

α -Липоевая кислота как ингредиент специализированных пищевых продуктов и БАД

В. М. Коденцова¹, Д. В. Рисник²

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Google Scholar, Pubmed, ReserchGate.

Цель обзора – оценка содержания α -липоевой кислоты (АЛК) в пищевых продуктах и сопоставление доз, разрешенных для применения в составе специализированных пищевых продуктов (СПП) и БАД к пище, с дозами, обеспечивающими клинический эффект.

АЛК или тиоктовая кислота синтезируется в организме, а также содержится в пищевых продуктах в свободной окисленной и восстановленной форме, связанной с белками водородными связями, а также ковалентно связанной с остатками лизина (липоилизина) в белках, что усложняет аналитическое определение и снижает биодоступность этого витаминоподобного вещества. Описаны разные методы определения естественного содержания отдельных форм (АЛК и липоилизина) и их суммарного содержания в пищевых продуктах. Содержание свободной АЛК в 100 г сырых продуктов животного происхождения варьирует от 0,22 до 1,35 мг, растительного происхождения – от 0,22 до 2,04 мг. Потери при термообработке достигают 77–92%. Содержание липоилизина находится в диапазоне 2,11–3,99 мкг/г сердца, 0,56–1,17 мкг/г печени, 0,71–1,40 мкг/г почек, тогда как количество АЛК колеблется от 0,22 до 0,55 мкг/г сердца, от 0,38 до 0,51 мкг/г печени. Оценить поступление с пищей суммарного количества всех форм АЛК затруднительно вследствие различий в способах экстракции и детектирования. Согласно отечественной нормативной базе, адекватный уровень потребления АЛК для взрослых составляет 30 мг/сут, верхний допустимый уровень суточного потребления для взрослых в составе специализированных пищевых продуктов (СПП) профилактического и лечебного питания и БАД к пище – 100 мг/сут. АЛК часто включают в состав многокомпонентных БАД и СПП в дозах от 15 до 100 мг. Положительный эффект на показатели липидного и углеводного обмена, а также другие клинические эффекты у пациентов наблюдаются при приеме в течение 10 и более недель АЛК ≥ 600 мг/сут, что существенно выше доз, разрешенных для включения в состав СПП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: α -липоевая кислота, специализированные пищевые продукты диетического профилактического и лечебного питания, биологически активные добавки, клиническая эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

α -Lipoic acid as an ingredient of specialized food product and dietary supplement

V. M. Kodentsova¹, D. V. Risnik²

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Moscow State University M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

SUMMARY

A review of the literature in recent years was carried out using the RSCI, Google Scholar, Pubmed, and ResearchGate databases.

The purpose of the review was to assess the content of α -lipoic acid (ALA) in foods and compare the doses allowed for use in dietary supplements and specialized food products with doses that provide a clinical effect.

ALA or thioctic acid is synthesized in the organism and is also found in foods in free oxidized and reduced form, bound to proteins by hydrogen bonds, as well as covalently bound to lysine residues (lipoyl-lysine) in proteins, which complicates the analytical determination and reduces the bioavailability of this vitamin-like substances. Various methods for determining the natural content of individual forms (ALA and lipoyl-lysine) and their total content in food products have been described. The content of free ALA in 100 g of raw products of animal origin varies from 0.22 to 1.35 mg, of plant origin – from 0.22 to 2.04 mg. Losses during heat treatment reach 77–92%. Lipoyl-lysine content ranged from 2.11–3.99 μ g/g heart, 0.56–1.17 μ g/g liver, 0.71–1.40 μ g/g kidney, while ALA amounts ranged from 0.22 up to 0.55 μ g/g heart, from 0.38 to 0.51 μ g/g liver. It is difficult to estimate the dietary intake of the total amount of all forms of ALA due to differences in extraction and detection methods. According to the domestic regulatory framework, the adequate level of ALA consumption for adults is 30 mg/day, the upper permissible level of daily consumption for adults as part of specialized food products (SFP), preventive and therapeutic nutrition and dietary supplements is 100 mg/day. ALA is often included in multicomponent dietary supplements and SPP in doses from 15 mg to 100 mg. A positive effect when taken for 10 or more weeks on lipid and carbohydrate metabolism, as well as other clinical effects in patients, is observed when taking ≥ 600 mg of ALA per day, which is significantly higher than the doses allowed for inclusion in the SFP.

KEYWORDS: α -lipoic acid, specialized food products for dietary preventive and therapeutic nutrition, food supplement, clinical effectiveness.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interest.

α -Липоевая кислота (АЛК), или тиоктовая кислота, представляет собой природное соединение, синтезируемое ферментативно в митохондриях растений и животных из октановой кислоты и цистеина, а также содержащееся в пищевых продуктах. АЛК имеет две энантиомерные формы, называемые S- и R-энантиомерами, которые яв-

ляются зеркальным отражением друг друга. R-изомерная форма присутствует в природе, S-изомер образуется при химическом синтезе АЛК. Пищевые продукты являются естественным источником R-энантиомера, который естественным образом вырабатывается внутри живых организмов.

В биологических системах АЛК может находиться в свободной форме, связанной с белками водородными связями, и в ковалентно связанной с белками форме через амидную связь между карбоксильной группой и ϵ -аминогруппой остатка лизина субъединицы Е2 (дигидролипоатацилтрансферазы) нескольких мультиферментных комплексов дегидрогеназы 2-оксокислот и действует как кофактор, который катализирует окислительное декарбоксилирование пирувата, α -кетоглутарата и α -кетокислот с разветвленной цепью.

Как окисленная (липовая кислота), так и восстановленная форма (дигидролиповая кислота) обладают антиоксидантными свойствами посредством инактивации свободных радикалов и активных форм кислорода и восстановления других эндогенных антиоксидантов (витамины С, Е, глутатион) [1, 2]. Эта особенность придает уникальность и универсальность по сравнению с другими природными антиоксидантами. Благодаря этому свойству обеих форм АЛК получила название «антиоксидант антиоксидантов». АЛК обладает также хелатирующими свойствами в отношении ионов металлов.

АЛК участвует в преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин Н, регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает липотропное действие, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает детоксицирующее действие при отравлениях, является антиоксидантом [3]. α -Липовая кислота входит в состав митохондриальных мультиферментных комплексов, участвует в обмене глюкозы, синтезе и деградации глицина и модулирует активность сигнальных молекул [4].

Описанию физиологической роли и перспективам клинического применения АЛК посвящены многочисленные исчерпывающие обзоры как отечественных [3, 5, 6], так и зарубежных авторов [2, 7, 8].

АЛК используется в качестве функционального ингредиента в рецептуре специализированных пищевых продуктов (СПП) диетического лечебного и диетического профилактического питания и биологически активных добавок к пище (БАД). Содержание многих биологически активных веществ регулируется нормативными документами, устанавливающими адекватный и верхний допустимый уровень потребления в составе специализированных пищевых продуктов (СПП). Согласно отечественной нормативной базе адекватный уровень потребления АЛК для взрослых составляет 30 мг/сут [9], верхний допустимый уровень суточного потребления для взрослых в составе СПП как профилактического, так и лечебного действия и БАД к пище – 100 мг/сут [10].

Цель обзора – оценка содержания АЛК в пищевых продуктах и сопоставление доз, разрешенных для применения в составе СПП и БАД к пище, с дозами, обеспечивающими клинический эффект.

Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы проводили вручную по базам данных РИНЦ, Google Scholar, Pubmed, ReserchGate по ключевым словам «alpha-lipoic acid» или «thioctic acid», а также их эквивалентам на русском языке. При оценке содержания АЛК в пищевых продуктах использовали все доступные источники литературы. При анализе результатов применения АЛК в клинической практике рассматривали только рандомизированные интервенционные исследования преимущественно за последние 5 лет,

проведенные с участием взрослых в возрасте старше 18 лет, независимо от калорийности рациона и физической активности участников, а также от наличия или отсутствия у них заболевания и приема лекарственных средств. Учитывали эффекты только перорального приема АЛК. Критерием включения были обязательные данные о дозе АЛК и продолжительности наблюдения. Критерием исключения были исследования, проведенные *in vivo* и на экспериментальных животных. В ответ на прием АЛК учитывали изменения массы тела и индекса массы тела (ИМТ), показатели углеводного и липидного обмена, а также воспаления и другие показатели. Ограничения этого исследования заключаются в том, что в большинстве публикаций не сообщается об используемой форме АЛК (конкретный стереоизомер или рацемат).

Содержание АЛК в пищевых продуктах

Данных о содержании АЛК в пищевых продуктах чрезвычайно мало. Как правило, одни и те же сведения о содержании АЛК без уточнения ее формы переходят из обзора в обзор без какого-либо анализа. Для определения свободной АЛК, добавленной в БАД или пищевые продукты, достаточно экстракции, в ходе которой происходит почти полный ее переход в раствор. Однако, как уже отмечалось, в пищевых продуктах АЛК представлена, как минимум, тремя формами: R-энантиомером АЛК, дигидролиповой кислотой и липоиллизином, т.е. ковалентно связанной с остатками лизина в белках формой, что усложняет аналитическое определение и снижает биодоступность. Для определения в пищевых продуктах естественного суммарного содержания АЛК и липоиллизина требуется предварительный кислотный, щелочной или ферментативный гидролиз.

Содержание АЛК и дигидролиповой кислот в зеленых побегах 15-дневных проростков пшеницы составило $4,75 \pm 0,24$ и $13,77 \pm 0,69$, в корнях – $7,22 \pm 0,36$ и $45,37 \pm 2,27$ мкг/г сухого веса соответственно [11]. Таким образом, большая часть АЛК представлена в форме дигидролиповой кислоты.

В *таблице 1* представлены данные по содержанию свободной АЛК в сырых и отваренных в воде при соотношении 1:10 в течение 25 мин. продуктах животного происхождения (экстракция образца произведена метанолом, содержащим 0,05 % ледяной уксусной кислоты, определение методом ВЭЖХ).

Содержание свободной АЛК в сырых продуктах животного происхождения варьирует в диапазоне от 0,22 до 1,35 мг в 100 г. Потери при термообработке составляют 77–92 %. Добавление АЛК в дозе 150 мг на 1 кг корма бройлеров позволяет увеличить в 5 раз ее содержание

Таблица 1
Содержание свободной АЛК (мг в 100 г) в пищевых продуктах животного происхождения [12]

Продукт	Сырой	Отварной
Говядина	1,35	0,42
Мясо куриное	1,6	0,46
Печень куриная	1,11	0,27
Баранина	1,11	-
Печень говяжья	0,99	0,35
Печень баранья	0,44	0,12
Палтус	0,22	0,18
Карп	0,39	0,30
Желток куриного яйца	0,05–0,09	< 0,02
Белок куриного яйца	0,03	0,01

Таблица 2
Содержание свободной АЛК (мг в 100 г) в пищевых продуктах растительного происхождения [12]

Продукт	мг в 100 г	Продукт	мг в 100 г
Имбирь	2,04	Куркума	0,36
Капуста цветная	1,10	Капуста	0,32
Банан	0,89	Виноград	0,23–0,31
Тыква	0,26–0,65 (0,02–0,36)	Картофель	0,31 (0,05)
Яблоко	0,58 (0,04)	Томат	0,26 (0,04)
Морковь	0,41	Баклажан	0,26
Горошек консервированный	0,5–0,1 (14)	Огурец	0,22

Примечание: в скобках приведено содержание в отварном продукте.

Таблица 3
Содержание липоиллизина и АЛК в сырых органах животных, мг/100 г

	Индюк	Теленок	Свинья	Цыпленок
Липоиллизин				
Сердце	0,399	0,332	0,346	0,211
Печень	–	0,056	–	0,117
Почки	–	0,071	0,094	0,072
АЛК				
Сердце	0,036	0,022	–	0,027
Печень	–	0,038	–	0,051
Почки	–	0,014	–	0,032
Желудок	–	–	–	0,041

в 100 г грудки с 0,67 до 4 мг и с 0,8 до 4 мг в ножках (экстракцию АЛК проводили 20%-ной метафосфорной кислотой, затем гексанолом, содержащим изопропанол) [13].

В таблице 2 представлены данные о содержании свободной АЛК в сырых овощах и фруктах.

Как следует из таблицы 2, содержание свободной АЛК в продуктах растительного происхождения варьирует в диапазоне от 0,22 до 2,04 мг в 100 г. Однако, принимая во внимание термолитературы АЛК при приготовлении продуктов животного происхождения и то, что многие овощи и фрукты употребляют в свежем виде, можно заключить, что последние вносят весомый вклад в потребление АЛК.

В последние годы описано несколько способов экстракции липоиллизина из пищевых продуктов. В шпинате содержание липоиллизина составляет 3,15 мкг на 1 г сухого веса, или 92,5 мкг/мг белка [15]. Содержание липоиллизина убывает в продуктах из говядины в ряду: почки ($2,64 \pm 1,23$ мкг/г сухого веса) > сердце ($1,51 \pm 0,75$) > печень > селезенка > мозг > легкие [16].

Наконец, недавно был разработан метод определения липоиллизина и АЛК, основанный на гидролизе белков, содержащих липоевую кислоту, восстановлении дисульфидных связей трис(гидроксиметил)фосфином и длительной дериватизации свободных тиольных групп 1-бензил-2-хлорпиридиния бромидом перед нанесением на колонку с последующим разделением с помощью ВЭЖХ с использованием детектора с диодной матрицей [16]. Данные представлены в таблице 3.

В метаболически активных тканях, содержащих большое количество митохондрий, концентрация липоиллизина более высокая. Содержание липоиллизина варьировало в диапазоне 2,11–3,99 мкг/г сердца, 0,56–1,17 мкг/г печени, 0,71–1,40 мкг/г почек, тогда как количества АЛК колебались от 0,22 до 0,55 мкг/г сердца, от 0,38 до 0,51 мкг/г печени и от 0,14 до 0,50 мкг/г почек [16].

Сравнение данных, представленных в таблицах 1 и 3, показывает, что содержание АЛК, приведенное в разных исследованиях, например, в печени куриной различается на порядок, что может объясняться различиями в способах экстракции и детектирования. В результате оценить поступление с пищей суммарного количества всех форм АЛК затруднительно. Однако по данным, полученным одним и тем же методом, можно судить об относительном количестве в том или ином продукте или органах животных.

Содержание АЛК в организме человека

Концентрация дигидролипоевой кислоты в плазме крови здоровых добровольцев находится в диапазоне 33–173 нг/мл [4], АЛК – 5–35 нг/мл [4, 17]. Количество АЛК в организме значительно уменьшается с возрастом [2].

АЛК в природе существует в виде R-энантиомера. Коммерчески доступная АЛК представляет собой рацемат, в котором в равной степени присутствуют как S-, так и R-энантиомеры, обладающие антиоксидантными и прооксидантными свойствами. Правовращающий энантиомер лучше распознается ферментами, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) при приеме (+)-тиоктовой кислоты примерно на 40–50 % выше, чем при приеме (+/-)-тиоктовой кислоты в одинаковой дозе [18].

Дополнительно принимаемая АЛК быстро всасывается, и в диапазоне пероральных доз от 50 до 600 мг фармакокинетические параметры пропорционально линейно возрастают [4]. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме крови, составляет от 0,5 до 1 ч [19]. Концентрация АЛК в моче добровольцев через 1 ч после приема 100 мг АЛК варьирует от 6,5 до 73,6 мкмоль/л (или 1,4–5,5 ммоль/моль креатинина) [20].

Биодоступность АЛК в чистом виде составляет около 30 % [2]. Для повышения ее биодоступности в качестве амфифильной матрицы используют лецитин. Биодоступность АЛК значительно снижается после приема пищи, в связи с этим было рекомендовано принимать АЛК либо за 30 мин. до приема пищи, либо не менее чем через 2 ч после еды [19].

Дозовременная зависимость клинических эффектов

За рубежом АЛК обычно выпускают в виде рацемической смеси R- и S-липоевой кислоты в форме таблеток или капсул с дозировкой от 300 до 600 мг [4]. АЛК назначают при состояниях инсулинорезистентности, метаболическом синдроме, синдроме поликистозных яичников, ожирении, пациентам с диабетической полиневропатией для облегчения симптомов [1], шизофрении, рассеянном склерозе, аномальном протекании беременности [19].

В таблице 4 представлены некоторые примеры использования АЛК в терапии различных заболеваний.

Согласно метаанализу 3 РКИ с участием 133 мужчин прием АЛК в дозе 600 мг в течение 3 мес. улучшал параметры спермы (увеличение количества нормальных сперматозоидов, их количества и подвижности) по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо [30].

По результатам метаанализа 20 исследований с участием 947 лиц прием АЛК в дозе от 300 до 1200 мг/сут при продолжительности от 1 до 48 нед. значительно снижал концентрацию в сыворотке крови маркеров воспа-

Таблица 4

Клиническая эффективность приема АЛК пациентами и условия ее достижения (РКИ и метаанализы РКИ)

Заболевание / группа обследованных	Действующая суточная доза	Срок приема	Эффект
Взрослые (метаанализ 14 РКИ)	300–1200 мг	1–48 нед.	СРБ ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓ [21] Масса тела ↓, ИМТ ↓, ОТ = [22]
Мужчины (метаанализ 3 РКИ)	600 мг	3 мес.	Количество нормальных сперматозоидов ↑, подвижность ↑ [23]
Ожирение на фоне ограничения потребления энергии на 30 %	300 мг	10 нед.	Масса тела ↓, ИМТ ↓, лептин ↓ [7]
Ожирение	300–1800 мг	8 нед. – 12 мес.	Масса тела ↓, ИМТ ↓ [24]
Ожирение	600 мг	12 нед.	ИМТ ↓, лейкоциты крови ↓, ТГ =, изопростаны в моче ↓ [25]
Женщины с эпизодической мигренью	600 мг	12 нед.	Лактат крови ↓, VCAM-1 ↓, тяжесть и частота головной боли ↓ [26]
Пациенты с рассеянным склерозом	600–1200 мг	до 96 нед.	Способность ходить ↑, провоспалительные цитокины ↓ [24]
Лица с эугликемией или дисгликемией	800 мг или 1200 мг	4 года	Глюкоза натощак ↓, ОХ ↓, ХС ЛПНП ↓, ТГ ↓, СРБ ↓ [27]
Пациенты с СД2, перенесшие инфаркт миокарда в анамнезе	600 мг	4 мес.	СРБ ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓ [28]
СД2 (анализ РКИ)	> 600 мг	10 нед.	НОМА-IR ↓ [29]
СД2 с легкой и умеренной полинейропатией	600 мг	40 сут.	Нейропатические симптомы ↓, ТГ ↓ [19]

Условные обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХ – общий холестерин, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, СД2 – сахарный диабет 2 типа, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, IL-6 – интерлейкин-6, TNF-α – фактор некроза опухоли-α, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, = – отсутствие изменений.

ления [21]. Согласно метаанализу прием АЛК привел к снижению массы тела (–2,29 кг, 95 % ДИ: –2,98, 1,60, $p < 0,01$) и ИМТ (–0,49 кг/м², 95 % ДИ: –0,83, –0,15, $p = 0,005$), но не отразился на окружности талии [22].

По результатам метаанализа 28 исследований с общим объемом выборки 1016 участников, принимавших АЛК в дозе от 100 до 2400 мг/сут, прием АЛК снижал уровень инсулина (–0,64; ДИ: от –1,287 до 0,004, $p = 0,04$) и НОМА-IR (–0,48; 95 % ДИ: от –0,79 до –0,16; $p = 0,002$) [29]. При этом для снижения НОМА-IR более эффективными были дозы, превышающие 600 мг/сут.

Метаанализ 16 РКИ по принципу «доза-эффект» показал, что прием АЛК в течение не менее 4 недель взрослыми пациентами с СД2 приводил к снижению массы тела линейно при увеличении дозы АЛК вплоть до 1800 мг/сут. Для гликированного гемоглобина (HbA1c) наблюдался J-образный эффект с наибольшим снижением при приеме 300 мг/сут (–0,32 %, 95 % ДИ: –0,45, –0,18), наибольшее снижение уровня глюкозы натощак (–9,2 мг/дл, 95 % ДИ: –2,3, –15,42) и ХС ЛПНП наблюдалось при приеме 600 мг/сут (–7,8 мг/дл, 95 % ДИ: –0,17, –13,28) [31].

Сравнение эффективности длительного (в течение 4 лет) применения АЛК в диапазоне доз от 400 мг до 1200 мг лицами с эугликемией или дисгликемией ($n = 322$) показало, что гликемический статус и липидный профиль плазмы крови улучшаются при ее приеме в высоких дозировках [27]. К аналогичному выводу пришли и другие авторы. Эффективность АЛК при диабетической полинейропатии, проявляющаяся в уменьшении выраженности основных симптомов и замедлении прогрессирования поражения периферических нервов, происходит только при ее использовании в суточной дозе 600–1200 мг [5]. При этом доза 600 мг/сут была признана оптимальной.

Однако имеются и данные о том, что прием пожилыми пациентами с СД2 АЛК в дозе 600 мг/сут практически не оказал влияния на показатели окислительного стресса, воспаления и углеводного обмена, т. к. они были сопоставимы с таковыми при приеме плацебо [32]. Не было

обнаружено также статистически значимых эффектов на когнитивные (исполнительная) функции и настроение у пожилых людей без когнитивных нарушений при приеме по 600 мг АЛК в течение 12 недель [33].

Ежедневный прием пациентами с СД2 с периферической невропатией ($n = 12$) по 1600 мг R(+)-тиоктовой кислоты через 30 и 60 дней приводил к уменьшению образования активных форм кислорода на 16 %; уменьшению продуктов взаимодействия с тиобарбитуровой кислотой на 31 %, карбонилированных белков – на 38 % и повышению общей антиоксидантной способности сыворотки крови на 48 %, повышению скорости проводимости нервных импульсов на 5–22 % [23]. Субъективно 35 % пациентов отметили улучшение общего самочувствия, 40 % – уменьшение боли в нижних конечностях и 23 % – в верхних конечностях.

В большинстве клинических испытаний АЛК применялась безопасно в диапазоне доз 100–1800 мг/сут [28]. В то же время по результатам систематического обзора 71 РКИ, включавшего 155 групп пациентов, в которые вошли 2558 человек, получавших АЛК в течение от 4 недель до 2 лет в дозе 600 мг/сут (33 исследования, что составляет 46,4 % от всех исследований), 800–1200 мг/сут (21 исследование), 2400–2800 мг/сут (5 исследований), ≤ 300 мг/сут (12 исследований), и 2294 человека, получавших плацебо, прием добавки во всех дозах не сопровождался побочными эффектами [34].

В 2017 г. Датский национальный институт питания описал ряд побочных эффектов, связанных с приемом АЛК, таких как аллергические кожные реакции, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, головокружение и гипотензия [4, 27]. Европейской комиссией EFSA по питанию, новым продуктам питания и пищевым аллергенам (NDA) при рассмотрении взаимосвязи между приемом АЛК и риском развития аутоиммунного инсулинового синдрома, характеризующегося выработкой аутоантител к инсулину с последующей гипогликемией, был сделан вывод о том, что АЛК, поступающая из обогащенных ею пищевых продуктов и БАД, может увеличивать риск развития синдрома особенно у лиц с определенными генетическими полиморфизмами. Очевидной

связи между дозой в диапазоне от 200 до 800 мг/сут и продолжительностью приема от 1 недели до 4 месяцев (7–120 дней) и возникновением синдрома не прослеживалось, к тому же синдром исчезал через несколько недель или месяцев после прекращения приема АЛК [4].

Содержание АЛК в многокомпонентных специализированных пищевых продуктах и БАД

Большинство СПП относится к обогащенным пищевым продуктам. Доза АЛК (рацемическая смесь R- и S-липоевой кислоты) в составе БАД и СПП значительно превышает количество свободной АЛК в рационе [3]. Очень часто АЛК в небольших количествах (от 40 до 100 мг) включают в состав многокомпонентных БАД, особенно отечественного производства.

В соответствии с нормативной базой (технический регламент ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания») заявленные профилактические или лечебные свойства СПП необходимо подтверждать с позиций доказательной медицины, что подразумевает наличие статистически значимого положительного эффекта при отсутствии отрицательного воздействия на функцию органов и систем, а также обмен веществ у пациентов [35].

В порции многокомпонентного СПП для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом в форме напитка (30 г сухого концентрата) содержится всего лишь 10 мг АЛК, 12 мг коэнзима Q в водорастворимой форме (при эффективной дозе 100 мг [36]), 240 мг таурина (при эффективной дозе 1,5–3 г [36]), карнитин (200 мг), растворимые пищевые волокна, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины [37]. Прием в течение 2 нед. по 2 порции СПП пациентами с неалкогольным стеатогепатитом на фоне диетотерапии привел к статистически значимому снижению уровней в сыворотке крови холестерина, γ -глутамилтрансферазы, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, тогда как уменьшение перечисленных показателей у пациентов контрольной группы не достигло уровня статистической значимости [37]. При этом статистически значимых отличий между показателями пациентов обеих групп, принимавших и не принимавших СПП, не было. Таким образом, включение в диетотерапию СПП с низкими дозами функциональных ингредиентов (АЛК, коэнзим Q, таурин) в течение непродолжительного времени не позволило выявить преимущества приема продукта по сравнению с использованием диетотерапии.

На фоне стандартного лечения прием в течение 8 недель пациентами с диабетической полинейропатией нижних конечностей ВМК, содержащего в суточной дозе 130–150% от рекомендуемого потребления витаминов С и группы В (В2, РР, В6, биотин, В12, пантотеновая кислота, фолиевая кислота), 230% витамина Е, 200% витамина В1, 150% Zn, Mn, 100% витаминов А, D, К1, Fe, Cu, I, 10% Ca и Mg, 15 мг АЛК и 50 мг янтарной кислоты, а также экстракты побегов черники, корней лопуха и одуванчика, привел к статистически значимому повышению концентрации витаминов С, Е, В1, В6 в плазме крови, кроме того, была отмечена тенденция к уменьшению интенсивности болевого синдрома, наблюдалось достоверное повышение порога вибрационной

чувствительности ($p < 0,05$), улучшение различных видов чувствительности (болевого, тактильной, температурной, вибрационной) и показателей сухожильных рефлексов нижних конечностей по сравнению с показателями пациентов контрольной группы [38]. В данном исследовании улучшение витаминного статуса было подтверждено непосредственным измерением их концентрации в плазме крови, относительно других компонентов, каких-либо подтверждений, свидетельствующих о том, что они усвоились, не было.

Прием в течение 12 недель пациентами с избыточной массой тела или ожирением многокомпонентной добавки, содержащей 50 мг форсколина, 500 мг экстракта зерен зеленого кофе, 500 мг экстракта зеленого чая, 500 мг экстракта свеклы, 400 мг α -АЛК, 200 МЕ витамина Е и 200 мг коэнзима Q10, сопровождался снижением массы тела и жировой массы тела по сравнению с исходными показателями, а также в сравнении с пациентами, получавшими плацебо ($n=27$) [39].

Заключение

Создание СПП диетического профилактического питания решает проблему достижения адекватного уровня тех или иных микронутриентов в рационе отдельных групп населения. Совершенно очевидно, что в таком случае в СПП дозы АЛК должны соответствовать или быть близки к адекватному уровню потребления [36].

Данное исследование не ставило целью проанализировать весь накопленный материал по применению АЛК в лечении пациентов. Тем не менее сравнение доз АЛК, оказывающих положительный эффект на состояние пациентов (табл. 4), показывает, что они существенно выше доз, разрешенных для включения в состав СПП и БАД. Это означает, что ожидать выраженный позитивный клинический эффект при использовании более низких доз АЛК неправомерно. Подобная ситуация наблюдается и в случае других биологически активных веществ (куркумин, таурин), дозы которых, необходимые для проявления клинического эффекта, значительно превышают их максимально допустимый уровень в составе СПП [36].

Помимо этого, при оценке эффективности важно учитывать продолжительность приема СПП. Для достижения выраженного клинического эффекта требуется определенная, достаточно большая продолжительность приема (табл. 4).

Не менее важным аспектом является обоснованный выбор критериев для оценки клинической эффективности СПП. Представляется обоснованным, что включение ингредиентов, обладающих антиоксидантными свойствами, должно подразумевать оценку антиоксидантного статуса организма, однако эти показатели исследуются не всегда.

Положительный эффект на показатели липидного и углеводного обмена, а также другие клинические эффекты наблюдаются у пациентов при приеме АЛК ≥ 600 мг/сут в течение 10 и более недель, что существенно выше доз, разрешенных для включения в состав СПП.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Коденцова В. М.; анализ материала, подготовка таблиц и списка литературы – Рисник Д. В.; написание текста – Коденцова В. М.; редактирование – Рисник Д. В.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Список литературы / References

- Capece U, Maffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA, Cinili F, Pontecorvi A, Gasbarri A, Giaccari A, Mezza T. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*. 2022;15(1):18. DOI: 10.3390/nu15010018
- Tripathi AK, Ray AK, Mishra SK, Bishen SM, Mishra H, Khurana A. Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Rev Bras Farmacogn*. 2023;33(2):272–287. DOI: 10.1007/s43450-023-00370-1.
- Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения. *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 6–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035
- Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozheva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 6–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035 (in Russ.).
- Thies F, Tsubouri S, Vinceti M, Cappellani D, Ijzerman R, Van Loveren H, Titz A, Maciuk A. Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thiolic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome. *EFSA J*. 2021; 19 (6): e06577. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6577
- Бакулин И.С., Захарова М.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полинейропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2017; (2): 3–9.
- Bakulin I.S., Zakharova M.N. Lipoic Acid in Pathogenetic Therapy of Diabetic Polyneuropathy: Review of Experimental and Clinical Studies. *Nervnyye bolezni*. 2017; (2): 3–9. (In Russ.).
- Косян А.А. Антиоксидантные эффекты альфа-липовой кислоты и перспективы ее применения в терапии диабетической автономной невропатии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (4): 66–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-66-73>
- Kosyan A.A. Antioxidant effect of alpha-lipoic acid and possibility for its use in the treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 66–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-66-73>. (In Russ.).
- Kucukoguncu S, Zhou E, Lucas KB, Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2017; 18 (5): 594–601. DOI: 10.1111/obr.12528
- Viana MDM, Lauria PSS, Lima AA, Opretzka LCF, Marcelino HR, Villarreal CF. Alpha-Lipoic Acid as an Antioxidant Strategy for Managing Neuropathic Pain. *Antioxidants* [Basel]. 2022; 11 (12): 2420. DOI: 10.3390/antiox11122420
- Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021. 72 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/789/1-mr-2.3.1.0253_21-normy-pishchevykh-veshchestv.pdf
- Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation: Methodological recommendations. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2021. 72 p. (In Russ.).
- Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). (Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. N299. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
- Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control) [Chapter II. Section 1. Requirements for the safety and nutritional value of food products], approved by the Decision of the Commission of the Customs Union of May 28, 2010 N299. (In Russ.)
- Navari-Izzo F, Quartacci M.F., Sgheri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species *Plant Physiol. Biochem*. 40 (2002): 463–470.
- Saha M, Ahammad H, Bhoumik NC Shakil MS, Shawan M, Marshed M, Hossain T., Sarker S., Rahman A.N, Rahman B.S.M., Hossain M., Hasan A. Extraction and estimation of alpha lipoic acid content in different food samples by reverse phase HPLC: effect of heat treatment. *Int. J. Biosci*. 13. 473–482. DOI: 10.12692/ijb/13/5/473-482
- Arshad MS, Anjum FM, Khan MI, Shahid M, Akhtar S, Sohaib M. 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;4: 12. DOI: 10.1186/1476-511X-12-164.
- Durrani A.I., Schwartz H., Nagl M., Sontag G. Determination of free α-lipoic acid in foodstuffs by HPLC coupled with CEAD and ESI-MS *Food Chemistry* 120 (2010): 1143–1148.
- Sen S.C., Roy S., Packe L. α-Lipoic Acid: Cell Regulatory Function and Potential Therapeutic Implications. *Wit Antioxidant Food Supplements in Human Health*. 1999. Academic Press. 111–119.
- Kamińska A, Chwatko G. Estimation of Lipolytic Content in Meat and Its Antioxidative Capacity. *J. Agric. Food. Chem*. 2020; 68 (39): 10992–10999. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c03778
- Borowczyk K, Olejars P, Chwatko G, Szyberg M, Glowacki R. A Simplified Method for Simultaneous Determination of α-Lipoic Acid and Low-Molecular-Mass Thiols in Human Plasma. *Int J. Mol. Sci*. 2020; 21 (3): 1049. DOI: 10.3390/ijms21031049
- Pacini A, Tomassoni D, Trallori E, Micheli L, Amenta F, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Traini E. Comparative Assessment of the Activity of Racemic and Dextrorotatory Forms of Thiolic (Alpha-Lipoic) Acid in Low Back Pain: Preclinical Results and Clinical Evidences From an Open Randomized Trial. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 607572. DOI: 10.3389/fphar.2021.607572
- Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharif-Rad J. Insights on the Use of α-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 356. DOI: 10.3390/biom9080356
- Kubalczyk P, Glowacki R. Determination of lipoic acid in human urine by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*. 2017; 38 (13–14): 1800–1805. DOI: 10.1002/elps.201700002
- Vajdi M, Mahmoudi-Nezhad M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the randomized controlled trials on the effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory biomarkers. *Int J Vitam Nutr Res*. 2023; 93 (2): 164–177. DOI: 10.1024/0300-9831/a000702
- Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J. Clin. Pract*. 2020; 74 (6): e13493. DOI: 10.1111/ijcp.13493
- Mrakic-Sposta S, Vezzoli A, Maderna L, Gregorini F, Mantorsi M, Moretti S, Greco F, Cova E, Gussoni M. R(+)-Thiolic Acid Effects on Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients: Preliminary Results by Electron Paramagnetic Resonance and Electroneurography. *Oxid Med. Cell Longev*. 2018; 2018: 1767265. DOI: 10.1155/2018/1767265
- Xie H, Yang X, Cao Y, Long X, Shang H, Jia Z. Role of lipoic acid in multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther*. 2022; 28 (3): 319–331. DOI: 10.1111/cns.13793
- Bobé G, Michels AJ, Zhang WJ, Purnell JQ, Woffendin C, Pereira C, Vita JA, Thomas NO, Traber MG, Frei B, Hagen TM. A Randomized Controlled Trial of Long-Term (R)-α-Lipoic Acid Supplementation Promotes Weight Loss in Overweight or Obese Adults without Altering Baseline Elevated Plasma Triglyceride Concentrations. *J Nutr*. 2020 Sep 1; 150 (9): 2336–2345. DOI: 10.1093/jn/nxaa203
- Kelishadi MR, Naeini AA, Khorvash F, Askari G, Heidari Z. The beneficial effect of Alpha-lipoic acid supplementation as a potential adjunct treatment in episodic migraines. *Sci Rep*. 2022;12(1):271. DOI: 10.1038/s41598-021-04397-z
- Derasa G, D'Angelo A, Preti P, Maffioli P. Safety and Efficacy of Alpha Lipoic Acid During 4 Years of Observation: A Retrospective, Clinical Trial in Healthy Subjects in Primary Prevention. *Drug Des Devel Ther*. 2020 3; 14: 5367–5374. DOI: 10.2147/DDDT.S280802
- Rochette L, Ghibu S. Mechanisms Insights of Alpha-Lipoic Acid against Cardiovascular Diseases during COVID-19 Infection. *Int J. Mol. Sci*. 2021; 22(15): 7979. DOI: 10.3390/ijms22157979
- Mahmoudi-Nezhad M, Vajdi M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the effects of α-lipoic acid supplementation on glycemic markers in adults. *Nutrition*. 2021; 82: 111041. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111041
- Dong L, Yang F, Li J, Li Y, Yu X, Zhang X. Effect of oral alpha-lipoic acid (ALA) on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin. Androl*. 2022; 32 (1): 23. DOI: 10.1186/s12610-022-00173-9
- Jibril AT, Jayedi A, Shab-Bidar S. Efficacy and safety of oral alpha-lipoic acid supplementation for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized trials. *Endocr Connect*. 2022; 11 (10): e220322. DOI: 10.1530/EC-22-0322
- Mendoza-Núñez VM, García-Martínez BI, Rosado-Pérez J, Santiago-Osorio E, Pedraza-Chaverrí J, Hernández-Abad VJ. The Effect of 600 mg Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and RAGE in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Oxid Med. Cell Longev*. 2019; 2019: 3276958. DOI: 10.1155/2019/3276958
- Basile GA, Iannuzzo F, Xerra F, Genovese G, Pandolfo G, Cedro C, Muscatello MRA, Bruno A. Cognitive and Mood Effect of Alpha-Lipoic Acid Supplementation in a Nonclinical Elder Sample: An Open-Label Pilot Study. *Int J. Environ Res Public Health*. 2023; 20 (3): 2358. DOI: 10.3390/ijerph20032358
- Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, Kennedy C, Georges CMG, Knežević T, Liberopoulos E, Vallée A, Pérez-Martínez P, Wenstetl EEF, Štrauskienė A, Vrablik M, Cicero AFG. Safety Evaluation of α-Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. *Antioxidants* [Basel]. 2020 19; 9 (10): 1011. DOI: 10.3390/antiox9101011. DOI: 10.3390/antiox9101011
- Глазкова И.В., Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Кочеткова А.А. Основные этапы оценки эффективности специализированных пищевых продуктов. *Пищевая промышленность*. 2017; (12): 8–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-etapy-otsenki-effektivnosti-spezializirovannyh-pischevykh-produktov>
- Glazkova I.V., Sarkisyan V.A., Sidorova Yu. S., Mazo V.K., Kochetkova A.A. The main stages of evaluating the effectiveness of specialized food products. *Food industry*. 2017; (12): 8–11. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-etapy-otsenki-effektivnosti-spezializirovannyh-pischevykh-produktov>
- Коденцова В.М., Рисник Д.В., Крюкова Е.В., Дарий С.Г. Функциональные ингредиенты для специализированных пищевых продуктов: вопросы, требующие решения. *Медицинский алфавит*. 2023; (8): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-8-13>
- Kodentsova V.M., Risnik D.V., Kryukova E.V., Daryi S.G. Functional Ingredients for specialized Foods: Issues to be Addressed. *Medical alphabet*. 2023; (8): 8–13. (In Russ.).
- Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания*. 2021; 90 (2): 100–109. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109>
- Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.S., Morozov S.V., Sasunova A.N., Kochetkova A.A., Isakov V.A. Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy pitaniia*. 2021; 90 (2): 100–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109>
- Петунина Н.А., Ших Е.В., Галстян К.О., Хасанова Э.Р., Раменская Г.В. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Алфавит. *Диабет в комплексной терапии диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия*. 2012; (51): 44–51.
- Petunina N.A., Shikh E.V., Galstyan K.O., Khasanova E.R., Ramenskaya G.V. Possibilities of using the Alfavit vitamin-mineral complex. *Diabetes in the complex therapy of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Effective pharmacotherapy*. 2012; (51): 44–51. (In Russ.).
- Nederveen JP, Mastrolonardo AJ, Xhuti D, Di Carlo A, Manta K, Fuda MR, Tamopolsky MA. Novel Multi-Ingredient Supplement Facilitates Weight Loss and Improves Body Composition in Overweight and Obese Individuals: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023;15(17):3693. DOI: 10.3390/nu15173693

Статья поступила / Received 30.10.23

Получена после рецензирования / Revised 01.11.23

Принята в печать / Accepted 02.11.23

Сведения об авторах

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID: 0000-0002-5288-1132

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

Автор для переписки: Коденцова Вера Митрофановна. E-mail: kodentsova@ion.ru

About authors

Kodentsova Vera M., Dr Bio Sci, professor, chief researcher of the Laboratory of vitamins and minerals¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID: 0000-0002-5288-1132

Risnik Dmitry V., PhD Bio Sci, leading researcher, Faculty of Biology². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3389-8115

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Moscow State University M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kodentsova Vera M. E-mail: kodentsova@ion.ru.

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В. α-Липоевая кислота как ингредиент специализированных пищевых продуктов и БАД. *Медицинский алфавит*. 2023; (29): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-48-54>.

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V. α-Lipoic acid as an ingredient of specialized food product and dietary supplement. *Medical alphabet*. 2023; (29): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-48-54>.

