



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2019, 8, 43-50
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

OCHRONNA ROLA KWASU α -LIPONOWEGO W MIAŻDŻYCY I CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Dominika Łacheta*, Wioletta Olejarz

Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
oraz Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, tel: + 48 608 661 094, e-mail: dominika.lacheta@wum.edu.pl

Otrzymano 23.05.2019, zaakceptowany 27.06.2019, zamieszczony 11.07.2019

STRESZCZENIE

Kwas α -liponowy (α -LA) jest naturalnym antyoksydantem występującym w żywności w postaci lipolizyny. Zarówno α -LA, jak i jego zredukowana postać DHLA (kwas dihydroliponowy) hamują produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) i redukują szkodliwe ich działanie, mają zdolność chelatowania jonów metali przejściowych oraz regeneracji innych przeciwutleniaczy. Oprócz efektu antyoksydacyjnego wykazują także działanie przeciwzapalne. Stres oksydacyjny i stan zapalny odgrywają kluczową rolę w patogenezie miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. α -LA obniża poziom lipidów we krwi, zapobiega oksydacyjnym modyfikacjom cząsteczki LDL i hamuje tworzenie blaszki miażdżycowej. Jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (NF- κ B) przyczynia się do rozwoju miażdżycy poprzez aktywację genów prozapalnych, natomiast α -LA hamuje odpowiedź zapalną indukowaną przez NF- κ B poprzez redukcję stresu oksydacyjnego, hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich naczyń. Ponadto, suplementacja α -LA może obniżyć ciśnienie krwi. W pracy dokonano przeglądu badań dotyczących roli α -LA w patogenezie miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych.

SŁOWA KLUCZOWE: kwas α -liponowy, antyoksydant, miażdżycy, choroby sercowo-naczyniowe.

ABSTRACT

PROTECTIVE ROLE OF α -LIPOIC ACID IN ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

α -lipoic acid (α -LA) is a natural antioxidant found in food as a lipolysin. Both α -LA and its reduced form DHLA (dihydroliipoic acid) inhibit the production of reactive oxygen species (ROS) and reduce their harmful effects, as well as have the ability to chelate transition metal ions and regenerate other antioxidants. In addition to the antioxidant effect, they also have anti-inflammatory impact. Oxidative stress and inflammation play a key role in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular diseases. α -LA reduces the level of lipids in the blood, prevents oxidative modifications of the LDL molecule and inhibits the formation of atherosclerotic plaque. The nuclear factor κ B (NF- κ B) contributes to the development of atherosclerosis by activating proinflammatory genes, and α -LA inhibits the inflammatory response induced by NF- κ B by reducing oxidative stress, inhibiting the expression of adhesion molecules and the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Also, α -LA supplementation can lower blood pressure. The paper reviews the researches on the role of α -LA in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

KEYWORDS: α -lipoic acid, antioxidant, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

1. Wstęp

Kwas α -liponowy (α -LA) został odkryty przez Snella w 1937 r. a dopiero na początku lat 50. ubiegłego wieku po raz pierwszy Reed zsyntetyzował ten związek [1,2]. Natomiast 20 lat później została określona przez Stroud i Carlisle jego struktura krystalograficzna [3]. Początkowo postrzegano α -LA jako witaminę, jednak później okazało się, że w organizmie może zachodzić jego synteza *de novo*. Produkowany w niewielkich ilościach przez mikroorganizmy, rośliny, zwierzęta i ludzi, α -LA jest jednym z najważniejszych kofaktorów enzymatycznych [4]. Wiąże się kowalencyjnie z lizyną przez atom azotu, tworząc lipolizynę. Synteza endogenna jest ograniczona, a zawartość lipolizyny (formy przyswajalnej LA) w pożywieniu często nie pozwala na zaspokojenie zapotrzebowania organizmu, czyli odpowiednich stężeń terapeutycznych α -LA we krwi, dlatego zaleca się jego suplementację [5]. α -LA występuje w mitochondriach, gdzie jest koenzymem dehydrogenazy pirogro-

nianowej i dehydrogenazy 2-oksoglutaranowej. Przede wszystkim ceniony jest za swoje właściwości antyoksydacyjne, gdyż eliminuje wolne rodniki i chelatuje jony metali przejściowych. Zarówno α -LA, jak i jego zredukowana postać - kwas dihydroliponowy (DHLA), odpowiadają za regenerację innych utlenionych przeciwutleniaczy, takich jak glutation i witamina E i C. Oprócz efektu antyoksydacyjnego α -LA wykazuje także działanie przeciwzapalne (ryc.1). Wykazano wpływ α -LA na wiele różnych procesów komórkowych biorących udział w rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy, chorób sercowo - naczyniowych (CVD, ang. *cardiovascular diseases*) czy innych powikłań naczyniowych [6,7].

2. Budowa i występowanie kwasu liponowego

α -LA jest naturalnie występującym związkiem należącym do nasyconych kwasów tłuszczowych. W swojej cząsteczce zawiera dwa atomy siarki, które tworzą pierścień

ditiolowy, dlatego jest zaliczany do związków tiolowych (ryc.2). Związek ten jest syntetyzowany w reakcjach enzymatycznych z kwasu oktanowego (kwas 6,8-ditiooktanowy), a donorem siarki jest cysteina [4]. W syntezie α -LA uczestniczy mitochondrialna syntaza LASY (ang. *lipoic acid synthase*), której aktywność może być obniżona w różnych przypadkach klinicznych [8]. α -LA jest przyswajany z pożywienia głównie w postaci lipolizyny. Największą zawartość tego związku wykazano w szpinaku, brokułach, pomidorach i podrobach [9]. α -LA jest związkiem rozpuszczalnym zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach, dzięki czemu może dotrzeć do większości tkanek organizmu [10]. Ponadto, posiada on zdolność przekraczania bariery krew-mózg [11]. Ze względu na swoje szczególne właściwości jest w stanie dotrzeć do takich części komórki, do których nie dociera większość przeciwutleniaczy. W badaniach przeprowadzonych u ludzi, po podaniu liponianu doustnie, przyswajalność kwasu liponowego podawanego w postaci wolnej określono na 20-40% [12]. Wyniki różniły się w zależności od izomeru i sposobu podania. α -LA jest absorbowany w przewodzie pokarmowym i transportowany do różnych narządów. Komórki pobierają liponian najprawdopodobniej przez ten sam przenośnik, który transportuje inne kwasy tłuszczowe o średniej długości [13]. Z powodu intensywnego metabolizmu tego związku w wątrobie (głównie β -oksydacji) α -LA jest bardzo szybko usuwany z krwioobiegu; najczęściej metabolity eliminowane są wraz z moczem [14].

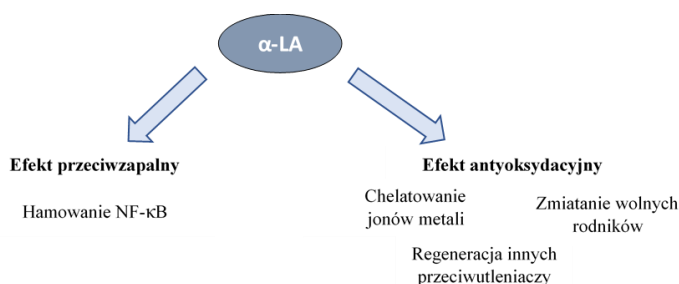
3. Przeciwutleniające właściwości kwasu liponowego

U podłoża miażdżycy i CVD leży stres oksydacyjny, który definiowany jest jako brak równowagi między produkcją reaktywnych form tlenu (ROS; ang. *reactive oxygen species*) a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. ROS powstają jako produkty uboczne metabolizmu tlenu i odgrywają kluczową rolę w homeostazie i sygnalizacji komórkowej. Niekontrolowana produkcja ROS, jak i niewystarczające ilości antyoksydantów prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego, który uczestniczy w rozwoju i progresji

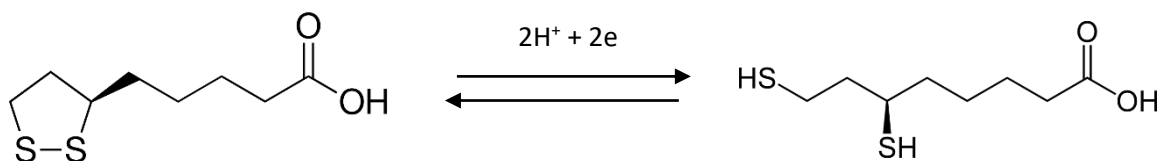
zmian miażdżycowych. Do szkodliwych efektów działania ROS należy zaliczyć m.in. peroksydację lipidów, uszkodzenie DNA i utlenienie białek [15]. Organizm wykształcił enzymatyczne i nieenzymatyczne mechanizmy obronne, które zapobiegają skutkom nadmiernego działania ROS.

Do właściwości przeciwutleniających α -LA zaliczamy: bezpośrednie wychwytywanie wolnych rodników, chelatowanie jonów metali oraz zdolności reagowania z innymi antyoksydantami (takimi jak glutation, witamina E i C) i ich regeneracji [16]. Badania *in vitro* wskazują, że α -LA pełni funkcję zmiataacza rodników hydroksylowych (OH^\bullet), kwasu chlorowego (I) (HOCl), tlenu singletowego ($^1\text{O}_2$) i nadtlenoazotanu (III) (ONOO^\bullet). Natomiast DHLA reaguje z rodnikami peroksyłowymi (ROO^\bullet), anionami ponadtlenkowymi ($\text{O}_2^{\bullet-}$), HOCl i ONOO^\bullet [17]. α -LA i DHLA mają zdolność chelatowania dwuwartościowych jonów metali przejściowych, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [18,19]. Metale przejściowe mogą występować na różnych stopniach utlenienia i z tego względu uczestniczą w reakcjach typu redoks, służą jako akceptory i donory elektronów, wiążąc się z enzymami. Niezwiązane z białkami jony metali wchodzą w reakcje redoks i przyczyniają się do powstania wolnych rodników. α -LA i DHLA chelatują głównie Mn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , a DHLA jest zdolny do chelatowania również jonów Hg^{2+} i Fe^{3+} . Żelazo i miedź uczestniczą w produkcji ROS, dlatego też chelatowanie jonów metali przyczynia się do redukcji stresu oksydacyjnego [15]. α -LA zapobiega również katalizowanej przez jony miedzi oksydacji kwasu askorbinowego i peroksydacji lipidów.

Głównym celem peroksydacji lipidów przez wolne rodniki jest błona komórkowa, natomiast głównym antyoksydantem, który chroni błonę komórkową przed uszkodzeniami jest witamina E [15]. Zdolności antyoksydacyjne witaminy E są stale przywracane przez inne przeciwutleniacze np. witaminę C, ubichinony i tiole. DHLA chroni komórki przed peroksydacją lipidów poprzez redukcję rodników tokoferolu oraz przez redukcję innych przeciwutleniaczy (np. kwasu askorbinowego), które następnie regenerują



Ryc. 1. Antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie α -LA.



Ryc. 2. Struktura kwasu α -liponowego (α -LA) i jego zredukowanej formy - kwasu dihydroliponowego (DHLA).

witaminę E (ryc. 3). Glutation (GSH) jest jednym z najważniejszych antyoksydantów drobnocząsteczkowych, który

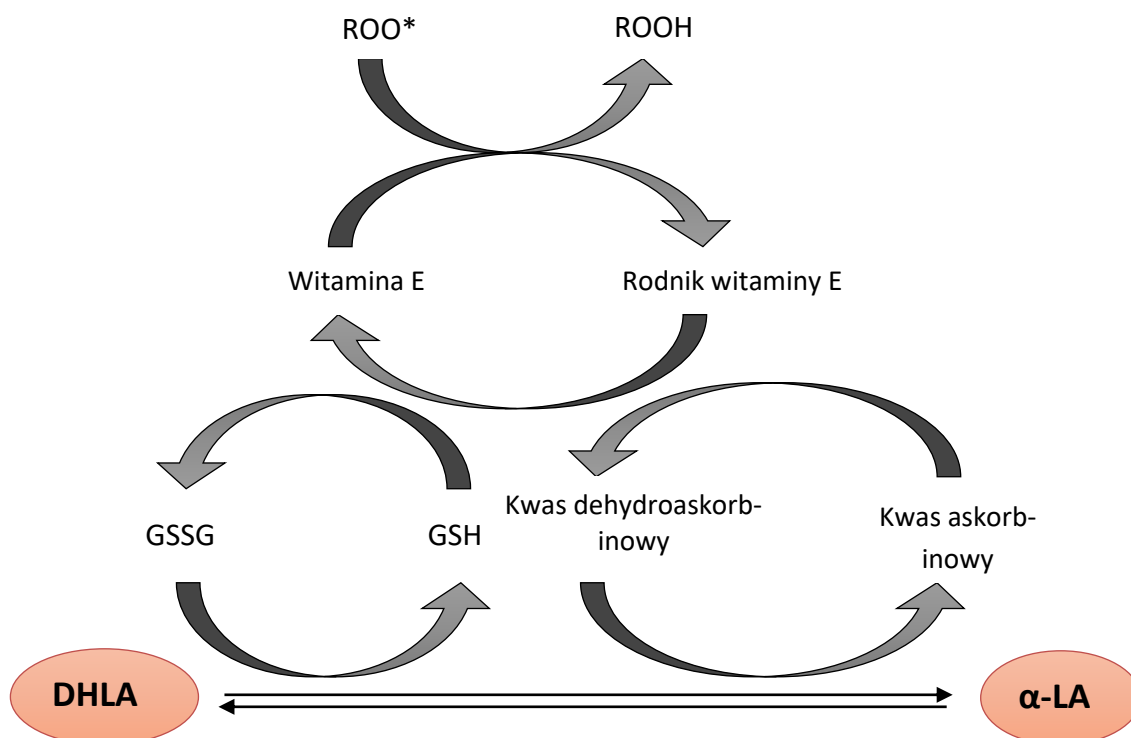
zapobiega uszkodzeniom komórkowym wywołanym przez wolne rodniki, metale ciężkie i nadtlenki lipidów [15]. Po-

nadto odpowiada on za regenerację przeciwutleniaczy - witaminy C i E. W warunkach fizjologicznych 90% glutationu występuje w postaci zredukowanej (GSH), a 10% w postaci utlenionej (GSSG). Występowanie stresu oksydacyjnego zależy m.in. od stosunku glutationu w formie zredukowanej do postaci utlenionej. Wykazano, że pod wpływem α -LA wzrasta stężenie GSH w komórkach. Dożylnie podanie α -LA starym szczurom, u których obserwowano niskie stężenie GSH, przywróciło poziom GSH w badanych tkankach [20]. α -LA nie tylko redukuje GSSG, ale również bierze udział w syntezie glutationu. Reakcja redukcji α -LA do DHLA umożliwia redukcję cystyny do cysteiny, która jest aminokwasem ograniczającym szybkość wytwarzania glutationu [21].

4. Wpływ kwasu liponowego na rozwój miażdżycy

W rozwoju miażdżycy można wyróżnić następujące etapy: utlenianie cholesterolu frakcji LDL (lipoproteina niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*), naciekanie makrofagów, tworzenie komórek piankowatych i powstanie blaszki miażdżycowej. Progresa tych zmian zależy od mikrośrodowiska zmiany miażdżycowej. Rekrutacja komórek zapalnych, ich aktywacja i różnicowanie, produkcja cytokin i innych mediatorów stanu zapalnego to cechy wspólne przewlekłego stanu zapalnego i miażdżycy [22,23]. Wysokie stężenia LDL, czyli głównego nośnika cholesterolu we krwi, zwiększają podatność na rozwój miażdżycy [24]. Natomiast cholesterol frakcji HDL (lipoproteina wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*) przenosi cholesterol ze ściany naczynia, zmniejszając tym samym podatność na formowanie blaszek miażdżycowych. Krytycznym procesem w trakcie aterosclerozy jest oksydacyjna modyfikacja

LDL, gdzie główną przyczyną tego zjawiska jest nadprodukcja i działanie ROS. Makrofagi pochłaniają oxLDL (oksydacyjnie zmodyfikowane LDL) tworząc tzw. komórki piankowe w zmianach miażdżycowych. ROS modulują również wrażliwość na reakcje redoks, zależną od Nrf2 (czynnika jądrowego 2 związany z NF-E2, ang. *nuclear erythroid 2-related factor*) ekspresję genów, z których wiele jest zaangażowanych w wychwytywanie oxLDL przez makrofagi [25]. Jak wykazują badania zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach, suplementacja α -LA może skutkować obniżeniem poziomu cholesterolu we krwi [26,27]. α -LA redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz lipoproteiny a (Lp(a)), a także zapobiega utlenianiu LDL, czyli powstawaniu oxLDL [28]. Dożylnie podawanie α -LA (600 mg) przez 2 tygodnie u otyłych pacjentów wywołało spadek poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, LDL, oxLDL, IL-6 (interleukina 6) i TNF α (czynnika martwicy nowotworów typu α , ang. *tumor necrosis factor α*) [29]. Badania kliniczne potwierdzają, że α -LA redukuje akumulację makrofagów i cytokin prozapalnych oraz prowadzi do obniżenia poziomu LDL, stężenia TG i do wzrostu stężenia HDL [29]. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że po 12-tygodniowym podawaniu α -LA doszło do redukcji stresu oksydacyjnego i polepszenia reaktywności naczyniowej u zwierząt karmionych dietą wysokocholesterolową [30]. α -LA ma również zdolność pobudzania syntezy receptorów LDL w wątrobie, co prowadzi do wychwytu cholesterolu przez układ wątrobowy oraz zwiększonej syntezy składnika Lp(a) dla odwrotnego transportu cholesterolu [31].



Ryc. 3. Udział α -LA i DHLA w regeneracji innych przeciwutleniaczy [17].

ROS generowane w wyniku stresu oksydacyjnego odgrywają kluczową rolę w rozwoju miażdżycy [32]. Głównym źródłem ROS jest oksydaza NADPH, a szczególnie białko

NOX4, które wykazuje ekspresję w komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń [33]. Jak wykazały badania, α -LA hamuje nadmierne wytwarzanie ROS poprzez

znaczącą redukcję nadekspresji NOX4 i białka błonowego p22phox niezbędnego do aktywacji NOX4, czyli dwóch kluczowych komponentów w generowaniu ROS [34,35]. ROS wiążą NO, tworząc ONOO⁻, przez co zmniejszają biodostępność NO [36]. Badania na szczurach z rozwiniętą hiperurykemią i na HUVEC (komórkach śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej, ang. *human umbilical vein endothelial cells*) wykazały, że α-LA nie tylko zmniejsza akumulację ROS, ale także zwiększa produkcję NO i aktywuje eNOS (śródbłonkową syntazę tlenu azotu, ang. *endothelial nitric oxide synthase*) [37].

Badania potwierdzają, że α-LA poprawia czynność naczyń i spowalnia rozwój blaszek miażdżycowych [28,38]. Protekcyjne działanie α-LA podczas rozwoju miażdżycy początkowo wykazano na myszach z niedoborem apolipoproteiny E (apoE) i towarzyszącą cukrzycą karmionych dietą wysokotłuszczową [39]. α-LA zapobiegał wzrostowi stężenia cholesterolu całkowitego i rozwojowi zmian miażdżycowych. Podobne wyniki uzyskano w badaniach na królikach z miażdżycą wywołaną dietą wysokocholesterolową [40]. Również na modelu króliczym wykazano, że α-LA może łagodzić wcześniej istniejące zmiany miażdżycowe [30]. Podawanie α-LA przez 12 tygodni skutkowało redukcją masy ciała, hamowaniem aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, ang. *nuclear factor κB*), który reguluje ekspresję genów prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych, obniżeniem stresu oksydacyjnego i ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz poprawą reaktywności naczyniowej. Doszło wówczas do zmniejszenia blaszek miażdżycowych z obniżoną zawartością komórek lipidowych i zapalnych. Zredukowana liczba limfocytów T i ekspresja cząsteczek adhezyjnych (ICAM i L-selektyny) została potwierdzona przez wpływ α-LA na zmniejszoną migrację limfocytów T w odpowiedzi na działanie chemokiny oraz zmniejszoną adhezję limfocytów T do komórek śródbłonka.

Cząsteczki adhezyjne VCAM-1 (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń, ang. *vascular cell adhesion molecule 1*) i ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej, ang. *intercellular adhesion molecule 1*) są wydzielane przez aktywowane komórki śródbłonka i mają główne znaczenie w adhezji monocytów do komórek śródbłonka. Dlatego też są niezwykle istotne w inicjowaniu procesów miażdżycy. Badania wykazują hamujące działanie α-LA na ekspresję VCAM-1 i ICAM-1, co w konsekwencji osłabia adhezję monocytów [34]. Zaobserwowano również hamowanie aktywacji NF-κB w ludzkich komórkach śródbłonka naczyniowego aorty (HAECs, ang. *human aortic endothelial cells*) stymulowanych przez H₂O₂. Inne badania na modelu zwierzęcym potwierdzają przeciwmiażdżycowe działanie α-LA w wyniku obniżonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1), TNFα, IL-6 oraz zmniejszonej akumulacji makrofagów w ścianie tętnicy [41]. Również wcześniejsze badania Zhang i in. wykazały przeciwzapalny wpływ α-LA poprzez hamowanie indukowanej TNFα ekspresji cząsteczek adhezyjnych i MCP-1 oraz adhezji monocytów do komórek śródbłonka aorty [42]. Dzięki zdolności chelatowania jonów metali, α-LA może hamować produkcję cząsteczek adhezyjnych przez monocyty, w ten sposób poprawiając funkcje śródbłonka [43].

Zmiany zachodzące w komórkach mięśni gładkich naczyń (VSMCs, ang. *vascular smooth muscle cells*), takie jak proliferacja i migracja przyczyniają się do rozwoju i progresji procesu miażdżycowego. W obrębie zmiany miażdżycowej VSMCs i makrofagi produkują TNFα, który reguluje

różne funkcje komórek zapalnych i VSMCs poprzez nasilenie wzrostu komórek i ich ruchliwości, co jest kluczowe w inicjacji i nasileniu zmian miażdżycowych. Po aktywacji przez różne komórki i wydzielane przez nie cytokiny i czynniki wzrostu VSMCs zmieniają fenotyp z kurczliwego na syntetyzujący [44]. Badania przeprowadzone przez Lee i in. wykazały hamujący wpływ α-LA na migrację i proliferację VSMCs po stymulacji PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu, ang. *platelet-derived growth factor*) poprzez celowanie w szlak sygnalizacyjny Ras/MEK/ERK [45]. α-LA aktywuje AMPK (kinaza białkowa aktywowana przez AMP, ang. *adenosine monophosphate-activated protein kinase*), co skutkuje obniżoną proliferacją VSMCs (stymulowaną TNFα) zależną od aktywności ROS [46,47].

W rozwoju stresu oksydacyjnego i procesów zapalnych biorą udział różne kaskady sygnalizacyjne, takie jak ERK (kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo, ang. *extracellular signal regulated kinase*), p38 MAPK (kinaza aktywowana mitogenami, ang. *mitogen activated kinase*), JNK (kinaza c-Jun N-terminalna, ang. *c-Jun N-terminal kinase*), Akt i NF-κB, które kontrolują reakcję stresu oksydacyjnego, ekspresję genów prozapalnych i proliferację komórek. Sugeruje się, że α-LA wpływa na aktywację różnych szlaków sygnałowych i czynników transkrypcyjnych [15]. Czynnikiem jądrowym NF-κB to kompleks białkowy znajdujący się w cytoplazmie komórek, który po aktywacji przemieszcza się do jądra komórkowego. Szlak sygnałowy NF-κB odgrywa kluczową rolę w uruchomieniu odpowiedzi zapalnej, stresu oksydacyjnego oraz w różnicowaniu, adhezji i apoptozie komórek [48-50]. Wiele z tych procesów przyczynia się do rozwinięcia miażdżycy. NF-κB odpowiada za produkcję cytokin prozapalnych, takich jak TNFα, IL-6, COX2 (cyklooksygenaza 2, ang. *cyclooxygenase 2*) oraz iNOS (indukowana syntaza tlenu azotu, ang. *inducible nitric oxide synthase*) [51]. Aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF-κB obejmuje fosforylację IκB (białek inhibitorowych kappa B), dysocjację kompleksu IκB/NF-κB i translokację NF-κB, czyli heterodimeru p65/p50 do jądra komórkowego, gdzie następuje łączenie z promotorami odpowiednich genów [52]. Badania przeprowadzone przez Shen i in. na HEACs stymulowanych H₂O₂ wykazały, że α-LA hamuje szlak sygnałowy NF-κB poprzez blokowanie fosforylacji p65 i degradacji IκBα [34]. Dzieje się to poprzez wpływ na szlak MAPK lub dzięki zdolności do regenerowania witaminy E, co skutkuje hamowaniem kinazy białkowej C, która odpowiada za fosforylację IκB [53]. α-LA hamuje aktywność zapalną NF-κB, TNFα i IL-6, a także wzmacnia aktywność białek przeciwzapalnych jak np. Nrf2 poprzez indukowanie translokacji Nrf2 do jądra komórkowego w celu regulacji ekspresji genów antyoksydacyjnych [54,55].

5. Wpływ kwasu liponowego na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Stres oksydacyjny i stan zapalny należą do głównych mechanizmów zaangażowanych w rozwój CVD. Z tego względu α-LA znalazł zastosowanie w badaniach na ludziach, jak i na zwierzętach dotyczących różnych aspektów CVD [16,30,41,56-59]. Suplementacja α-LA (600 mg) w połączeniu z witaminą C i E skutkowała obniżeniem poziomu markerów stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, co było potwierdzone oceną wazodylatacji naczyń tętniczych (FMD, ang. *flow-mediated vasodilation*) [60]. Natomiast wpływ α-LA na funkcje śródbłonka naczyniowego i markery stresu oksydacyjnego zależał od wieku i

był obserwowany głównie u ludzi starszych. Badania wykazują również wpływ α -LA na wielkość zawału mięśnia sercowego i kardiomiopatię cukrzycową. U zwierząt z rozwiniętą cukrzycą stosowanie α -LA poprawiało czynność serca i zmniejszało proces włóknienia, który jest główną cechą kardiomiopatii [61]. Zaobserwowano również zmniejszoną ekspresję czynników (np. TGF β) odpowiedzialnych za wytwarzanie kolagenu i aktywny mięśni gładkich.

Nadciśnienie tętnicze należy do najistotniejszych czynników ryzyka CVD i jest indukowane na skutek nadprodukcji ROS. Powoduje wzrost produkcji biomarkerów zapalnych, takich jak chemokiny (MCP-1), cząsteczki adhezyjne (selektyna P) i cytokiny (TNF α , IL-6), co skutkuje zredukowaną biodostępnością NO i nadmierną produkcją ET1 (endotelina 1), skutkując upośledzeniem wazodylatacji zależnej od śródbłonka [62]. ROS wiąże NO tworząc silnie reaktywny ONOO $^-$, który uruchamia kaskadę zmian prowadzących do wzrostu ciśnienia w naczyniach krwionośnych. Badania przeprowadzone u ludzi i na modelach zwierzęcych wykazują korzystny wpływ α -LA na ciśnienie krwi [63-65]. Sugeruje się, że wynika to ze zwiększania poziomu GSH w tkankach poprzez wpływ na aktywność peroksydazy glutationowej i zwiększenie produkcji NO w komórkach śródbłonka. Huang i in. przedstawiają hamujące działanie α -LA na stres oksydacyjny u szczurów z nadciśnieniem [66]. Zaobserwowano obniżenie ciśnienia krwi, poziomu noradrenaliny i wskaźników hipertrofii mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie ekspresji podjednostek oksydazy NADPH i zwiększenie poziomu SOD (dysmutazy ponadtlenkowej, ang. *superoxide dismutase*) i GSH, wzmacniając wewnątrzkomórkową zdolność antyoksydacyjną. Korzyść ze stosowania α -LA w nadciśnieniu tętniczym polega nie tylko na redukcji stresu oksydacyjnego, ale również związany jest on z regulacją wewnątrzkomórkowego poziomu jonów Ca $^{2+}$ [67]. Okazuje się, że α -LA może zapobiegać modyfikacji grup sulfhydrylowych w kanałach wapniowych. α -LA znajduje zastosowanie w zapobieganiu rozwojowi nadciśnienia ze względu na zdolność obniżania poziomu cytokin prozapalnych w naczyniach krwionośnych i hamowaniu nadprodukcji ET1 - głównego wazokonstryktora, a z drugiej strony nasila produkcję wazodylatora - NO [68]. Ponadto, α -LA wpływa korzystnie na funkcje śródbłonka naczyniowego poprzez wpływ na eNOS. Randomizowane badanie podwójnie ślepej próby oceniało wpływ 3-miesięcznej suplementacji α -LA (800 mg/dzień) na markery czynników ryzyka CVD u młodych ludzi z nadwagą lub otyłością [69]. Obserwowane zmiany naczyniowe odzwierciedlały wazodylatację i obniżenie napięcia tętniczego. Podobne wyniki otrzymano u dorosłych z towarzyszącą chorobą wieńcową, którym podawano przez 8 tygodni α -LA i acetylo-L-karnitynę [70]. Takie leczenie skojarzone również doprowadziło do zwiększenia średnicy tętnicy ramiennej i redukcji napięcia naczyń. Acetylo-L-karnityna i α -LA odgrywają potencjalnie synergistyczną rolę w prawidłowej funkcji mitochondriów, działaniu antyoksydacyjnym i ochronie białek, lipidów i kwasów nukleinowych przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [71-73]. Ponadto redukują ciśnienie krwi i poprawiają funkcje komórek endotelialnych [74,75]. Ze względu na to, że mitochondria regulują wiele procesów komórkowych i uczestniczą w produkcji ROS, zaburzenia ich funkcji odgrywają kluczowe znaczenie w rozwoju miażdżycy i patogenie CVD. Uszkodzenia oksydacyjne w mitochondriach, białkach i DNA w mózgu mogą prowadzić do zaburzeń neuronalnych i poznawczych. Eksperymenty przeprowadzone

na szczurach wykazały, że α -LA i acetylo-L-karnityna przywracają sprawność pamięciową [76,77]. Dlatego też suplementy oparte na tych związkach zalicza się do substancji przeciwstarzeniowych i wykazujących korzystny wpływ na długość i jakość życia.

6. Podsumowanie

W wielu badaniach wykazano, że α -LA jest niezwykle cenny ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Efekt antyoksydacyjny wywołuje poprzez regenerację innych przeciwutleniaczy, zmiatanie wolnych rodników i chelatowanie jonów metali. Piśmiennictwo przedstawia korzystny wpływ α -LA na profil lipidowy, zapobieganie oksydacji LDL, hamowanie formowania blaszki miażdżycowej i rozwoju nadciśnienia, co wskazuje na jego ochronną rolę w chorobach sercowo-naczyniowych. Poprzez zmniejszanie wytwarzania mediatorów reakcji zapalnej oraz obniżanie ekspresji endoteliny 1 zapobiega aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B. Badania Amesha i in. wskazują, że α -LA w połączeniu z acetylo-L-karnityną przywraca prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów, działa przeciwutleniająco, zmniejsza peroksydację lipidów i chroni mitochondria przed destrukcyjnym wpływem ROS. Dzięki temu uczestniczy w ochronnym działaniu na naczynia krwionośne, co jest istotne szczególnie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jako naturalny antyoksydant, α -LA wykazuje wysoki potencjał terapeutyczny. Jest łatwo przyswajalny, przenika przez barierę krew-mózg, a także jest dobrze tolerowany przez organizm człowieka.

7. Wykaz skrótów

α -LA	kwas α -liponowy (ang. <i>α-lipoic acid</i>)
AMPK	kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. <i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>)
ApoE	apolipoproteina E (ang. <i>apolipoprotein E</i>)
COX2	cyklooksygenaza 2 (ang. <i>cyclooxygenase 2</i>)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular diseases</i>)
DHLA	kwas dihydroliponowy (ang. <i>dihydrolipoic acid</i>)
eNOS	śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (ang. <i>endothelial nitric oxide synthase</i>)
ERK	kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (ang. <i>extracellular signal regulated kinase</i>)
ET1	endotelina 1 (ang. <i>endothelin 1</i>)
FMD	wazodylatacja naczyń tętnicznych (ang. <i>flow-mediated vasodilation</i>)
GSH	postać zredukowana glutationu (ang. <i>glutathione</i>)
GSSG	postać utleniona glutationu (ang. <i>glutathione disulfide</i>)
HAECs	ludzkie komórki śródbłonka naczyniowego aorty (ang. <i>human aortic endothelial cells</i>)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HUVEC	komórki śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej (ang. <i>human umbilical vein endothelial cells</i>)
ICAM	cząsteczka adhezji międzykomórkowej (ang. <i>intercellular adhesion molecule 1</i>)
iNOS	indukowana syntaza tlenku azotu (ang. <i>inducible nitric oxide synthase</i>)

JNK	kinaza c-Jun N-terminalna (ang. <i>c-Jun N-terminal kinase</i>)
LASY	syntaza kwasu liponowego (ang. <i>lipoic acid synthase</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
Lp(a)	lipoproteina a (ang. <i>lipoprotein a</i>)
MAPK	kinaza aktywowana mitogenami (ang. <i>mitogen activated kinase</i>)
MCP1	białko chemotaktyczne monocytów 1 (ang. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>)
NF-κB	czynnik jądrowy κB (ang. <i>nuclear factor κB</i>)
NO	tlenek azotu (ang. <i>nitric oxide</i>)
Nrf2	czynnik jądrowy 2 związany z NF-E2 (ang. <i>nuclear erythroid 2-related factor</i>)
oxLDL	utleniona forma LDL (ang. <i>oxidized low density lipoprotein</i>)
PDGF	plytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor</i>)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
SOD	dysmutaza ponadtlenkowa (ang. <i>superoxide dismutase</i>)
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
TNFα	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
VCAM	cząsteczka adhezyjna śródbłonna naczyniowego 1 (ang. <i>vascular cell adhesion protein 1</i>)
VSMCs	komórki mięśni gładkich naczyń (ang. <i>vascular smooth muscle cells</i>)

8. Bibliografia

- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J.* 1937, 31(10), 1789-1799.
- Reed LJ, De BB, Gunsalus IC, Hornberger CS, Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science.* 1951, 114(2952), 93-94.
- Stroud RM, Kay LM, Dickerson RE. The crystal and molecular structure of DIP-inhibited bovine trypsin at 2.7 Å resolution. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1972, 36, 125-140.
- Szelag M, Mikulski D, Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of alpha-lipoic acid and its metabolites. *J Mol Model.* 2012, 18(7), 2907-2916.
- Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition.* 2001, 17(10), 888-895.
- Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. *Front Pharmacol.* 2011, 2, 69.
- Ghibu S, Richard C, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Antioxidant properties of an endogenous thiol: Alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009, 54(5), 391-398.
- Padmalayam I, Hasham S, Saxena U, Pillarisetti S. Lipoic acid synthase (LASY): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance. *Diabetes.* 2009, 58(3), 600-608.
- Lodge JK, Youn H-D, Handelman GJ, Konishi T, Matsugo S, Mathur VV, Packer L. Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. *J Appl Nutr.* 1997, 49, 3-11.
- Segall A, Sosa M, Alami A, Enero C, Hormaechea F, Pizzorno MT, Bregni C, Serrao R. Stability study of lipoic acid in the presence of vitamins A and E in o/w emulsions for cosmetic application. *J Cosmet Sci.* 2004, 55(5), 449-461.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009, 1790(10), 1149-1160.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol.* 1997, 29(3), 315-331.
- Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihm BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med.* 1998, 24(6), 1023-1039.
- Schupke H, Hempel R, Peter G, Hermann R, Wessel K, Engel J, Kronbach T. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug Metab Dispos.* 2001, 29(6), 855-862.
- Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, Lupo G, Amenta F, Avola R, Bramanti V. 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.
- Li CJ, Lv L, Li H, Yu DM. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovasc Diabetol.* 2012, 11, 73.
- Malinska D, Winiarska K. [Lipoic acid: characteristics and therapeutic application]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005, 59, 535-543.
- Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors.* 2003, 17(1-4), 207-213.
- Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004, 11(9), 1135-1146.
- Suh JH, Moreau R, Heath SH, Hagen TM. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep.* 2005, 10(1), 52-60.
- Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. *Altern Med Rev.* 2002, 7(6), 456-471.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol.* 2009, 27, 165-197.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 54(23), 2129-2138.
- Nicholls SJ. Relationship between LDL, HDL, blood pressure and atheroma progression in the coronaries. *Curr Opin Lipidol.* 2009, 20(6), 491-496.
- Maher J, Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling--the evolution and hormetic actions of Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010, 244(1), 4-15.
- Rideout TC, Carrier B, Wen S, Raslawsky A, Browne RW, Harding SV. Complementary Cholesterol-Lowering Response of a Phytosterol/alpha-Lipoic Acid Combination in Obese Zucker Rats. *J Diet Suppl.* 2016, 13(3), 283-299.
- Kim DC, Jun DW, Jang EC, Kim SH, Kim EK, Lee SP, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS. Lipoic Acid prevents the changes of intracellular lipid partitioning by free Fatty Acid. *Gut Liver.* 2013, 7(2), 221-227.
- Catapano AL, Maggi FM, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2000, 15(5), 355-363.
- Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by alpha-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity (Silver Spring).* 2011, 19(8), 1647-1653.
- Ying Z, Kherada N, Farrar B, Kampfrath T, Chung Y, Simonetti O, Deiluiis J, Desikan R, Khan B, Villamena F, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sci.* 2010, 86(3-4), 95-102.
- Harding SV, Rideout TC, Jones PJ. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. *J Diet Suppl.* 2012, 9(2), 116-127.
- Ramya P, Padma VV. Ochratoxin-induced toxicity, oxidative stress and apoptosis ameliorated by quercetin--modulation by Nrf2. *Food Chem Toxicol.* 2013, 62, 205-216.

33. Montezano AC, Burger D, Ceravolo GS, Yusuf H, Montero M, Touyz RM. Novel Nox homologues in the vasculature: focusing on Nox4 and Nox5. *Clin Sci (Lond)*. 2011, 120(4), 131-141.
34. Shen D, Tian L, Shen T, Sun H, Liu P. Alpha-Lipoic Acid Protects Human Aortic Endothelial Cells Against H2O2-Induced Injury and Inhibits Atherosclerosis in Ovariectomized Low Density Lipoprotein Receptor Knock-Out Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2018, 47(6), 2261-2277.
35. Li L, Smith A, Hagen TM, Frei B. Vascular oxidative stress and inflammation increase with age: ameliorating effects of alpha-lipoic acid supplementation. *Ann N Y Acad Sci*. 2010, 1203, 151-159.
36. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch*. 2010, 459(6), 923-939.
37. Zou H, Wang H, Liu T, Li X, Zhu X, Wang Z. Protective role of alpha-lipoic acid in hyperuricemia-induced endothelial dysfunction. *Exp Ther Med*. 2017, 13(6), 3047-3054.
38. Wollin SD, Jones PJ. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr*. 2003, 133(11), 3327-3330.
39. Yi X, Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006, 55(8), 2238-2244.
40. Zulkhairi A, Zaiton Z, Jamaluddin M, Sharida F, Mohd TH, Hasnah B, Nazmi HM, Khairul O, Zanariyah A. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit. *Biomed Pharmacother*. 2008, 62(10), 716-722.
41. Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS, LeBoeuf RC, Hagen TM, Frei B. Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2008, 117(3), 421-428.
42. Zhang WJ, Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J*. 2001, 15(13), 2423-2432.
43. Skibaska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2015, 2015, 313021.
44. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007, 39(2), 86-93.
45. Lee WR, Kim A, Kim KS, Park YY, Park JH, Kim KH, Kim SJ, Park KK. Alpha-lipoic acid attenuates atherosclerotic lesions and inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells through targeting of the Ras/MEK/ERK signaling pathway. *Mol Biol Rep*. 2012, 39(6), 6857-6866.
46. Kim HJ, Park KG, Yoo EK, Kim YH, Kim YN, Kim HS, Kim HT, Park JY, Lee KU, Jang WG, Kim JG, Kim BW, Lee IK. Effects of PGC-1alpha on TNF-alpha-induced MCP-1 and VCAM-1 expression and NF-kappaB activation in human aortic smooth muscle and endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2007, 9(3), 301-307.
47. Park KG, Min AK, Koh EH, Kim HS, Kim MO, Park HS, Kim YD, Yoon TS, Jang BK, Hwang JS, Kim JB, Choi HS, Park JY, Lee IK, Lee KU. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways. *Hepatology*. 2008, 48(5), 1477-1486.
48. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB. Inhibiting NF-kappaB activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2010, 1799(10-12), 775-787.
49. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Kwon YG, Yoo MA, Bae MK. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008, 1783(5), 886-895.
50. Tang C, Xue HL, Bai CL, Fu R. Regulation of adhesion molecules expression in TNF-alpha-stimulated brain microvascular endothelial cells by tanshinone IIA: involvement of NF-kappaB and ROS generation. *Phytother Res*. 2011, 25(3), 376-380.
51. Roman-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodriguez-Carrizalez AD, Miranda-Diaz AG, Cardona-Munoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res*. 2016, 2016, 3425617.
52. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of nuclear factor kappa B (NF-kB) in human diseases-a review. *SIJBS*. 2016, 2(4), 368-387.
53. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kappaB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res*. 2011, 60(3), 219-225.
54. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Curr Top Med Chem*. 2015, 15(5), 458-483.
55. Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, Kato S. Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction in the RGC-5 cellline. *Brain Res*. 2013, 1499, 145-157.
56. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of alpha-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis*. 2011, 10, 217.
57. Deng C, Sun Z, Tong G, Yi W, Ma L, Zhao B, Cheng L, Zhang J, Cao F, Yi D. alpha-Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *PLoS One*. 2013, 8(3), e58371.
58. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL, Nutrition Committee of the American Heart Association Council on Nutrition PA, Metabolism. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004, 110(5), 637-641.
59. Ong SL, Vohra H, Zhang Y, Sutton M, Whitworth JA. The effect of alpha-lipoic acid on mitochondrial superoxide and glucocorticoid-induced hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2013, 2013, 517045.
60. Wray DW, Nishiyama SK, Harris RA, Zhao J, McDaniel J, Fjeldstad AS, Witman MA, Ives SJ, Barrett-O'Keefe Z, Richardson RS. Acute reversal of endothelial dysfunction in the elderly after antioxidant consumption. *Hypertension*. 2012, 59(4), 818-824.
61. Wang Y, Dong W, Ding X, Wang F, Wang Y, Chen X, Yu L, Li X, Zhang A, Peng Y. Protective effect of alpha-lipoic acid on islet cells co-cultured with 3T3L1 adipocytes. *Exp Ther Med*. 2012, 4(3), 469-474.
62. Vasdev S, Stuckless J, Richardson V. Role of the immune system in hypertension: modulation by dietary antioxidants. *Int J Angiol*. 2011, 20(4), 189-212.
63. de Queiroz TM, Xia H, Filipeanu CM, Braga VA, Lazartigues E. alpha-Lipoic acid reduces neurogenic hypertension by blunting oxidative stress-mediated increase in ADAM17. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015, 309(5), H926-934.
64. Mohammadi V, Khalili M, Eghtesadi S, Dehghani S, Jazayeri S, Aghababaei SK, Sabour H, Saberi H, Eghtesadi M, Gohari MR. The effect of alpha-lipoic acid (ALA) supplementation on cardiovascular risk factors in men with chronic spinal cord injury: a clinical trial. *Spinal Cord*. 2015, 53(8), 621-624.
65. Mohammadi V, Dehghani S, Askari G. Does Alpha-lipoic Acid Supplement Regulate Blood Pressure? A Systematic Review of Randomized, Double-blind Placebo-controlled Clinical Trials. *Int J Prev Med*. 2017, 8, 33.
66. Huang YP, Jin HY, Yu HP. Inhibitory effects of alpha-lipoic acid on oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla in rats with salt-induced hypertension. *Int J Mol Med*. 2017, 39(2), 430-436.
67. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr*. 2014, 6(1), 80.
68. Takaoka M, Kobayashi Y, Yuba M, Ohkita M, Matsumura Y. Effects of alpha-lipoic acid on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001, 424(2), 121-129.
69. Tromba L, Perla FM, Carbotta G, Chiesa C, Pacifico L. Effect of Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Endothelial Function and Cardiovascular Risk Factors in Overweight/Obese Youths: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Nutrients*. 2019, 11(2).
70. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook M, Gokce N, Hagen TM, Keaney JF, Jr., Vita JA. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007, 9(4), 249-255.
71. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, Wehr CM, Ingersoll RT, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames BN. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while de-

- creasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002, 99(4), 1870-1875.
72. Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, Lykkesfeldt J, Vinarsky V, Bartholomew JC, Song MH, Ames BN. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, 95(16), 9562-9566.
73. Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames AB. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB J.* 1999, 13(2), 411-418.
74. Rauchova H, Dobesova Z, Drahota Z, Zicha J, Kunes J. The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1998, 342(2-3), 235-239.
75. Vasdev S, Gill V, Parai S, Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation attenuates hypertension in Dahl salt sensitive rats. *Mol Cell Biochem.* 2005, 275(1-2), 135-141.
76. Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman CW, Ames BN. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002, 99(4), 2356-2361.
77. Liu J, Killilea DW, Ames BN. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002, 99(4), 1876-1881.