

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

<sup>1</sup>Иманаева А.Я., <sup>1</sup>Залялютдинова Л.Н.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России», Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: a.y.imanaeva@gmail.com

Для лечения ревматоидного артрита применяются базисные, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты. В основе ключевых звеньев патогенеза ревматоидного артрита лежат реакции, реализуемые при участии свободных радикалов. Антиревматоидная активность продемонстрирована у ряда антиоксидантов, в частности, у витаминов А, С, Е, селена, фуллерена С60, димефосфона, мексидола и других. Липоевая кислота является уникальным соединением с мощными антиоксидантными свойствами. Она способна осуществлять прямое и не прямое поглощение свободных радикалов, участвовать в хелации некоторых металлов, восстанавливать окисленный белок-антиоксидант плазмы крови альбумин и ускорять рецикл эндогенных антиоксидантов. Существуют данные о способности липоевой кислоты подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в патогенезе многих патологических состояний, в том числе ревматоидного артрита. Это является патогенетическим обоснованием целесообразности экспериментального изучения противовоспалительных свойств липоевой кислоты при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: липоевая кислота, ревматоидный артрит (РА), антиоксиданты

## PATHOGENETIC RATIONALE FOR ANTIOXIDANT ADMINISTRATION IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

<sup>1</sup>Imanaeva A.Y., <sup>1</sup>Zalyalyutdinova L.N.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov street, 49), e-mail: a.y.imanaeva@gmail.com

Nowadays the major groups of antirheumatic drugs include basic anti-inflammatory drugs and that of steroid and non-steroid structure. The key reactions of rheumatoid arthritis pathogenesis are realized via recruitment of free radicals. A number of antioxidants is known to have anti-inflammatory features in rheumatoid arthritis models and clinical trials, that is A, C, E vitamins, fullerene C60, selenium, dimephosphon, mexidol and others. Lipoic acid is a unique compound with potent antioxidant capacity. It is capable of direct and indirect free radical scavenging and metal chelation. Moreover, it intensifies the recycle of endogenous antioxidants and regenerates the oxidized plasma antioxidant protein albumin. There is some evidence that lipoic acid is able to suppress the production of proinflammatory cytokines that are known to play key roles in progression of many pathological states and rheumatoid arthritis in particular. This data may serve as a pathological basement and approve of the experimental study of anti-inflammatory activity of lipoic acid in rheumatoid arthritis.

Key words: lipoic acid, rheumatoid arthritis (RA), antioxidants

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [22]. Несмотря на то, что патогенез РА остается не полностью изученным, роль оксидативного стресса (состояния, при котором организм образует больше свободных радикалов, чем может обезвредить) в патогенезе РА не вызывает сомнений [20]. У пациентов с диагностированным РА отмечается снижение общих тиолов, глутатиона и аскорбиновой и мочевой кислот в сыворотке [33, 37].

В сыворотке и синовиальной жидкости, полученных от пациентов с РА отмечается повышенная активность окислительных ферментов, в частности, малонового диальдегида

[29]. Свободные радикалы определяются в синовиальной жидкости 90% пациентов с РА, и их уровень коррелирует с сывороточной концентрацией ФНО-альфа [27].

Свободные кислородные и азотные радикалы стимулируют хондро- и остеорезорбцию непосредственно и опосредованно через цитокин-индуцированное повышение концентрации матричных металлопротеиназ [21, 49]. Под их влиянием происходит фрагментация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата [43]. В результате развиваются околосуставной остеопороз (один из ранних признаков РА) и околосуставные эрозии (маркер суставной деструкции) [22].

Одним из важнейших провоспалительных медиаторов в патогенезе РА является оксид азота, который обуславливает Т-клеточную дисфункцию [23]. Подавление активности NO-синтазы снижает активность моделированного артрита. У пациентов с РА продукция оксида азота макрофагами и Т-лимфоцитами повышается, в то время как при применении глюкокортикостероидов активность NO-синтазы снижается [34]. Оксид азота, особенно в высоких дозах, вызывает дезаминирование нуклеотидов и разрыв ДНК, что может привести к соматическим мутациям [20]. При РА имеет место микросателлитная нестабильность, которая является предиктором развития опухолей, что при РА выражается в виде пролиферации синовиальных фибробластов [28]. У пациентов, леченных ингибиторами ФНО-альфа, снижение уровня нитратов и нитритов крови является одним из критериев эффективности терапии [18].

В результате воздействия свободных радикалов нарушается баланс в системах как врожденного, так и приобретенного иммунитета, вследствие чего развиваются синовит, суставные эрозии [48]. На стенках сосудов экспрессируются молекулы адгезии, которые вызывают миграцию Т-лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. После проникновения в ткань макрофаги вызывают повышение концентрации ФНО-альфа и интерлейкина 1, который активизирует Т-лимфоциты. ФНО-альфа считается ключевым цитокином РА, так как стимулирует экспрессию молекул адгезии и разрастание сосудов, питающих очаг; активизирует остеокласты и вызывает пролиферацию синовиальных фибробластов с образованием паннуса. Синовиальные фибробласты вместе с активированными интерлейкином-1 хондроцитами экспрессируют матричные металлопротеиназы [42]. В воспаленной синовиальной оболочке происходит взаимодействие между разнообразными клетками, в частности, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, синовиальными фибробластами, а также тучными, дендритными и плазматическими клетками с выделением провоспалительных медиаторов (ФНО-альфа, Ил-1бета, Ил-6) [22].

Эти данные свидетельствуют о том, что антиоксиданты могут вмешиваться в патогенез РА и представляют интерес как потенциальные средства его патогенетической

терапии. Известно, что антиоксиданты защищают от развития РА путем подавления оксидативного стресса [20]. В связи с этим появляются данные о применении для лечения РА различных антиоксидантов [19, 44].

Селен в составе глутатион-пероксидазы защищает липиды от окисления. Развитие РА ассоциируется с дефицитом селена. Применение селена значительно снижает выраженность болевого синдрома в суставах у пациентов с ревматоидным артритом [13]. 6-месячное назначение селена улучшает показатели визуально-аналоговой шкалы боли и снижает количество воспаленных суставов [41]. Применение препаратов селена снижает у пациентов с РА потребность в НПВП и глюкокортикоидах [19].

Фуллерен С60 является водорастворимым сферическим углерод-содержащим соединением, которое обладает высоким сродством к свободным радикалам [24]. На модели адьювантного артрита крыс внутрисуставное введение фуллерена уменьшало выраженность синовита, резорбции кости и деструкции сустава по сравнению с контрольной группой [24, 25]. Фуллерен С60 при адьювантном артрите ингибирует клеточные иммунные реакции, а также подавляет гуморальный иммунитет [25].

Витамин С поглощает пероксидный, супероксидный и гидроксильный свободные радикалы [20]. Снижение уровня аскорбиновой кислоты у пациентов с РА коррелирует с длительностью и тяжестью артрита [33]. Было выявлено, что терапия витамином С снижает уровни оксида азота и простагландина G2, а также повышает уровни супероксид-дисмутазы и глутатиона в плазме животных с моделированным РА [30].

Витамин Е – жирорастворимый антиоксидант, эффективность которого при РА показана в рандомизированных контролируемых исследованиях. Витамин Е при РА обладает преимущественно анальгезирующими свойствами [46]. Сравнение витамина Е с диклофенаком натрия в течение 3 недель показало сопоставимую эффективность препаратов в отношении утренней скованности и болевого синдрома [26].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) образуют противовоспалительные эйкозаноиды, в то время как метаболиты омега-6-ПНЖК стимулируют выработку провоспалительных интерлейкинов 1бета и 6 [39]. Повышение соотношения омега-6-ПНЖК к омега-3-ПНЖК вносит вклад в рост распространенности РА и некоторых других заболеваний [32]

Димефосфон является оригинальным отечественным препаратом с разнообразными свойствами. На модели адьювантного артрита крыс установлена способность димефосфона изменять активность перекисного окисления липидов, по антиоксидантной эффективности препарат сопоставим с эталонным антиоксидантом дибунолом [3].

Доказано наличие противовоспалительных свойств у отечественного антиоксиданта мексидола на модели адьювантного артрита при курсовом внутривенном введении в дозе 100 и 200 мг/кг [7].

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (ЛК) является уникальным биологически активным веществом [45]. ЛК как антиоксидант обладает следующими особенностями. Липофильная ЛК в организме постоянно обратимо восстанавливается до гидрофильной дигидролипоевой кислоты (ДГЛК). ЛК обладает низким значением редокс-потенциала (-0.32В), что объясняет наличие у нее сильных восстановительных свойств [31, 45]. ЛК способна восстанавливать эндогенные антиоксиданты (витамины С, Е, убихинон, глутатион) из их окисленных либо связанных с радикалами состояний как в водной, так и в липидной среде [47]. ЛК осуществляет хелацию металлов, участвующих в различных реакциях, преимущественно связывает ионы меди, цинка и свинца, но не связывает ртуть и трехвалентное железо. ДГЛК способна к хелации всех вышеперечисленных металлов и кадмия [36]. ЛК и ДГЛК способны восстанавливать окисленный альбумин, сохраняя редокс-потенциал плазмы крови на должном уровне [38]. Альбумин является основным белком-антиоксидантом плазмы крови [35].

На сегодняшний день показана эффективность липоевой кислоты не только при патологиях печени в качестве гепатопротектора и при сахарном диабете для коррекции нейропатий, но и при следующих состояниях.

ЛК оказывает благоприятное действие на липидный профиль крови путем снижения перекисного окисления липидов и улучшения соотношения про- и антиатерогенных липопротеидов при атеросклерозе [17].

При ишемии головного мозга липоевая кислота способна оптимизировать основные метаболические процессы и, прежде всего, реакции энергообразования, обладает антирадикальными свойствами в реакциях ишемии-реперфузии [11]. Липоевая кислота эффективно применяется в клинике для лечения как острого, так и раннего восстановительного периода ишемического инсульта, а также для терапии хронической ишемии головного мозга [11].

На модели болезни Альцгеймера – хронического нейродегенеративного заболевания, ассоциированного со старением, было показано, что применение липоевой кислоты способствует снижению проявлений заболевания и нормализации уровней провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и Ил-1бета. [15].

Липоевая кислота улучшает интеллектуально-мнестические процессы у детей с интеллектуальной недостаточностью и у пациентов с сахарным диабетом [5, 12].

Липоевая кислота, будучи антиоксидантом и имея в структуре две тиольные группы, является антидотом при отравлениях многими тяжелыми металлами и ядовитыми соединениями. В частности, она способна предотвращать развитие токсических эффектов мышьяка, ртути, цианистого калия. Существуют данные о радиопротективных свойствах липоевой кислоты в отношении рентгеновского и ядерного излучения [1]

На модели асцитической опухоли Эрлиха было продемонстрировано снижение жизнеспособности клеток и объема опухоли Эрлиха при применении липоевой кислоты; при этом в крови животных отмечалось повышение глутатиона, СОД и каталазы, а также нормализация функциональных проб печени. Также ЛК показала антинеопластическую активность в отношении колоректальных раковых клеток, а также в составе комплексной терапии рака поджелудочной железы [1].

В исследовании на мышах была продемонстрирована способность ЛК подавлять возрастную гибель кохлеарных клеток и препятствовать возрастной потере слуха [52]. В исследовании на стареющих крысах была показана способность ЛК восстанавливать индуцированное старением снижение иммунитета [39].

Существуют данные о фотопротективной эффективности липоевой кислоты в косметических композициях [2, 9].

Ранее авторами, совместно со Зверевой (Захматовой) Е.Ю., Насыбуллиной Н.М. и другими, были изучены противовоспалительные свойства ЛК при пероральном и местном применении на различных моделях воспаления [8]. По силе противовоспалительного действия ЛК при пероральном применении на большинстве использованных моделей воспаления сопоставима с эффективностью диклофенака натрия [4]. ЛК обладает анальгезирующей активностью на модели укусных корчей, жаропонижающей активностью на модели пирогеналовой лихорадки и при этом, в отличие от НПВП, не обладает ulcerогенным действием [8]. Авторами выявлены у ЛК выраженные противовоспалительные свойства на модели адьювантного артрита крыс при пероральном и местном применении [6, 10].

Все это обосновывает целесообразность дальнейшего углубленного изучения противовоспалительных свойств липоевой кислоты, в частности, при хроническом аутоиммунном воспалении – ревматоидном артрите.

### Список литературы

1. Анисимов В.Е. Биохимия и клиническое применение липоевой кислоты (витамина N). – Казань: Изд. Казан. ун-та, 1969. - 115 с.

2. Антиоксидантные свойства косметических композиций с дитиооктановой кислотой / Романова Ю.А. [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. 2010. № 10. С. 52-56.
3. Визель А.О. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон / А.О. Визель, Р.С. Гараев [отв. ред. О.Г. Синяшин]. – Казань, Изд-во «Печать-Сервис-XXI век». -2012. – 189 с.
4. Сравнительная оценка противовоспалительной активности кислоты липоевой и диклофенака натрия / Л.Н. Залялютдинова [и др.] // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы II междунар. конф. Минск. – 2004. – С. 168-169
5. Залялютдинова Л.Н., Бальцежак С.С., Галиуллина Р.М. Оценка клинической эффективности липоевой кислоты при интеллектуальной недостаточности у детей школьного возраста // Успехи современного естествознания. 2008. №6. С. 91
6. Залялютдинова Л.Н., Сабирова А.Я. Влияние липоевой кислоты на течение адьювантного артрита // Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ, материалы Российской конференции, посвященной 75-летию И.А. Студенцовой. – 2008; № 4. – С. 31
7. Мосесова Н.С., Ковалева В.Л., Ларенцова Л.И. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств мексидола // Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии».- Москва. – 2006. – С. 108-110
8. Новые свойства тиоктовой кислоты [Электронный ресурс] / Р.Р. Зверев и др. // Фармакология – практическому здравоохранению: мат. III съезда фармакологов России (23-27 сент. 2007 г.). Психофармакология и биологическая наркология. 2007. URL: <http://psychopharmacology.ru/index.php/PPBN/article/viewArticle/570> (дата обращения: 4.04.2013)
9. Оценка противовоспалительного и фотопротективного действия лекарственных препаратов при местном применении на модели ультрафиолетовой эритемы / Л.Н. Залялютдинова, Н.М. Насыбуллина, Р.Р. Зверев, Е.Ю. Захматова // Современные наукоёмкие технологии. 2004. № 4. С. 35.
10. Сабирова А.Я. Эффективность местного применения липоевой кислоты на модели адьювантного артрита у крыс // Молодые ученые в медицине. – мат. конф. – 2010.
11. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга / Э.Ю. Соловьева [и др.] // Журн. неврол. психиат. 2008. Т. 108. № 6. С. 37-42.

12. Сравнительный анализ влияния альфа-липоевой кислоты и мексидола на аффективный статус, когнитивные функции и качество жизни больных сахарным диабетом / Волчегорский И.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 11. С.17-23.
13. Aaseth J., Haugen M., Forre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds – perspectives on the role of oxygen radical detoxification // *Analyst*. – 1998. №123. – p.3-6.
14. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis / S. Someya et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. No. 106(46). P. 19432-19437.
15. Ahmed H.H. Modulatory effects of vitamin E, acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid on new potential biomarkers for Alzheimer's disease in rat model // *Exp Toxicol Pathol*. 2012. No. 64(6). P. 549-556.
16. Canter P. H., Wider B., Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials // *Rheumatology*. – 2007. №46. – с.1223–1233
17. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid and L-carnosine supplementation on antioxidant activities and lipid profiles in rats / Mi Young Kim et al. // *Nutr Res Pract*. 2011. No. 5(5). P. 421–428.
18. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., Berja A., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A., Gonzalez-Juanatey C., de Matias J.M., Martin J., Dessein P.H., Llorca J. // *Clin Exp Rheumatol*. – 2009. №27(3). – с.452-8
19. Heinle K., Adam A., Gradl M., Wiseman M., Adam O. // *Medizinische Klinik*. – 1997. №92 (Suppl 3). – с.29–31.
20. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. Oxidation in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. – 2004. №6. – с.265-278
21. Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2003. №11. – с.747-755.
22. Kahlenberg J.M., Fox D.A. Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Hand Clin*. – 2011. 27(1). – с.11–20.
23. Karppi J., Nurmi T., Kurl S., Rissanen T.H., Nyyssönen K. // *Atherosclerosis*. – 2010. №209(2). – с. 565-72
24. Kazuo Yudoh , Rie Karasawa, Kayo Masuko, Tomohiro Kato // *Int J Nanomedicine*. – 2009. № 4. – с.217-25.
25. Kazuo Yudoh, Rie Karasawa, Kayo Masuko, Tomohiro Kato // *Int J Nanomedicine*. – 2009. №4. – с.233–239.
26. Kolarz G., Scherak O., Shohoumi M.E.L., Blankenthorn G. Hochdosiertes Vitamin E bei chronischer Polyarthritis // *Aktuelle Rheumatologie*. – 1990. №15. – с.233–7.
27. Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, Scofield RH. *Free Radic Biol Med* 2006;41:549–556.

28. Lee S.H., Chang D.K., Goel A., Boland C.R., Bugbee W., Boyle D.L., Firestein G.S. // *J Immunol.* – 2003. № 170. – c. 2214-2220.
29. Marklund S.L., Bjelle A., Elmqvist L.G. Superoxide dismutase isoenzymes of the synovial fluid in rheumatoid arthritis and in reactive arthritides. // *Ann Rheum Dis.* – 1986. №45. – c.847-851.
30. Meki A.-R.M.A., Hamed E.A., Ezam Kh.A. Effect of green tea extract and vitamin C on oxidant or antioxidant status of rheumatoid arthritis rat model // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* - 2009. №24 (3). – c.280-287
31. Moini H., Packer L., Saris N.E. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2002. №1;182(1). – c.84-90.
32. Molendi-Coste O., Legry V., Leclercq I.A. Why and how meet n-3 PUFA dietary recommendations? // *Gastroenterol Res Pract.* – 2011. c. 364040
33. Mridula Mahajan, Sukhraj Kaur, Shruti Mahajan, Ravi Kant. // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2009. №24 (2). – c.205-207
34. Nagy G., Koncz A., Talarico T., Fernandez D., Ersek B., Buzas E. and Perl A. // *Arthritis Research & Therapy.* -2010. №12:210
35. Oetti K., Stauber R.E. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties // *Br J Pharmacol.* – 2007. №151. –c.580-90.
36. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? // *Biochem Pharmacol.* – 1995. №50. C.123–6.
37. Ozturk H.S., Cimen M.Y., Cimen O.B., Kacmaz M., Durak I. // *Rheumatol Int.* – 1999. №19. – c.35-37.
38. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic Biol Med.* – 1995. №19(2). C. 227-50.
39. 169 Palaniyappan A., Alphonse R. Immunomodulatory effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid in aged rats // *Exp Gerontol.* 2011. No. 46(9). P. 709-715
40. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. // *J Nutr Metab.* – 2012. № 539426
41. Peretz A., Neve J., Duchateau J., Famaey J.P. *Br J Rheumatol* 1992. №31. - c.281–2.
42. Pope R.M. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Immunology.* - 2002. №2, c.527-535
43. Rees M.D., Hawkins C.L., Davies M.J. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulfates // *Biochem J.* – 2004. №381. – c.175-184



44. Rosenbaum C.C., O'Mathúna D.P., Chavez M., Shields K. // *Altern Ther Health Med.* – 2010. №16(2). С. 32-40
45. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. №1790(10). С.1149–1160.
46. Springer D. Rheumatoide Arthritis: Hochdosiertes Vitamin E zeigt analgetischen Effekt. // *Natura Med.* – 1998. №13. – с.30–2.
47. Suh J.H, Shenvi S.V, Dixon B.M, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. №101. – с.3381–3386.
48. Valesini G., Barone F., Bompane D., Catuogno M. A. Sili Scavalli // *Reumatismo.* – 2004. №56. - С.9-20
49. Walsh N.C., Reinwald S., Manning C.A., et al. Osteoblast Function Is Compromised at Sites of Focal Bone Erosion in Inflammatory Arthritis // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2009. №24. – с.1572.

**Рецензенты:**

Гараев Рамил Суфиахметович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Казанского ГМУ, г.Казань.

Семина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая ЦНИЛ Казанского ГМУ, г.Казань.