиросжигающая) активность АЛК позволяет эффективнее управлять жировым и углеводным обменами, а также инсулин-опосредованными реакциями (это важно при ожирении, инсулинорезистентности или сахарном диабете второго типа). Благодаря этому снижается и нормализуется масса тела, уменьшается выраженность гиперинсулиемии и предопределяются косвенные онкостатические и онкопрофилактические эффекты АЛК, особенно при раках, ассоциированных с ожирением. С другой стороны, АЛК – один из самых мощных современных антиоксидантов, поэтому она способна оказывать прямое онкопрофилактическое и онкостатическое действие за счет нивелирования проявлений патологического окислительного стресса, играющего важнейшую роль в механизмах канцерогенеза [78].

АЛК при раке щитовидной железы. Было показано, что АЛК ингибирует пролиферацию и эпителиальную мезенхимальную трансформацию клеток рака щитовидной железы посредством активации 5-АМФ-активируемой протеинкиназы и дальнейшего подавления сигнального пути mTOR-S6. Кроме того, АЛК подавляет продукцию трансформирующего ростового фактора (Transforming Growth Factor – TGF) бета и ингибирует индукцию p-Smad2, снижая активность TGF-бета-1 и TGF-бета-2 [79].

Сообщается, что применение АЛК увеличивает экспрессию мРНК йодида натрия до десяти раз при экспрессии ею в течение 24 часов [80]. АЛК дополнительно повышает фосфорилирование транскрипционного фактора CREB и транслокацию транскрипции pCREB, увеличивая в три раза поглощение йодида раковыми клетками щитовидной железы ТРС-1. Эти результаты свидетельствуют о том, что АЛК может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения распространенного рака щитовидной железы, возможно, в качестве адъювантной терапии с другими системными терапевтическими агентами [80].

АЛК при раке поджелудочной железы. В экспериментах *in vivo* показано, что предварительная обработка клеток поджелудочной железы раствором АЛК уменьшала образование свободных радикалов, увеличивала активность матриксной металлопротеиназы, регулировала экспрессию и синтез мРНК митохондриального белка UCP-2, увеличивала продукцию аденозинтрифосфата, индуцированную глюкозой, и восстанавливала секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в изолированных клетках островков Лангерганса поджелудочной железы крыс [81]. Впечатляющие результаты получены при добавлении комбинации гидроксидитрата и АЛК в схемы химиотерапии рака поджелудочной железы, которая существенно повышала эффективность стандартных схем классической химиотерапии [82]. У большинства метастатическим и метастатическим раком поджелудочной железы примерно через четыре месяца после начала лечения комбинацией АЛК с низкими дозами налтрексона при сканировании поджелудочной железы не обнаруживались признаки заболевания. Можно утверждать, что АЛК имеет потенциальные антипролиферативные свойства при непрерывном применении [83].

АЛК при раке почек. Недавние исследования показали, что АЛК играет существенную роль в ин-

гибировании транскрипционного фактора NF-κB в ткани почек, активации реакции иммунной супрессии и подавлении каскадных реакций воспалительного ответа, участвующих в процессах почечного канцерогенеза, одновременно улучшая почечные функции путем снижения уровня гликемии и улучшения митохондриальной функции почечного эпителия [84]. Сегодня установлено, что АЛК обладает выраженными нефропротективными свойствами (в том числе в отношении снижения нефротоксичности многих лекарственных препаратов), которые обусловлены доказанными антиоксидантными и противовоспалительными (антицитокиновыми) свойствами. Благодаря сочетанию нефропротективного и антипролиферативного эффектов АЛК – перспективный компонент медикаментозной терапии при многих заболеваниях почек, включая комплексное лечение онкологических заболеваний [85].

АЛК при раке предстательной железы. Согласно исследованиям *in vitro* в культурах человеческих клеток линий DU145 и PC3, степень выраженности окислительного стресса в раковых клетках гораздо выше, чем в нормальных клетках предстательной железы [86]. Однако даже в таких условиях раковые клетки способны переживать окислительный стресс за счет дисрегуляции реакций окислительного стресса [87]. Окислительный стресс может способствовать увеличению жизнеспособности перерожденных клеток и повышению их устойчивости к стрессу за счет нарушенной регуляции экспрессии люменального протеина эндоплазматического ретикула ERp57 с одновременным усилением экспрессии факторов транскрипции для некоторых белков выживаемости рака, включая Hsp27 и PRDX6. Таким образом, клетки рака предстательной железы получают защиту от некроза, вызванного окислительным стрессом [88]. Кроме того, свободные радикалы при окислительном стрессе индуцируют канцерогенез путем увеличения экспрессии трансмемб-



ранного протеина STAMP2 через активацию гена ATF4, а впоследствии протеин STAMP2 увеличивает образование свободных радикалов, повышая активность ферроредуктазы [89]. Выраженность окислительного стресса нарастает в ходе канцерогенеза одновременно с повышением активности некоторых генов, которые выполняют антиоксидантные функции в клетках предстательной железы (в частности, НАДФ и хинонеоксидоредуктазы 1) и защищают ген клетки. Нарушения функции этих генов, в том числе гена хинонеоксидоредуктазы 1, приводит к усилению хронического субклинического воспаления (усилению синтеза провоспалительного цитокина интерлейкина 8), что в свою очередь уменьшает экспрессию гена p53 и активирует ядерный фактор NF-κB. Последний способствует прогрессированию рака предстательной железы и его возможному переходу в кастрационно-резистентный рак предстательной железы через систему «N-ацетилтрансфераза спермидина/спермина», гормональными посредниками которой выступают андрогены [90].

АЛК действует как акцептор свободных радикалов в клеточных линиях рака предстательной железы, поэтому уровень окислительного стресса при ее назначении оказывался достоверно ниже в обработанных раковых клетках по сравнению с необработанными, о чем свидетельствовало снижение активности ключевых ферментов антиоксидантной системы защиты клетки (супероксиддисмутазы первого и второго типов, каталазы и глутатион-пероксидазы). Кроме того, выявлены определенные различия в чувствительности к АЛК клеток рака предстательной железы различных линий [91]. Так, на эффекты АЛК клетки рака предстательной железы линии PC-3 реагировали лучше, чем клетки линии LNCaP, что могло свидетельствовать о том, что изменения экспрессии антиоксидантных ферментов отличались в разных типах клеток и были более активны в линии PC-3, чем в линии LNCaP [91].

Окислительный стресс и доброкачественные заболевания предстательной железы. Возможности клинического применения АЛК

Воспалительные заболевания предстательной железы. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – заболевание, которое часто диагностируется у мужчин, но его патофизиология недостаточно изучена, а потому комплексная фармакотерапия зачастую имеет неудовлетворительные результаты [92, 93]. На сегодняшний день существует более 50 теорий этиопатогенеза ХП/СХТБ, но все больше исследователей считают окислительный стресс одним из наиболее значимых патогенетических механизмов воспалительного каскада патологических клеточных реакций при любой форме ХП/СХТБ [94–98]. Роль таких универсальных механизмов окислительного стресса, как дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (хроническое субклиническое воспаление), активация реакций перекисного окисления липидов в ткани предстательной железы, повышение активности ферментов антиоксидантной системы защиты и уровня медиаторов окислительного стресса (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) в клетках и секрете предстательной железы, клеточные нарушения медиаторного обмена (обмена биогенных аминов), в патогенезе ХП/СХТБ наглядно продемонстрированы и в экспериментальных лабораторных моделях ХП [99, 100], и в многочисленных клинических исследованиях [101–105]. Несмотря на этот факт, в доступной научной литературе крайне мало работ, посвященных возможности применения АЛК у данной категории пациентов. В зарубежной литературе мы не нашли подобных работ, а в отечественной литературе они единичны и посвящены в основном оценке клинической эффективности различных комбинаций лекарственных комплексов, включающих в том числе АЛК, при воспалительных заболеваниях предстательной железы, что

не позволяет выделить изолированные эффекты АЛК и детально их изучить [106–108]. В последнее время в отечественной литературе стали появляться работы по оценке эффективности дополнительного назначения АЛК в рамках стандартных схем лечения ХП/СХТБ [109, 110]. Согласно предварительным данным клинических наблюдений, частота невропатического компонента хронической боли оказалась в 2,7 раза выше, чем в популяции здоровых асимптоматических мужчин. При этом стандартная фармакотерапия СХТБ IIIВ категории не оказывала патогенетического влияния на невропатический компонент, частота которого к концу лечения даже увеличилась до 37,8%. Дополнительное назначение АЛК приводило к снижению частоты невропатической боли на 11,0%, общего индекса боли – на 21,1%, побочных эффектов фармакотерапии – на 80,0% [110].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Установлено, что любой ХП может непосредственно индуцировать пролиферацию простатических стромальных и железистых клеток путем продуцирования активных форм кислорода. Это приводит к повреждению ткани простаты, эндотелиальной простатической дисфункции, тканевой и клеточной ишемии/гипоксии, ответом на которую становится гиперплазия клеточного аппарата предстательной железы [111–114]. Окислительный стресс, повреждающий ткань предстательной железы, не ограничивается только нарушениями структуры и функции клеточных регуляторных белков, но сопровождается также изменениями механизма репарации ДНК и посттрансляционных модификаций [115]. Уровень окислительного стресса при ДГПЖ модулируется ангиотензином II и миелопероксидазой. Ангиотензин II – основной эффекторный пептид системы ренин-ангиотензина, оказывает множество биологических действий, включая активацию фактора оксидов азота, стимуляцию роста и миграции кле-

Урология



ток, воспаление гладкомышечных клеток и фибробластов [116, 117]. В литературе есть сообщения о том, что при ДГПЖ повышена удельная активность ангиотензина II [118]. Принято считать, что в мультифакторный патогенез ДГПЖ вовлечены все те же универсальные молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса, описанные нами ранее [114]. По этой причине при лечении данного заболевания урологи уже долгие годы применяют различные растительные экстракты с комплексным действием, в том числе с антипролиферативным и антиоксидантным эффектом различной степени выраженности. Среди них экстракты *Serenoa repens*, *Astaxantina*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Urtica dioica*, *Lepidium meyenii*, *Muira puama* (*Ptychopetalum olacoides Benth*), *Ginkgo biloba*, *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Radix Pinus massoniana*, *Cucurbita maxima*, *Aesculus hippocastanum*, *Crocus sativus*, *Epilobium angustifolium*, *Epilobium parviflorum*, *Citrus bergamia*, *Ortosiphon*. При этом до сих пор фармакотерапевтическая ценность наиболее мощного естественного антиоксиданта (АЛК) при лечении различных клинических симптомов ДГПЖ недостаточно изучена, о чем свидетельствует дефицит современных исследований и публикаций на эту тему. Однако стали появляться экспериментальные исследования, обосновывающие целесообразность применения АЛК в рамках терапии ДГПЖ. В экспериментальных моделях ишемии мочевого пузыря, которая в разной степени выраженности имеет место практически во всех случаях ДГПЖ, показано, что дополнительное назначение комбинации «АЛК (10 мг/кг/сут) + коэнзим Q₁₀ (3 мг/кг/сут)» в течение четырех недель достоверно снижало степень гипоксического окислительного повреждения клеток детрузора и уротелия, особенно четко проявившегося на микросомальном и митохондриальном уровнях [119]. Кроме того, доказано позитивное влияние АЛК на состояние нервных окончаний и механизмы иннервации мочевого

пузыря и органов малого таза, что не ново, поскольку выраженный нейропротективный универсальный эффект АЛК известен давно. Так, в стрептозотоцин-индуцированных экспериментальных моделях диабетической цистопатии назначение АЛК в дозе 100 мг/кг/сут в течение шести недель существенно улучшало исходно увеличенную емкость мочевого пузыря и средний объем мочеиспускания с одновременным уменьшением количества остаточной мочи на фоне снижения уровня малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы и каталазы. Кроме того, в тканях мочевого пузыря после такого лечения достоверно повышалась экспрессия клеточного фактора роста нервов, низкий уровень которого часто наблюдается при сахарном диабете [120]. Таким образом, современные исследования обосновывают патогенетическую целесообразность применения АЛК в комплексной консервативной терапии любых заболеваний предстательной железы и мочевого пузыря, а также при операциях на органах малого таза, в частности урологического профиля, поскольку их объединяет единый универсальный патогенетический механизм – окислительный стресс, скорректировать который без антиоксидантов невозможно [106, 107, 121].

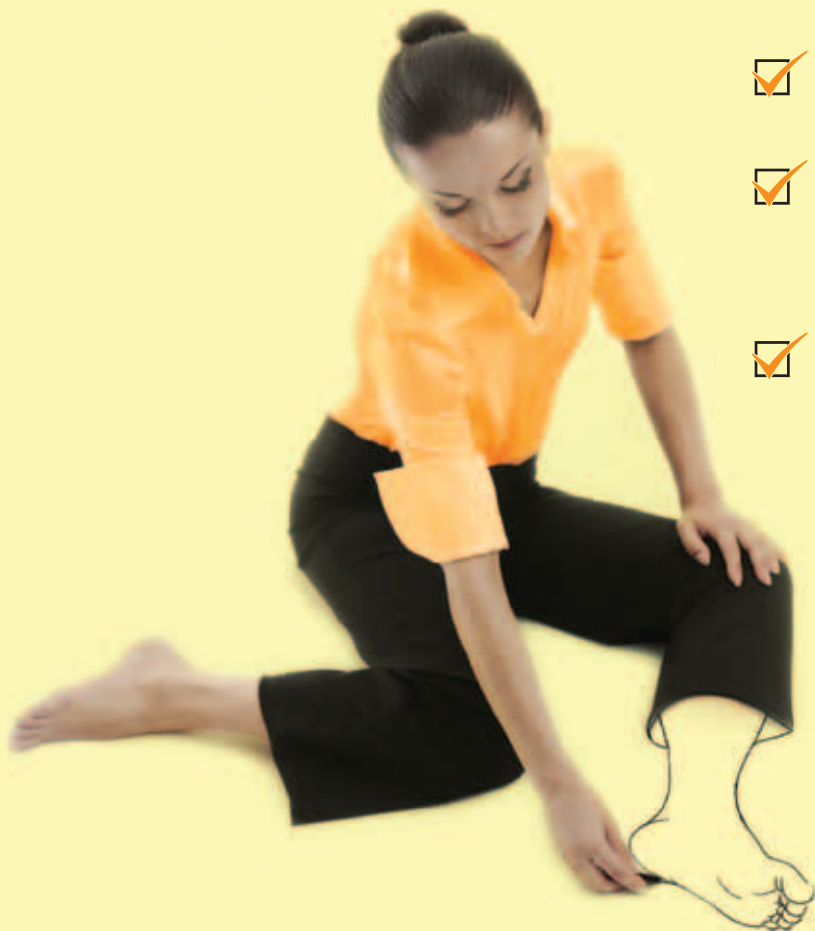
Заключение

Патологический окислительный стресс, имеющий место практически при всех заболеваниях человека независимо от пола и возраста, следует рассматривать как один из универсальных фундаментальных патофизиологических механизмов. С возрастом устойчивость к окислительному стрессу существенно снижается, поэтому проявления окислительного стресса становятся все более губительными для клетки и организма в целом. В этой связи в клинической практике возникает насущная необходимость дополнительного назначения антиокислителей (антиоксидантов) для нивелирования избыточных окислительно-восстановительных

реакций (коррекции патологического окислительного стресса) независимо от нозологической принадлежности заболевания. Еще в 1960-х гг. великий советский врач и ученый А.С. Залманов писал, что «...если энергетический баланс организма ниже среднего, организм не сможет сопротивляться болезненным агрессиям и безнадежно заболеет. Медицина калечащая должна уступить место медицине, старающейся повысить энергетический баланс» [122].

Сегодня, когда причин для формирования патологического окислительного стресса существенно больше, чем 55 лет назад, данный тезис становится особенно актуальным. И это касается не только неблагоприятной экологической и эпигенетической ситуации, сложившейся к началу XXI в. в популяции жителей Земли, которая вносит существенный негативный вклад в патоморфоз современной коморбидности человека. Нередко даже правильное, казалось бы, лечение заболеваний способно ухудшить и без того нарушенные в ходе окислительного стресса энергетические и детоксикационные функции клеток, поскольку многие лекарственные препараты способны индуцировать дисфункцию митохондрий – ключевых органелл клеток, синтезирующих энергию и защищающих клетки от большинства свободных радикалов (так называемая митохондриально-индуцированная митохондриальная дисфункция). Поэтому дополнительное назначение антиоксидантной терапии сегодня можно рассматривать как необходимый компонент практически любой фармакотерапии практически любого заболевания. АЛК (Эспа-Липон) представляет собой яркий пример эффективного и безопасного современного эндогенного антиоксиданта с проверенными и доказанными универсальными свойствами, более широкое применение которого в андрологической практике позволит существенно повысить эффективность фармакотерапии данной группы заболеваний. 🌐

Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Снова в аптеках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиокитовая кислота

- естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- улучшает трофику нейронов



1. Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant a-lipols acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 nov;29(11):2365-70

2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2



Литература

1. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 4–13.
2. MacNeil D.E., Bensoussan H.J., Autexier C. Telomerase regulation from beginning to the end // Genes (Basel). 2016. Vol. 7. № 9. ID E64.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11. № 3. P. 298–300.
5. Sastre J., Pallardó F.V., Garcia de la Asuncion J., Viña J. Mitochondria, oxidative stress and aging // Free Radic. Res. 2000. Vol. 32. № 3. P. 189–198.
6. Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: theories of aging // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
7. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Res. 1998. Vol. 78. № 2. P. 547–581.
8. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology // J. Androl. 2004. Vol. 25. № 1. P. 5–18.
9. Antioxidants in andrology / ed. by G. Balercia, L. Gandini, A. Lenzi, F. Lombardo. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland, 2017.
10. Bartz R.R., Piantadosi C.A. Clinical review: oxygen as a signaling molecule // Crit. Care. 2010. Vol. 14. № 5. ID 234.
11. Rahal A., Kumar A., Singh V. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 761264.
12. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006.
13. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004.
14. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2008. Vol. 295. № 4. P. C849–868.
15. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle // Exp. Gerontol. 2002. Vol. 37. № 4. P. 477–489.
16. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 1 // Эстетическая медицина. Том XVI. № 1. 2017. С. 1–9.
17. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 2 // Эстетическая медицина. Том XVI. № 2. 2017. С. 1–7.
18. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимодействующие пандемии XXI века. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина // Эффективная фармакология. 2017. Вып. 22. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 6–19.
19. Antioxidant // www.drugs.com/dict/antioxidant.html.
20. Percival M. Antioxidants //www.acudoc.com/Antioxidants.PDF.
21. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 10. С. 86–90.
22. Ворслов Л.О., Гусакова Д.А., Тишова Ю.А. и др. Возможности альфа-липоевой кислоты в рамках концепции «квартета здоровья» // Косметика и медицина. 2016. № 3. С. 64–68.
23. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // Фарматека. 2014. № 6. С. 45–56.
24. Hermann R., Mungo J., Snota P.J., Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms // Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 6. P. 195–204.
25. Seaman G.R., Naschke M.D. Removal of thioctic acid from enzymes // J. Biol. Chem. 1955. Vol. 213. № 2. P. 705–711.
26. Stokstad E.L. Discussion: biological activities of analogues and derivatives of thioctic acid // Fed. Proc. 1954. Vol. 13. № 3. P. 712–714.
27. Reed L.J., Debusk B.G. A conjugate of alpha-lipoic acid required for oxidation of pyruvate and alpha-ketoglutarate by an Escherichia coli mutant // J. Biol. Chem. 1952. Vol. 199. № 2. P. 873–880.
28. Zhang H., Luo Q., Gao H., Feng Y. A new regulatory mechanism for bacterial lipoic // Microbiology open. 2015. Vol. 4. № 2. P. 282–300.
29. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of alpha-lipoic acid // Lipoic acid in health and disease / ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. New York: Marcel Dekker, Inc, 1997. P. 337–359.
30. Журавлева Л.В. Применение альфа-липоевой кислоты в лечении поражений печени у больных сахарным диабетом // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева и др. М.: Изд-во X, 2014. С. 86–99.
31. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гаджиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакология. 2013. № 1. С. 32–37.
32. Витамин N, Липоевая кислота // www.intelmeal.ru/vitamin/vitaminN.php.
33. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
34. Khamaisi M., Potashnik R., Tirosh A. et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats // Metabolism. 1997. Vol. 46. № 7. P. 763–768.
35. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Nutr. 2017. [Epub. ahead of print].
36. Sohaib M., Anjum F.M., Nasir M. et al. Alpha-lipoic acid: an inimitable feed supplement for poultry nutrition // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.). 2018. Vol. 102. № 1. P. 33–40.



37. Eason R.C., Archer H.E., Akhtar S., Bailey C.J. Lipoic acid increases glucose uptake by skeletal muscles of obese-diabetic ob/ob mice // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 1. P. 29–35.
38. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
39. Cappelli V., Di Sabatino A., Musacchio M.C., De Leo V. Evaluation of a new association between insulin-sensitizers and α -lipoic acid in obese women affected by PCOS // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. № 4. P. 425–433.
40. Park K.G., Kim M.J., Kim H.S. et al. Prevention and treatment of macroangiopathy: focusing on oxidative stress // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004. Vol. 66. Suppl. 1. P. 57–62.
41. Marsh S.A., Pat B.K., Gobe G.C., Coombes J.S. Evidence for a non-antioxidant, dose-dependent role of alpha-lipoic acid in caspase-3 and ERK2 activation in endothelial cells // *Apoptosis.* 2005. Vol. 10. № 3. P. 657–665.
42. Maiolino G., Rossitto G., Caielli P. et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. ID 714653.
43. Kim Y.W., Byzova T.V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease // *Blood.* 2014. Vol. 123. № 5. P. 625–631.
44. Seifar F., Khalili M., Khaledyan H. et al. α -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: a review // *Nutr. Neurosci.* 2017. № 29. P. 1–11.
45. Sauer J., Tabet N., Howard R. Alpha lipoic acid for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 1. CD004244.
46. Pocernich C.B., Lange M.L., Sultana R., Butterfield D.A. Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2011. Vol. 8. № 5. P. 452–469.
47. Liu R.T., Lü Q.J. Progress in the research on multi-target-directed drugs against Alzheimer's disease // *Yao Xue Xue Bao.* 2009. Vol. 44. № 3. P. 258–263.
48. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.
49. Jiang D.Q., Li M.X., Ma Y.J. et al. Efficacy and safety of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy // *J. Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 27. P. 8–16.
50. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
51. Costantino D., Guaraldi C., Costantino M., Bounous V.E. Use of alpha-lipoic acid and omega-3 in postpartum pain treatment // *Minerva Ginecol.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 465–473.
52. Blanco-Ayala T., Andérica-Romero A.C., Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity // *Free Radic. Res.* 2014. Vol. 48. № 6. P. 623–640.
53. Arshad M.S., Anjum F.M., Khan M.I. et al. Wheat germ oil enrichment in broiler feed with α -lipoic acid to enhance the antioxidant potential and lipid stability of meat // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. ID 164.
54. Castro M.C., Francini F., Gagliardino J.J., Massa M.L. Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism: role of oxidative stress // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1840. № 3. P. 1145–1151.
55. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 458–483.
56. Pashaj A., Xia M., Moreau R. α -Lipoic acid as a triglyceride-lowering nutraceutical // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1029–1041.
57. Koufaki M. Therapeutic applications of lipoic acid: a patent review (2011–2014) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2014. Vol. 24. № 9. P. 993–1005.
58. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе // *Проблемы здоровья и экологии.* 2013. № 2. С. 20–24.
59. Тюзиков И.А. Митохондриальная дисфункция как причина мужского бесплодия и системного старения // *Казахский фармацевтический вестник.* 2014. № 20. С. 4–5.
60. Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.
61. Kumar D.P., Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility // *Indian J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 93–97.
62. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.).* 2016. Vol. 14. № 4. P. 231–240.
63. Aitken R.J., Gibb Z., Baker M.A. et al. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa // *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. Vol. 28. № 1-2. P. 1–10.
64. Stramová X., Hampl R., Štěpán J., Kandár R. Role of fatty acids in sperm membrane // *Ceska Gynecol.* 2014. Vol. 79. № 2. P. 103–106.
65. Niu D.M., Wang J.J. Lipids in the sperm plasma membrane and their role in fertilization // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009. Vol. 15. № 7. P. 651–655.
66. Othman A.I., El-Missiry M.A., Koriem K.M., El-Sayed A.A. Alfa-lipoic acid protects testosterone secretion pathway and sperm quality against 4-tert-octylphenol induced reproductive toxicity // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012. № 81. P. 76–83.
67. Balkis Budin S., Othman F., Louis S.R. et al. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 23–30.
68. Ibrahim S.F., Osman K., Das S. et al. A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality // *Clinics (Sao Paulo).* 2008. Vol. 63. № 4. P. 545–550.
69. Anto S.K., Koyada N., Khan S., Jena G. α -Lipoic acid attenuates transplacental nicotine-induced germ cell and oxidative DNA damage in adult mice // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 585–593.
70. Prathima P., Venkaiah K., Pavani R. et al. α -lipoic acid inhibits oxidative stress in testis and attenuates testicular toxicity in rats exposed to carbimazole during embryonic period // *Toxicol. Rep.* 2017. Vol. 4. P. 373–381.
71. Selvakumar E., Prahalathan C., Sudharsan P.T., Varalakshmi P. Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm // *Toxicology.* 2006. Vol. 217. № 1. P. 71–78.



72. Prathima P, Pavani R, Sukeerthi S, Sainath S.B. α -Lipoic acid inhibits testicular and epididymal oxidative damage and improves fertility efficacy in arsenic-intoxicated rats // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2017. [Epub. ahead of print].
73. Shen T, Jiang Z.L., Li C.J. et al. Effect of alpha-lipoic acid on boar spermatozoa quality during freezing-thawing // *Zygote.* 2016. Vol. 24. № 2. P. 259–265.
74. Reggiani F, Bertolini F. Roles of obesity in the development and progression of breast cancer // *Discov. Med.* 2017. Vol. 133. P. 183–190.
75. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The epidemiology of prostate cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. [Epub. ahead of print].
76. Jackson S.E., Heinrich M., Beeken R.J., Wardle J. Weight loss and mortality in overweight and obese cancer survivors: a systematic review // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 1. ID e0169173.
77. Kasprzak A., Kwasniewski W., Adamek A., Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2017. Vol. 772. P. 78–104.
78. Moon H.S. Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers // *Ann. Nutr. Metab.* 2016. Vol. 68. № 2. P. 137–144.
79. Jeon M.J., Kim W.G., Lim S. Alpha lipoic acid inhibits proliferation and epithelial mesenchymal transition of thyroid cancer cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Vol. 419. P. 113–123.
80. Mounjaroen J, Nimmannit U, Callery P.S. Reactive oxygen species mediate caspase activation and apoptosis induced by lipoic acid in human lung epithelial cancer cells through Bcl-2 down-regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 319. № 3. P. 1062–1069.
81. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappa B transcriptional activity // *Exp. Mol. Med.* 2007. Vol. 39. № 1. P. 106–113.
82. Guais A., Baronzio G., Sanders E. Adding a combination of hydroxycitrate and lipoic acid (METABLOC™) to chemotherapy improves effectiveness against tumor development: experimental results and case report // *Invest. New Drugs.* 2012. Vol. 30. № 1. P. 200–211.
83. Berkson B.M., Rubin D.M., Berkson A.J. Revisiting the ALA/N (alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases // *Integr. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. № 4. P. 416–422.
84. Meiyanto E., Hermawan Anindyajati A. Natural products for cancer targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 427–436.
85. Cimolai M.C., Vanasco V., Marchini T. et al. α -Lipoic acid protects kidney from oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated to inflammatory conditions // *Food Funct.* 2014. Vol. 5. № 12. P. 3143–3150.
86. Chowdhury S.K., Raha S., Tarnopolsky M.A., Singh G. Increased expression of mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase and antioxidant enzymes in prostate cancer cell lines/cancer // *Free Radic. Res.* 2007. Vol. 41. № 10. P. 1116–1124.
87. Dozio E., Ruscica M., Passafaro L. The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27(Kip1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 641. № 1. P. 29–34.
88. Trivedi P.P., Jena G.B. Role of α -lipoic acid in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice: studies on inflammation, oxidative stress, DNA damage and fibrosis // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 59. P. 339–355.
89. Omran O.M., Omer O.H. The effects of alpha-lipoic acid on breast of female albino rats exposed to malathion: histopathological and immunohistochemical study // *Pathol. Res. Pract.* 2015. Vol. 211. № 6. P. 462–469.
90. Durand M., Mach N. Alpha lipoic acid and its antioxidant against cancer and diseases of central sensitization // *Nutr. Hosp.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 1031–1038.
91. Choi S., Min K., Choi I., Kang D. Effects of α -lipoic acid on the antioxidant system in prostate cancer cells // *Korean J. Urol.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 72–80.
92. Aoun F., Albisinni S., Chemaly A.K. et al. In search for a common pathway for health issues in men—the sign of a holmesian deduction // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 1–13.
93. Strauss A.C., Dimitrakov J.D. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Nat. Rev. Urol.* 2010. Vol. 7. № 3. P. 127–135.
94. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 1. С. 121–124.
95. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы // *Андрология и генитальная хирургия.* 2012. № 2. С. 4–12.
96. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 1. С. 44–51.
97. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 132–138.
98. Kullisaar T, Türk S, Punab M, Mändar R. Oxidative stress—cause or consequence of male genital tract disorders? // *Prostate.* 2012. Vol. 72. № 9. P. 977–983.
99. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate // *Prostate.* 2011. Vol. 71. № 11. P. 1139–1150.
100. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 444–448.
101. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate // *Prostate.* 2003. Vol. 55. № 3. P. 187–193.
102. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 2. P. 483–494.
103. Shahed A.R., Shoskes D.A. Correlation of [beta]-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostate of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. № 5. P. 1738–1741.



104. Mosli H.A., Al-Abd A.M., El-Shaer M.A. et al. Local inflammation influences oestrogen metabolism in prostatic tissue // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 2. P. 274–282.
105. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P. 839–845.
106. Шестаков С.Г. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей и антиоксидантной терапии у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хроническим простатитом: дис. ... д-ра мед. наук. Курск, 2004.
107. Осипов П.Г. Клинико-функциональное состояние нижних мочевых путей и андрогенная функция у пациентов после удаления аденомы простаты: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2006.
108. Лахно Д.А. Современный подход к лечению доброкачественной гиперплазии простаты у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
109. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? // Московский уролог. 2015. № 1. С. 14–15.
110. Можяев И.И., Тюзиков И.А., Шорманов И.С. Роль нейропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) ИВВ категории у мужчин. Эффективная фармакотерапия // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 34. Урология и нефрология. № 4. С. 14–21.
111. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 33. Урология и нефрология. № 4. С. 32–53.
112. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahn S. et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation // Curr. Opin. Urol. 2013. Vol. 23. № 1. P. 5–10.
113. Chughtai B., Lee R., Te A., Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia // Rev. Urol. 2011. № 13. P. 147–150.
114. Roumeguère T., Sfeir J., El Rassy E. et al. Oxidative stress and prostatic diseases // Mol. Clin. Oncol. 2017. Vol. 7. № 5. P. 723–728.
115. Sciarra A., Mariotti G., Salciccia S. et al. Prostate growth and inflammation // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 108. № 3–5. P. 254–260.
116. Massey K.J., Hong N.J., Garvin J.L. Angiotensin II stimulates superoxide production in the thick ascending limb by activating NOX4 // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Vol. 303. № 7. P. 781–789.
117. Verbon E.H., Post J.A., Boonstra J. The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells // Gene. 2012. Vol. 511. № 1. P. 1–6.
118. Nassis L., Frauman A.G., Ohishi M. et al. Localization of angiotensin-converting enzyme in the human prostate: Pathological expression in benign prostatic hyperplasia // J. Pathol. 2001. Vol. 195. № 5. P. 571–579.
119. Radu F., Leggett R.E., Schuler C., Levin R.M. The effect of antioxidants on the response of the rabbit urinary bladder to in vitro ischemia/reperfusion // Mol. Cell. Biochem. 2011. Vol. 355. № 1-2. P. 65–73.
120. Jiang Y.J., Gong D.X., Liu H.B. et al. Ability of alpha-lipoic acid to reverse the diabetic cystopathy in a rat model // Acta Pharmacol. Sin. 2008. Vol. 29. № 6. P. 713–719.
121. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Бессимптомная ДГПЖ: три стороны одной проблемы // Русский медицинский журнал. 2013. № 34. С. 1768–1773.
122. Залманов А.С. Тайная мудрость человеческого организма. М., 1963.

Урология

Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Andrological Diseases. Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid (Espa-Lipon) – New Edges of Pharmacotherapeutic Options in Modern Andrological Practice

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov^{1,2}, Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

In a review article, on the basis of fundamental theories of aging, the key molecular-cellular mechanisms of oxidative stress are considered, which is one of the universal pathophysiological mechanisms of biological aging and the pathogenesis of the vast majority of modern diseases, including andrologic disorders. The pathogenetic role of oxidative stress in the pathogenesis of andrological diseases is traced by the example of the most common andrological diseases, such as male infertility, tumor diseases and prostate diseases. A brief review and classification of modern antioxidants, potentially effective for correction of oxidative stress in the framework of complex pharmacotherapy of andrologic diseases, is presented. The detailed biochemical and pharmacological characteristics of thioctic (alpha-lipoic) acid, one of the most powerful modern endogenous antioxidants, with a whole range of unique and reliably proven physiological effects, which determine the urgent clinical necessity of its additional use in the modern complex pharmacotherapy of the examined in the article of andrological disorders.

Key words: oxidative stress, andrological diseases, antioxidants, thioctic (alpha-lipoic) acid, male infertility, carcinogenesis, prostate diseases, pharmacotherapy