

# КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИСТОХРОМА

УДК 615.324:615.27  
DOI: 10.17816/RCF15458-68

© О.С. Талалаева, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Барнаул

Для цитирования: Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Клеточно-молекулярные механизмы, обеспечивающие терапевтическую эффективность гистохрома // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 58–68. doi: 10.17816/RCF15458-68

Поступила в редакцию 03.10.2017

Принята к печати 29.11.2017

## Ключевые слова:

эхинохром А; гистохром; антиоксиданты.

## Резюме

В обзоре проведен скрининг терапевтических эффектов отечественного препарата «Гистохром», действующим началом которого является хиноидный пигмент морских беспозвоноч-

ных — эхинохром А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон). При оценке фармакологических аспектов препарата авторы фокусируют внимание на клеточно-молекулярных механизмах действия гистохрома. Параллель между фармакодинамикой эхинохрома А и его биологическими эффектами обосновывает перспективные направления для расширения клинического применения препарата «Гистохром».

## THE CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS PROVIDING THERAPEUTIC EFFICIENCY OF GISTOKHROM

© O.S. Talalaeva, Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov

Federal State Budgetary Altay State Medical University, Barnaul, Russia

For citation: Talalaeva OS, Zverev YaF, Bryukhanov VM. The cellular and molecular mechanisms providing therapeutic efficiency of gistokhrom. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):58-68. doi: 10.17816/RCF15458-68

Received: 03.10.2017

Accepted: 29.11.2017

◆ **Keywords:** echinochrome A; histochrome; antioxidants.

◆ **Abstract.** The review presents the screening of the therapeutic effects of the Russia drug “Histochrome”, active substance of which is quinoid pigment marine – echinochrome A (2,3,5,6,8-pentahydroxy-7-ethyl-1,4-

naphthoquinone). Assessing the pharmacological aspects of the drug authors have focused on cellular and molecular mechanisms of action of histochrome. The parallel between echinochrome A pharmacodynamics and its biological effects proves promising directions for expansion of the clinical application of the preparation “Histochrome”.

## СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ®

Отечественные лекарственные средства серии «Гистохром®» на основе морского природного соединения разработаны сотрудниками ТИБОХ ДВО РАН, одобрены Фармакологическим комитетом МЗ РФ и разрешены к применению Департаментом Государственного контроля лекарственных средств [22, 23, 31, 32].

Современный отечественный препарат гистохром представляет собой водорастворимую лекарственную форму эхинохрома А (2, 3, 5, 6, 8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон), хиноидного пигмента морских беспозвоночных [21, 30, 31]. Более десяти лет антиоксидантные свойства пре-

парата эффективно применяются в терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и при офтальмологической патологии. В последние годы появилась тенденция к расширению терапевтических показаний для применения гистохрома. Так, лечебный эффект препарата при тромбозе центральной вены сетчатки заставляет говорить о возможном его влиянии на функцию клеток крови и/или систему гемостаза [10, 23, 24, 27, 35]. При оценке изменений показателей структурно-функционального состояния эритроцитов при нестабильной стенокардии была выявлена тенденция к снижению их индуцированной агрегации на фоне применения гистохрома [11]. Позже появились данные, что препарат не только подавляет агрегацию тромбоцитов и уменьшает размеры тромбоцитарных агрегатов,

но и снижает уровень фибриногена при геморрагическом инсульте [45]. Выяснилось также, что при терапии данной патологии он обладает рядом преимуществ перед другими антиоксидантными препаратами [32]. И наконец, на базе Хабаровского научно-исследовательского института охраны материнства и детства СО РАМН установлено, что гистохром способен предупреждать и корригировать нарушения свободнорадикального статуса и деструктивные изменения в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза [15].

Традиционно терапевтические эффекты гистохрома связывают с его уникальной способностью блокировать ряд звеньев свободнорадикальных реакций [2, 3, 6, 17, 34, 36]. Однако, на наш взгляд, лишь некоторые благоприятные свойства препарата можно объяснить в контексте его антиоксидантной активности. Во многом нетипичный для антиоксидантов спектр фармакологической активности гистохрома и предопределил наш интерес к углубленному изучению клеточно-молекулярных механизмов его действия. В настоящем обзоре мы попытались оценить вклад известной фармакологической активности гистохрома в реализацию его терапевтических эффектов и обозначить перспективы изучения новых механизмов его действия, что смогло бы расширить применение препарата в клинике внутренних болезней.

## КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ®

Имеющиеся экспериментальные и клинические данные дают основания утверждать, что важнейшим терапевтическим эффектом гистохрома является его кардиопротективное действие, которое ярко проявляется на фоне ишемических и реперфузионных нарушений, а также последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ) [2, 12, 22, 29, 31]. Способность препарата предотвращать повреждение кардиомиоцитов при ишемии и последующей реперфузии согласуется с концепцией антиоксидантного действия гистохрома. Многократно показано, что реперфузионные осложнения, с которыми сталкиваются кардиологи и кардиохирурги в процессе восстановления коронарного кровотока, в значительной степени обусловлены активацией процессов свободнорадикального окисления [8, 14, 19, 51, 55, 62]. Оказалось, что применение гистохрома при операции аортокоронарного шунтирования у больных ИБС существенно подавляло продукцию малонового диальдегида (МДА) — основного маркера перекисного окисления мембран [18]. Вместе с тем в литературе перекисное окисление липидов (ПОЛ) не всегда оказывает выраженное кардиопротекторное действие [4, 18, 37, 47, 92, 101]. В том числе противоишемическое действие полигидроксинафтохинонов может быть связано с модуляцией генов [97]. Последнее может

означать, что наряду с антиоксидантной активностью кардиопротекторный эффект гистохрома (как и ряда других препаратов) обеспечивается дополнительными механизмами клеточно-молекулярного действия.

По всей вероятности, кардиопротекторное действие гистохрома выступает результатом его плейотропного влияния на кальциевый метаболизм, приводящего к снижению внутриклеточной концентрации свободного ионизированного кальция  $[Ca^{2+}]_i$ . С одной стороны, это обусловлено способностью препарата образовывать прочные хелатные комплексы с  $[Ca^{2+}]_i$ , лимитируя участие данных ионов в развитии ряда патологических состояний [75–77]. С другой стороны, очевидно, что важную роль играет стабилизирующее воздействие препарата на функционирование мембранных кальциевых каналов, что также обуславливает снижение концентрации катиона в кардиомиоцитах. Показано, что в свежeweделенных и культивируемых кардиомиоцитах крыс эхинохром А обеспечивал развитие указанного эффекта, стабилизируя кальциевые каналы наружной мембраны и мембраны саркоплазматического ретикула [5]. По выраженности этого эффекта эхинохром А превосходил действие известного блокатора кальциевых каналов изоптина. Попутно отметим, что аналогичный эффект был выявлен у 2, 3, 5, 6, 8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона в отношении АТФ-зависимых кальциевых каналов саркоплазматического ретикула скелетных мышц кролика [76].

Именно с влиянием гистохрома на внутриклеточное содержание  $Ca^{2+}$ , по-видимому, связан кардиопротекторный эффект в условиях так называемого «кальциевого парадокса», возникающего на фоне ишемии с последующей реперфузией миокарда. По современным представлениям, постишемический реперфузионный синдром обусловлен переполнением кардиомиоцитов ионами кальция вследствие метаболических нарушений, возникающих в период ишемии [8, 13, 62, 70, 90]. В условиях дефицита кислорода до 80 % образующейся энергии обеспечивает гликолитический источник АТФ. В свою очередь, активированный анаэробный гликолиз индуцирует накопление молочной кислоты и развитие внутриклеточного ацидоза. При восстановлении кровотока основной путь ликвидации последствий ишемии заключается в устранении (ослаблении) внутриклеточного ацидоза за счет активации  $Na^+/H^+$ -обменников (NHE), выталкивающих протоны из клетки в обмен на ионы натрия [58, 66–69]. Сегодня идентифицировано 6 изоформ NHE ( $NHE_1$ – $NHE_6$ ). Преобладающей изоформой в кардиомиоцитах млекопитающих является  $NHE_1$  [69]. Определенную роль в устранении внутриклеточного ацидоза играют  $Na^+/HCO^-$ -симпорт (NBS),  $Na^+/K^+$ -АТФазы и некоторые другие механизмы. Однако, по мнению большинства исследователей, основным способом регуляции внутри-

клеточного pH, служит  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник. При этом экспериментально доказана связь между активацией NHE и интенсивностью перекисного окисления липидов [13, 61, 63, 86]. Эти факторы приобретают ключевое значение в развитии кальциевого и кислородного парадоксов. Резкое возрастание внутриклеточного содержания ионов  $\text{Na}^+$  ( $\text{Na}^+$ ) в периоды ишемии и реперфузии выступает мощным стимулятором  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена (NCX), что обеспечивает в конечном счете перепополнение кардиомиоцитов кальцием с развитием клеточной контрактуры и аритмии.

Выделение патофизиологических звеньев в развитии ишемических и реперфузионных повреждений миокарда стимулировало изучение их возможной фармакологической коррекции воздействием на транспорт электролитов. Еще в 90-е гг. XX в. группой ученых Университета Западного Онтарио (Лондон, Канада) под руководством М. Karmazyn был доказан протективный эффект ингибиторов NHE [13]. Интересно, что кардиотропные эффекты блокаторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена в значительной степени соответствуют таковым у гистохрома. Так, в обоих случаях отмечается снижение частоты реперфузионных аритмий и улучшение внутрисердечной гемодинамики [12, 22, 31, 46, 79, 103]. Как и NHE-блокаторы, гистохром уменьшает высвобождение креатинкиназы и обладает АТФ-сберегающим действием [1, 80]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* было показано, что ингибиторы NHE более чем в три раза уменьшают зону некроза миокарда [50]. При введении же гистохрома размер зоны инфаркта снижался более чем на 50 % [12, 31]. Попутно заметим, что описываемое действие нетипично для классических антиоксидантов, а терапевтический эффект последних развивается при длительном их применении [8, 18, 37, 90–92]. Напротив, кардиопротекторные свойства ингибиторов NHE и гистохрома реализуются в первые минуты возобновления кровотока, когда отмечается максимальная активация обменника [2, 12, 13, 31, 79].

Из вышесказанного можно предположить два вероятных механизма кардиопротекторного действия гистохрома: 1) блокада кальциевых каналов кардиомиоцитов; 2) угнетение  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника.

Обращаясь к концепции кардиоренальных взаимоотношений, подразумевающей неразрывную связь сердечно-сосудистых заболеваний с поражением почек, можно предположить нефропротекторный эффект гистохрома [26, 40, 42]. Вполне логично, что антиоксидантная активность препарата способна предотвращать дисфункцию нефроцитов и, регулируя межклеточные взаимодействия в капиллярных петлях почечных клубочков, изменять гломерулярную фильтрацию. Анализируя возможные механизмы воздействия эхинохрома А на функцию почек, заметим, что экспериментально доказана способность полигидроксинафтохинонов (ПГНХ) угнетать активность мембранных АТФаз [54, 57, 59,

71, 94]. Зафиксировано изменение проницаемости мембран для ионов и под действием эхинохрома А [5, 25, 76]. Последнее может быть связано с влиянием нафтохинонов на липид-белковые взаимодействия [94]. Универсальность механизмов трансмембранного транспорта ионов дает основание полагать, что ПГНХ способны изменять реабсорбцию ионов в эпителии почечных канальцев. Это может означать, что эхинохром А обладает диуретической активностью.

Развивая идею влияния гистохрома на ионный гомеостаз клетки, логично предположить, что снижение проницаемости мембран для  $\text{Ca}^{2+}$  может быть связано с изменением мембранного потенциала. Здесь же заметим, что способность изменять трансмембранный потенциал показана для структурного аналога эхинохрома А шиконина (5,8-дигидрокси-3(1'-гидрокси-4-метилпент-3-енил)-1,4-нафтохинон) [52]. Изучение влияния гистохрома на биофизические свойства электровозбудимых клеток выявило гиперполяризующий эффект 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона [25]. Более того, анализ динамики суммарных трансмембранных ионных токов подтвердил способность гистохрома тормозить быстрые натриевые и медленные кальциевые токи.

Учитывая известное сходство биологических мембран, логично предположить, что изменение электрофизиологических процессов в клетках вносит свой вклад в реализацию ряда эффектов гистохрома.

Возвращаясь к проблеме «кальциевого парадокса», отметим, что у собак с экспериментальным инфарктом миокарда превентивное введение эхинохрома А достоверно уменьшало зону некроза и реперфузионных повреждений [44]. При моделировании «кальциевого парадокса» с использованием изолированного сердца кардиопротективный эффект гистохрома сопровождался снижением выхода в перфузат миоглобина [18, 22]. Кроме того, введение гистохрома позволяло сохранять запасы макроэргических соединений (АТФ, АДФ) и поддерживало скорость свободного и фосфорилированного дыхания ишемизированных кардиомиоцитов на уровне, близком к физиологическому [1]. На кардиопротективный эффект препарата в условиях ишемии/реперфузии косвенно указывает и снижение активности креатинфосфокиназы (КФК), отражающей величину некроза миокарда [11, 12, 44]. Приведенные нами данные нашли подтверждение в клинике. Применение гистохрома с тромболитическими средствами при ОИМ приводило к уменьшению зоны некроза миокарда на 50 % [12, 18, 31]. Так что, по всей видимости, именно воздействие на кальциевый метаболизм обеспечивает снижение частоты развития экстрасистол и фибрилляций желудочков на раннем этапе реперфузии миокарда [13, 55, 90, 92]. Благодаря этим свойствам гистохром, возможно, препятствует нарушению элек-

трической и механической стабильности сердечной мышцы, предотвращая возникновение тяжелых реперфузионных аритмий, развитию сердечной недостаточности в послеоперационном периоде и снижает частоту летальных исходов [2, 12, 18, 44]. Таким образом, с позиции теории кислородно-кальциевого парадокса мощный кардиопротекторный эффект гистохрома, скорее всего, является совокупным результатом его антиоксидантной активности и стабилизации внутриклеточного содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Следует также отметить, что кардиопротективный эффект гистохрома не ограничивается исключительно воздействием на внутриклеточный кальциевый гомеостаз. Давно известно, что в условиях ишемии и последующей реперфузии активные формы кислорода (АФК) повышают проницаемость сосудистой стенки, усугубляя тем самым повреждения кардиомиоцитов [72, 88, 93]. Экспериментально показано, что свободные радикалы кислорода способны вызвать изменение сосудистого тонуса [84, 93]. Появились сведения, согласно которым полифенольные антиоксиданты предотвращают эндотелиальную дисфункцию, модулируя активность ряда внутриклеточных сигнальных путей [53]. Не исключено, что аналогичный ангиопротекторный эффект гистохрома обеспечивает улучшение коронарной гемодинамики при ишемической болезни сердца [11, 12]. Описанные механизмы могут иметь место и в генезе других эффектов гистохрома.

## ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ®

В клинике глазных болезней гистохром эффективно применяется при лечении заболеваний, связанных с кровоизлияниями в стекловидное тело и сетчатку, дегенеративных и воспалительных заболеваниях роговой, сосудистой и сетчатой оболочек глаза [10, 17, 24, 30, 33]. Однако, несмотря на значительный терапевтический успех, нет ясности и относительно генеза большинства офтальмологических эффектов гистохрома. По-видимому, здесь мы также имеем дело с комплексным воздействием препарата. С антиоксидантной активностью препарата в некоторой степени согласуется его эффективность при дегенеративно-дистрофических заболеваниях глаз [3, 10, 17, 24, 35]. Показано, что гистохром сокращает сроки эпителизации роговицы у пациентов после эксимерлазерных и кератопластических операций [24, 35]. Одновременно гистохром существенно усиливает регенерирующую способность тканей при лечении ожогов глаз [24, 28]. Эффект, превосходящий действие известных антиоксидантов, дает основание полагать наличие у гистохрома дополнительных механизмов действия [18, 20, 39, 75, 77]. Объяснение же терапевтического действия гистохрома при глаукоме исключительно повышением интраокулярной анти-

оксидантной защиты выглядит, на наш взгляд, недостаточно убедительным [3].

Как известно, способность клетки регулировать водный и электролитный баланс в значительной степени зависит от ионной проницаемости мембран. Об изменении проницаемости тканевых барьеров свидетельствуют и отдельные офтальмологические эффекты гистохрома. Показано, что субконъюнктивальные инъекции препарата после удаления катаракты в 1,5–2 раза сокращают время отека роговицы [24]. При дистрофических заболеваниях роговицы наблюдалось уменьшение отека с последующим повышением остроты зрения в 60 % случаев [10]. В тех же исследованиях методом электро-ретинографии установлено, что гистохром обладает выраженными ретинопротекторными свойствами. У пациентов с начальной стадией катаракты препарат увеличивал прозрачность хрусталика и повышал остроту зрения [10, 24]. Включение гистохрома в комплексное лечение глаукомы сопровождалось достоверным снижением внутриглазного давления и положительной динамикой зрительных функций [24]. Не исключено, что препарат влияет на проницаемость офтальмологических барьеров посредством изменения их электрофизиологического состояния.

Не менее загадочным свойством препарата представляется усиление им резорбции крови при гифемах и гемофтальмах [10, 24, 27, 33]. Еще на доклиническом этапе было установлено, что после введения гистохрома рассасывание кровоизлияний начинается уже на 2–3-й день и успешно завершается через 3 недели [24, 27, 41]. Клинические исследования подтвердили наличие такого эффекта. Было показано, что применение препарата при лечении гифем уменьшает имbibирование кровью ткани радужки и задней поверхности роговицы, а повышение остроты зрения при этом зависело от локализации, давности и массивности кровоизлияний [10, 35]. Применение гистохрома при лечении небольших кровоизлияний в передних отделах стекловидного тела уменьшало помутнение последнего вплоть до полной акустической прозрачности [10, 24, 34, 35]. До недавнего времени терапевтическое действие гистохрома при гифемах и гемофтальмах стремились объяснить исключительно его антирадикальными свойствами. Это положение базировалось на работах Московского НИИ глазных болезней имени Гельмгольца, еще в 80-е гг. доказавших, что в перестройке коллоидной структуры стекловидного тела и повреждении оболочек глаза при травматическом гемофтальме участвуют свободнорадикальные дериваты [38]. Однако дальнейшие исследования позволяют значительно расширить традиционные представления. В частности, сравнение эффектов официально используемого антиоксиданта эмоксипина и гистохрома показало, что из двух анализируемых препаратов только последний защищал слои сетчатки от токсического действия рассасывающейся крови [3, 24].

Логично выглядит предположение о том, что терапевтический эффект гистохрома при гифемах и гемофтальмах дополняется его способностью предотвращать повреждающее действие свободного гемоглобина или продуктов его деградации [24, 38, 39, 41]. Известно, например, что токсичность внеэритроцитарного гемоглобина в значительной степени обусловлена катионами железа  $Fe^{2+}$  [8, 9, 43, 78, 96]. Попутно отметим, что последние могут служить своеобразным связующим звеном ряда патологических состояний, при которых установлена эффективность гистохрома. Показано, что изменение содержания свободного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови может играть важную роль в развитии оксидативного стресса при инфаркте миокарда [8, 39].

Исходя из вышеизложенного, выглядит вполне логичным, что одним из приоритетных направлений изучения фармакодинамических свойств гистохрома явилась оценка его способности хелатировать ионы металлов переменной валентности. В результате в различных химических тестах и на модельных системах была продемонстрирована способность эхинохрома А связывать ионы  $Fe^{2+}$  [20, 24, 39, 76, 77]. Не исключено, что, связывая катионы железа, гистохром задействует еще один механизм антиоксидантной защиты клеток. Хорошо известно, что ионы железа индуцируют образование самого агрессивного гидроксильного радикала и участвуют в разветвлении цепных радикальных реакций [9, 43]. Возможно, отмеченные железосвязывающие свойства гистохрома вносят вклад в развитие выраженного терапевтического препарата при самых разных клинических проявлениях перекисного окисления липидов.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ®

Опыт клинического применения и данные литературных источников предполагают наличие у гистохрома противовоспалительного эффекта [15, 16, 24, 30]. Весомым аргументом в пользу возможного противовоспалительного действия гистохрома является совокупность его клеточно-молекулярных механизмов действия, и в первую очередь известный антиоксидантный эффект препарата. Давно установлено, что радикальные дериваты выступают триггерами воспалительных процессов и, активируя редокс-чувствительные факторы транскрипции и каскады стресс-киназ, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет [8, 9, 43, 81, 100]. Нарушение окислительного метаболизма гранулоцитов в условиях воспаления снижает их функциональный резерв, индуцируя генерацию не только первичных АФК, но и вторичных кислород- и углерод-центрированных радикальных интермедиатов [7, 43, 95]. Гиперпродукция послед-

них, изменяя оксидантный гомеостаз интерстиция, ведет к разобщению регуляции жизнедеятельности и преждевременному апоптозу [7, 9, 43]. Соединения, нейтрализующие АФК, в той или иной степени обладают выраженным противовоспалительным потенциалом. Не последнюю роль в генерации свободнорадикальных интермедиатов в условиях воспаления играют НАДФН-оксидазы фагоцитов (Nox2) [7, 56, 64, 89, 91, 95].

Еще одним следствием некомпенсированной продукции АФК является избыточная выработка и высвобождение ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6) и медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, серотонина), производных арахидоновой кислоты — лейкотриенов, простагландинов и тромбоксана [43]. Активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов индуцируют систему комплемента по альтернативному пути с высвобождением анафилатоксина [43, 81, 87]. Здесь же отметим, что дегрануляция тучных клеток в экссудативную фазу воспаления осуществляется под действием ионизированного кальция.

Из немногочисленных и весьма разрозненных сведений относительно возможной эффективности гистохрома в обсуждаемом контексте можно отметить ряд прямых и косвенных свидетельств, указывающих на наличие у препарата выраженного противовоспалительного эффекта, связанного с влиянием на процесс свободнорадикального окисления. Результаты хемилюминесцентного анализа сыворотки крови детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких показали, что существенный терапевтический эффект эхинохрома А был обусловлен его антирадикальными свойствами [16]. Возможно, обнаруженная активность обусловлена снижением под влиянием гистохрома активных форм кислорода. По крайней мере исследования последних лет продемонстрировали принципиальную способность полифенольных соединений элиминировать кислородцентрированные радикалы, ассоциированные с активацией ферментов класса Nox [7, 64, 84, 95, 98]. Кроме того, в современной литературе широко обсуждается активация полифенолами сертуинов, подавляющих функцию НАДФН-оксидазы фагоцитов [7, 53, 89, 98, 102].

Развивая идею возможного противовоспалительного действия гистохрома, заметим, что неотъемлемой частью экссудативной фазы воспаления является изменение ионного гомеостаза клетки и проницаемости тканевых барьеров. Ранее отмечалось, что эхинохром А способен влиять на трансмембранные ионные токи [5, 35, 76]. На наш взгляд, присущая ПГНХ инактивация мембранных АТФаз, может снижать продукцию ряда биологически активных веществ, участвующих в генезе воспалительной реакции. Не исключено также, что, хелатируя  $[Ca^{2+}]$ , эхинохром А предотвращает выброс медиаторов воспаления и подавляет развитие воспали-

тельной реакции. Более того, в различных модельных системах показано, что структурно родственные эхинохром А полигидроксид-1,4-нафтохиноны снижают продукцию ряда провоспалительных цитокинов, угнетая тем самым экссудативную фазу воспаления [48, 82, 83]. Модулируя активность генных мишеней, природные ПГНХ подавляют экспрессию NO-синтазы и циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2) [65, 82, 84, 95, 99]. И наконец, единичные сообщения указывают на анальгетический эффект полигидроксид-1,4-нафтохинонов [82]. Высока вероятность, что гистохром обладает антиэкссудативным действием, опосредованным одним или несколькими механизмами, свойственными его структурным аналогам. Косвенным доказательством этого можно считать клинический эффект препарата в комплексной терапии воспалительных заболеваний оболочек глаза [24, 30].

Наличие противовоспалительной активности у гистохрома может существенно расширить диапазон его клинического применения. Не последнюю роль играет воспалительная реакция в ходе ишемического повреждения тканей [47, 49, 60, 65, 70, 73, 100] и канцерогенезе [99]. Показано, что структурный аналог эхинохрома А плюмбаген (5-гидроксид-2-метил-1,4-нафтохинон) инициирует апоптоз в колониях раковых клеток посредством TNF- $\alpha$ -зависимой экспрессии ЦОГ-2 [99]. Экспериментально установлена и способность полифенолов модулировать на генном уровне активность антиоксидантных ферментов [52, 85]. В целом цитостатическое действие ПГНХ достаточно изучено, и эти препараты применяются в лечении ряда онкологических заболеваний [48, 52, 94, 99]. Не следует исключать подобного эффекта и у эхинохрома А.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор, подчеркнем, что в настоящее время не вызывает сомнений, что мощный терапевтический эффект гистохрома обусловлен не только его антиоксидантным действием. Выявление новых фармакологических мишеней препарата может существенно расширить спектр его терапевтического применения. Не исключено, что дальнейшее изучение фармакодинамики гистохрома приведет к открытию не только клеточно-молекулярных механизмов действия препарата, но и новых биологических эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Т.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124. – № 12. – С. 669–671.
2. Афанасьев С.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М., и др. Влияние гистохрома на показатели перекисного окисления липидов при хирургическом лечении пациентов с ишемической болезнью сердца разных функциональных классов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – № 62(6). – С. 32–34. [Afanasev SA, Lasukova TV, Chernyavskiy AM, et al. Vliyaniye gistohroma na pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov pri hirurgicheskom lechenii patsientov s ishemicheskoy boleznью serdtsa raznykh funktsionalnykh klassov. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1999;62(6):32-34. (In Russ.)]
3. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В., и др. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии // Вестник офтальмологии. – 1999. – № 115(4). – С. 22–24. [Babenkova IV, Teselkin YuO, Makashova NV, et al. Antioksidantnaya aktivnost gistohroma i nekotorykh lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh v oftalmologii. *Vestnik oftalmologii*. 1999;115(4):22-24. (In Russ.)]
4. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Павлов С.В., и др. Создание антиангинальных и аритмических средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами. Пример Тиодарона // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 16(255). – С. 8–15. [Belenichev IF, Mazur IA, Pavlov SV, et al. Sozdaniye antianginalnykh i aritmiicheskikh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinatsiy s antioksidantami. Primer Tiodarona. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2008;16(255):8-15. (In Russ.)]
5. Белостоцкая Г.Б., Даришина И.В., Голованова Т.А., и др. Оценка функционального состояния свежесделанных и культивируемых кардиомиоцитов крыс в условиях окислительного стресса // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 2. – С. 85–92. [Belostotskaya GB, Darishina IV, Golovanova TA, et al. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya svezhevydelennykh i kultiviruemykh kardiomiotsitov kryis v usloviyakh okislitel'nogo stressa. *Regionalnoe krovoobra-schenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2008;7(2):85-92. (In Russ.)]
6. Бердышев Д.В., Глазунов В.П., Новиков В.Л. Изучение механизмов антиоксидантного действия 2,3,5,6,8-пентагидроксид-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома) с использованием теории функциональной плотности. Сообщение 1. Взаимодействие эхинохрома А с гидропероксидным радикалом // Изв. АН. Сер. «Химия». – 2007. – № 3. – С. 400–415. [Berdyishev DV, Glazunov VP, Novikov VL. Izucheniye mehanizmov antioksidantnogo deystviya 2,3,5,6,8-pentagidrokso-7-etil-1,4-naftohinona (ehinohroma) s ispolzovaniem teorii funktsionalnoy plotnosti. Soobscheniye 1. Vzaimodeystvie ehinohroma A s gidroperoksidnyim radikalom. *Izv AN. Ser. "Himija"*. 2007;(3):400-415. (In Russ.)]

7. Бизунок Н.А. Структурные детерминанты антиоксидантной активности производных фенола, дифенола и полифенолов в отношении активных форм кислорода, генерируемых макрофагами в различных условиях микроокружения // Военная медицина. – 2013. – № 1. – С. 84–94. [Bizunok NA. Strukturnye determinanty antioksidantnoy aktivnosti proizvodnykh fenola, difenola i polifenolov v otnoshenii aktivnykh form kisloroda, generiruemykh makrofagami v razlichnykh usloviyakh mikrookruzeniya. *Voennaya meditsina*. 2013;(1):84-94. (In Russ.)]
8. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с. [*Ishemicheskie i reperfuzionnyye povrezhdeniya organov*. Ed by M.V. Bilenko. Moscow: Meditsina; 1989. 368 p. (In Russ.)]
9. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, Р.М. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с. [Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah. Ed by Yu.A. Vladimirov, R.M. Archakov. Moscow: Nauka; 1972. 252 p. (In Russ.)]
10. Егоров Г.Б., Алехина В.А., Волобуева Т.М., и др. Новый биоантиоксидант гистохром в клинике глазных болезней // Вестник офтальмологии. – 1999. – № 115(2). – С. 34–35. [Egorov GB, Alehina VA, Volobueva TM, et al. Novyy bioantioksidant gistohrom v klinike glaznykh bolezney. *Vestnik oftalmologii*. 1999;115(2):34-35. (In Russ.)]
11. Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В., и др. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией // Тер. арх. – 1996. – № 68(8). – С. 12–14. [Zakirova AN, Lebedev AV, Kuharchuk VV, et al. Antioksidant gistohrom: vliyanie na perekisnoe okislenie lipidov i reologicheskie svoystva krovi u bolnykh nestabilnoy stenokardiei. *Ter Arh*. 1996;68(8):12-14. (In Russ.)]
12. Закирова А.Н., Иванова М.В., Голубятников В.Б., и др. Фармакокинетика и клиническая эффективность гистохрома у больных острым инфарктом миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – № 60(4). – С. 21–24. [Zakirova AN, Ivanova MV, Golubyatnikov VB, et al. Farmakokinetika i klinicheskaya effektivnost gistohroma u bolnykh ostrym infarktom miokarda. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(4):21-24. (In Russ.)]
13. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Ингибирование Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 16–34. [Zverev YaF, Bryuhanov VM. Ingibirovanie Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> obmena kak novyy podhod k zaschite miokarda ot ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdeniya. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2003;2(3):16-34. (In Russ.)]
14. Коган А.Х., Сумароков А.В., Сыркин А.Л., и др. Двойное потенцирование ишемической болезни сердца активными формами кислорода и антиоксиданты // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. – 2002. – № 2. – С. 3–6. [Kogan AH, Sumarokov AV, Syirkin AL, et al. Dvoynoe potentsirovanie ishemicheskoy bolezni serdtsa aktivnymi formami kisloroda i antioksidanty. *Voprosy biologicheskoy meditsiny i farmatsevticheskoy himii*. 2002;(2):3-6. (In Russ.)]
15. Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедько О.А., и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 61–64. [Kozlov VK, Kozlov MV, Lebedko OA, et al. Kliniko-eksperimentalnoe obosnovanie primeneniya ehinohroma A dlya korrektsii i profilaktiki strukturno-metabolicheskikh narusheniy v sisteme organov dyhaniya na rannih etapah ontogeneza. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2009;(2):61-64. (In Russ.)]
16. Козлов В.К., Козлов М.В., Гусева О.Е., и др. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 116–117. [Kozlov VK, Kozlov MV, Guseva OE, et al. Antioksidantnaya aktivnost ehinohroma A pri hronicheskikh vospalitelnykh zabolevaniyakh legkikh u detey. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;(3):116-117. (In Russ.)]
17. Красногорская В.Н., Басинский С.Н., Басинский А.С. Клинические результаты применения траншориоидального введения гистохрома при лечении дистрофических заболеваний сетчатки // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 8. – № 1. – С. 3–5. [Krasnogorskaya VN, Basinskiy SN, Basinskiy AS. Klinicheskie rezultaty primeneniya transhorioidalnogo vvedeniya gistohroma pri lechenii distroficheskikh zabolevaniy setchatki. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;8(1):3-5. (In Russ.)]
18. Ласукова Т.В., Ускина Е.В., Афанасьева С.А., и др. Влияние эмоксипина и гистохрома на процесс перекисного окисления липидов и активность МВ-креатинфосфокиназы сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца в динамике аортокоронарного шунтирования // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – № 60(5). – С. 51–53. [Lasukova TV, Uskina EV, Afanaseva SA, et al. Vliyanie emoksipina i gistohroma na protsess perekisnogo okisleniya lipidov i aktivnost mv-kreatinfosfokinazy syivorotki krovi bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa v dinamike aorto-koronarnogo shuntirovaniya. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(5):51-53. (In Russ.)]
19. Лебедев А.В., Афанасьев С.А., Алексеева Е.Д., и др. Влияние возраста и ишемии на уровень липоперекисей и липидорастворимых антиоксидантов в сердце человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 116(6). – С. 584–586. [Lebedev AV, Afanasev SA, Alekseeva ED, et al. Vliyanie vozrasta i ishemii na uroven lipoperekisey i lipidorastvorimyykh antio-ksidantov v serdtse cheloveka. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 1995;116(6):584-586. (In Russ.)]
20. Лебедев А.В., Иванова М.В., Красновид Н.И., и др. Кислотные свойства и взаимодействие с суперок-

- сид анионрадикалом эхинохрома А и его структурных аналогов // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 45(2). – С. 123–130. [Lebedev AV, Ivanova MV, Krasnovid NI, et al. Kislotnyye svoystva i vzaimodeystvie s superoksid anion-radikalom ehinohroma A i ego strukturnykh analogov. *Voprosy meditsinskoy himii*. 1999;45(2):123-130. (In Russ.)]
21. Максимов О.Б. Бордовый доллар // Химия и жизнь. – 1998. – № 9–10. – С. 22–25. [Maksimov OB. Bordovyy dollar. *Himiya i zhizn*. 1998;(9-10):22-25. (In Russ.)]
  22. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром® // Хим.-фармацевт. журн. – 2003. – № 37(1). – С. 49–53. [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Bagirova VL. Novyy original'nyy otechestvennyy preparat gistohrom®. *Him.-farmaceut zhurn*. 2003;37(1):49-53. (In Russ.)]
  23. Мищенко Н.П., Прокофьева Н.Г., Федореев С.А. Антирадикальная и гемолитическая активности хиноидных пигментов морских ежей. Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии: Тезисы докладов региональной научной конференции; Ноябрь 16–18, 2004; Владивосток. – С. 14. [Mishchenko NP, Prokof'eva NG, Fedoreev SA. *Antiradikal'naya i gemoliticheskaya aktivnosti hinoidnykh pigmentov morskikh ezhej. Issledovaniya v oblasti fiziko-himicheskoy biologii i biotekhnologii*. (Conference proceedings). 2004 nov 16-18, Vladivostok. P. 14. (In Russ.)]
  24. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Догадова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии // Вестник ДВО РАН. – 2004. – № 3. – С. 111–119. [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Dogadova LP. Preparat gistohrom dlya oftal'mologii. *Vestnik DVO RAN*. 2004;(3):111-119. (In Russ.)]
  25. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Запара Т.А., и др. Влияние гистохрома и эмоксипина на биофизические свойства электровозбудимых клеток // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 147(2). – С. 155–159. [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Zapara TA, et al. Vliyanie gistohroma i ehmoksipina na biofizicheskie svoystva ehlektrovozбудимыkh kletok. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2009;147(2):155-159. (In Russ.)]
  26. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – С. 50–55. [Muhin NA, Moiseev VS. Kardiorenal'nye sootnosheniya i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Vestnik RAMN*. 2003;(11):50-55. (In Russ.)]
  27. Патент РФ № 1826909 А3/ 07.07.1993. Догадова Л.П., Тихомирова Н.М., Максимов Н.П., и др. Средство, обладающее свойством рассасывания гемофтальмов. [Patent RUS No 1826909 А3/ 07.07.1993. Dogadova LP, Tihomirova NM, Maksimov NP, et al. Sredstvo, obladayuschee svoystvom rassasyvaniya gemoftalmov. (In Russ.)]
  28. Патент РФ № 2038088/ 27.06.1995. Шульгина Н.А., Догадова Л.П., Тихомирова Н.П., и др. Способ лечения ожогов глаз. [Patent RUS No 2038088/ 27.06.1995. Shulgina NA, Dogadova LP, Tihomirova NP, et al. Sposob lecheniya ozhogov glaz. (In Russ.)]
  29. Патент РФ № 1822549/ 1996. Новиков В.Л., Ануфриев В.Ф., Левицкий Д.О., и др. Полигидроксид-1,4-нафтохиноны, обладающие свойством протектора миокарда при его ишемии и реперфузии. [Patent RUS No 1822549/ 1996. Novikov VL, Anufriev VF, Levitskiy DO, et al. Poligidroksi-1,4-naftohinony, obladayuschee svoystvom protektora miokarda pri ego ishemii i reperfuzii. (In Russ.)]
  30. Патент РФ № 2134107/ 10.08.1999. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П., и др. Препарат «Гистохром» для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз. [Patent RUS No 2134107/10.08.1999. Elyakov GB, Maksimov OB, Mischenko NP, et al. Preparat "Gistohrom" dlya lecheniya vospalitelnykh zabolevaniy setchatki i rogovitsy glaz. (In Russ.)]
  31. Патент РФ № 2137472/ 20.09.1999. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П., и др. Лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. [Patent RUS No 2137472/ 20.09.1999. Elyakov GB, Maksimov OB, Mischenko NP, et al. Lekarstvennyy preparat "Gistohrom" dlya lecheniya ostrogo infarkta miokarda i ishemicheskoy bolezni serdtsa. (In Russ.)]
  32. Патент РФ № 2266737/ 12.04.2004. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Стоник В.А., и др. Препарат для лечения геморрагического инсульта и способ лечения геморрагического инсульта. [Patent RUS No 2266737/ 12.04.2004. Mischenko NP, Fedoreev SA, Stonik VA, et al. Preparat dlya lecheniya gemorragicheskogo insulta i sposob lecheniya gemorragicheskogo insulta. (In Russ.)]
  33. Полунин Г.С., Макаров И.А., Ширшиков Ю.К., и др. Эффективность антиоксидантного препарата гистохром в лечении гемофтальмов при гипертонической болезни и сахарном диабете // Вестник офтальмологии. – 2000. – № 2. – С. 19–20. [Polunin GS, Makarov IA, Shirshikov YuK, et al. Effektivnost' antioksidantnogo preparata gistohrom v lechenii gemoftal'mov pri gipertonicheskoy bolezni i saharnom diabete. *Vestn. oftal'mologii*. 2000;(2):19-20. (In Russ.)]
  34. Полунин Г.С., Макаров И.А., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Новый антиоксидантный препарат Гистохром для лечения гемофтальмов различной этиологии // Рефракц. хирургия и офтальмология. – 2002. – № 2. – С. 53–56. [Polunin GS, Makarov IA, Mishchenko NP, Fedoreev SA. Novyy antioksidantnyy preparat Gistohrom dlya lecheniya gemoftal'mov razlichnoy ehtiologii. *Refrakc hirurgiya i oftal'mologiya*. 2002;(2):53-56. (In Russ.)]
  35. Полунин Г.С., Воробьева О.К., Макашова Н.В., и др. Опыт применения препарата гистохром в офтальмологической практике // Рефракц. хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3. – № 2. – С. 23–28. [Polunin GS, Vorob'eva OK, Makashova NV, et al. Opyt primeneniya preparata gistohrom v oftal'mologicheskoy praktike. *Refrakc hirurgiya i oftal'mologiya*. 2003;3(2):23-28. (In Russ.)]
  36. Приезжаева Е.Ю., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., и др. Влияние эхинохрома А на структуру и метаболизм почек 40-суточных белых крыс, подвергшихся пренатальному воздействию нитрата свинца // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 58–60. [Priezhzaeva EYu, Lebed'ko OA, Ryzhavskij BYa, et al. Vliyanie ehkhinohroma A na strukturu i metabolism pochk 40-su-



- tochnyh belyh krysh, podvergshihsiya prenatal'nomu vozdeystviyu nitrata svinca. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2009;(3):58-60. (In Russ.)]
37. Репнин А.Н., Максимов И.В., Марков В.А., и др. Оценка кардиопротекторного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда // Кардиология. – 1994. – № 3. – С. 4–7. [Repnin AN, Maksimov IV, Markov VA, et al. Ocenka kardioprotekornogo deystviya ehmoksipina pri tromboliticheskoy reperfuzii miokarda. *Kardiologiya*. 1994;(3):4-7. (In Russ.)]
  38. Ромашенко А.Д., Гундорова Р.А., Касавина Б.С., и др. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития травматического гемофтальма // Вестник офтальмологии. – 1981. – № 2. – С. 51–54. [Romashchenko AD, Gundorova RA, Kasavina BS, et al. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov v patogeneza razvitiya travmaticheskogo gemoftal'ma. *Vestnik oftal'mologii*. 1981;(2):51-54. (In Russ.)]
  39. Ситожевский А.В., Луста И.В., Груздева О.В., и др. Влияние 2,3,5,7,8-пентагидроксиэтилнафтохинона на скорость распада трет-бутилгидропероксида в суспензии эритроцитов / Материалы международной научной конференции «Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности». – 2000. – С. 184–185. [Sitozhevskiy AV, Lusta IV, Gruzdeva OV, et al. Vliyaniye 2,3,5,7,8-pentagidroksiehtilnaftohinona na skorost' raspada tret-butilgidroperoksida v suspenzii ehritroci-tov. (Conference proceedings) Poisk, razrabotka i vne-drenie novyh lekarstvennyh sredstv i organizacionnyh form farmacevticheskoy deyatel'nosti. 2000. P. 184-185. (In Russ.)]
  40. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – Т. 9. – № 3. – С. 32–38. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Kardiorenal'nyj kontinium: patogeneticheskie osnovy preventivnoy nefrologii. *Nefrologiya*. 2005;9(3):32-38. (In Russ.)]
  41. Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Кагиров Р.Р., и др. Антиоксидантная защита сетчатки при экспериментальном гемофтальме у кроликов // Офтальмохирургия. – 2003. – № 2. – С. 14–16. [Tahchidi HP, Metaev SA, Kagiroy RR, et al. Antioksidantnaya zashchita setchatki pri ehksperimental'nom gemoftal'me u krolikov. *Oftal'mohirurgiya*. 2003;(2):14-16. (In Russ.)]
  42. Чазова И.Е., Фомин В.В. Управление кардиоренальным синдромом: возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II // Фарматека. – 2011. – № 15. – С. 10–14. [Chazova IE, Fomin VV. Upravlenie kardiorenal'nyim sindromom: vozmozhnosti blokatorov receptorov angiotenzina II. *Farmateka*. 2011;(15):10-14. (In Russ.)]
  43. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: ЭПБИ-СПб, 2003. – 132 с. [Shanin YuN, Shanin VYu, Zinovev EV. Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoy praktike. Saint Petersburg: EPBI-SPb; 2003. 132 p. (In Russ.)]
  44. Швилкин А.В., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В., и др. Влияние эхинохрома на экспериментальное ре-перфузионное повреждение миокарда // Кардиология. – 1991. – № 31(11). – С. 79–81. [Shvilkin AV, Serebryakova LI, Ckitishvili OV, et al. Vliyanie ehkhinohroma na ehksperimental'noye reperfuzionnoye povrezhdeniye miokarda. *Kardiologiya*. 1991;31(11):79-81. (In Russ.)]
  45. Щукин И.А. Клинико-инструментальное исследование и дифференцированная терапия геморрагического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 161 с. [Schukin IA. *Kliniko-instrumentalnoye issledovanie i differentsirovannaya terapiya gemorragicheskogo insul-ta*. [dissertation] Moscow; 2007. 161 p. (In Russ.)]
  46. Alabovskii VV, Vinokurov AA. Amiloride decreases heart susceptibility to calcium paradox after total ischemia. *Fiziol Zh*. 1994;40(2):92-96.
  47. Altavilla D, Deodato B, Campo GM, et al. IIRF1 042, a novel dual vitamin E-like antioxidant, inhibits activation of nuclear factor-kappa B and reduces the inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oxford Journals Medicine. Cardiovasc Res*. 2000;47(3):515-528. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00124-3.
  48. Aoganghua A, Nishiumi S, Kobayashi K, et al. Inhibitory effects of vitamin K derivatives on DNA polymerase and inflammatory activity. *Int Mol Med*. 2011;28(6):937-945. doi: 10.3892/ijmm.2011.773.
  49. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):37-42. doi: 10.3109/9780203025673-17.
  50. Bugge E, Munch-Ellingsen J, Ytrehus K. Reduced infarct size in the rabbit heart *in vivo* by ethylisopropyl-amiloride. A role for Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *Basic Res Cardiol*. 1996;91(3):203-209. doi: 10.1007/bf00788906.
  51. Castillo R, Rodrigo R, Perez F, et al. Antioxidant Therapy reduces oxidative and inflammatory tissue damage in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*. 2011;108(4):256-262. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00651.x.
  52. Ching-Hsein C, Miao-Ling L, Ping-Lin O, et al. Novel multiple apoptotic mechanism of shikonin in human glioma cells. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):3097-3106. doi: 10.1245/s10434-012-2324-4.
  53. Chung S, Yao H, Caito S, et al. Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010;501(1):79-90. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.003.
  54. Dantzig A.H. Studies on the mechanism of action of A80915A, a semi-naphthoquinone natural product, as an inhibitor of gastric (H<sup>+</sup>)-K<sup>+</sup>-ATPase. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(10):2019-2026. doi: 10.1016/0006-2952(91)90603-3.
  55. Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(6):735-741. doi: 10.1097/hjr.0b013e328317f38a.
  56. Fantone JC, Ward PA. Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury: oxygen metabolites and their relations to human disease. *Hum Pathol*. 1985;16(10):973-978. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80273-2.

57. Floreani M, Forlin A, Bellin S, et al. Structure-activity relationship for the inhibition of cardiac sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase activity by naphthoquinones. *Biochem Mol Biol Int*. 1995;37(4):757-763. PMID: 8589649.
58. Gan XT, Chakrabarti S, Karmazyn M. Modulation of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange isoform 1 mRNA expression in isolated rat hearts. *Am J Physiol*. 1999;277(3):993-998. PMID: 10484421.
59. Guarbain D, Kuksha V, Laubenthal J, et al. Mechanism of inhibition of the ATPase domain of human topoisomerase IIa by 1,4-benzoquinone, 1,2-naphthoquinone, 1,4-naphthoquinone, and 9,10-phenanthroquinone. *Toxicol Sci*. 2012;126(2):372-390. doi: 10.1093/toxsci/kfr345.
60. Guo J, Wang S-B, Yuan T-Y, et al. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):384-391. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.003.
61. Hara A, Arakawa J, Xiao CY, et al. Inhibition of  $\text{Na}^+$  channel or  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger attenuates the hydrogen peroxide-induced derangements in isolated perfused rat heart. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(9):1049-1058. doi: 10.1211/0022357991773384.
62. Hoffman JW, Gilbert TB, Poston RS, et al. Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms, and therapies. *J Extra Corpor Technol*. 2004;36(4):391-411. PMID: 15679285.
63. Hoque AN, Karmazyn M. Effect of sodium-hydrogen exchange inhibition on functional and metabolic impairment produced by oxidative stress in the isolated heart. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997;75(4):326-334. doi: 10.1139/cjpp-75-4-326.
64. Hwang J, Yao H, Caito S, et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;(61):95-110. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.015.
65. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):860-878. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00187-x.
66. Karmazyn M. The myocardial sodium-hydrogen exchanger (NHE) and its role in mediating ischemic and reperfusion injury. *Keio J Med*. 1998;47(2):65-72. doi: 10.2302/kjm.47.65.
67. Karmazyn M. Mechanisms of protection of the ischemic and reperfused myocardium by sodium-hydrogen exchange inhibition. *J Thromb Thrombolysis*. 1999a;8(1):33-38. PMID: 10481212.
68. Karmazyn M. The role of the myocardial sodium-hydrogen exchanger in mediating ischemic and reperfusion injury. *Ann NY Acad Sci*. 1999b;874:326-334. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09248.x.
69. Karmazyn M, Sostaric JV, Gan XT. The myocardial  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger: a potential target for the prevention of myocardial ischemic and reperfusion injury and attenuation of postinfarction heart failure. *Drugs*. 2001;61(3):375-389. doi: 10.2165/00003495-200161030-00006.
70. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. *Clinical Biochemistry*. 1993;26(5):359-370. doi: 10.1016/0009-9120(93)90112-j.
71. Kodentsova VM, Sokol'nikov AA, Vrzhesinskaia OA, Spirichem V.B. The effect of supplying rats with vitamin K and administration of pelentane on Na, K- and spectrin-dependent ATPase in erythrocyte ghosts. *Biokhimiia*. 1991;56(4):727-732. PMID: 1655070.
72. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE. The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res*. 1985;57(4):599-609. doi: 10.1161/01.res.57.4.599.
73. Kubková L, Spinar J, Pávková Goldbergová M, et al. Inflammatory response and C-reactive protein value in patient with acute coronary syndrome. *Vnitř Lek*. 2013;59(11):981-988. PMID: 24279442.
74. Lebedev AV, Levitskaya EL, Tichonova EV, et al. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome A compared with its etherified derivative. *Biochemistry (Mosc)*. 2001;66(8):885-893. PMID: 11566058.
75. Lebedev AV, Ivanova MV, Ruuge EK. How do calcium ions induce free radical oxidation of hydroxy-1,4-naphthoquinone?  $\text{Ca}^{2+}$  stabilizes the naphthosemiquinone anion-radical of echinochrome A. *Arch Biochem Biophys*. 2003;413(2):191-198. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00111-5.
76. Lebedev AV, Ivanova MV, Levitsky DO. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems. *Life Sci*. 2005;76(8):863-875. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.007.
77. Lebedev AV, Ivanova MV, Levitsky DO. Iron chelators and free radical scavengers in naturally occurring polyhydroxylated 1,4-naphthoquinones. *Hemoglobin*. 2008;32(1):165-179. doi: 10.1080/03630260701700017.
78. Li X, Liu L, Liu T, et al. Electron transfer capacity dependence of quinine-mediated Fe(III) reduction and current generation by *Klebsiella pneumonia* L17. *Chemosphere*. 2013;92(2):218-224. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.01.098.
79. Linakis TG, Raymond RM. Effect of amiloride on age-dependent cardiac dysfunction after ischemia/reperfusion in the isolated, perfused rat heart. *Shock*. 1999;11(3):218-223. doi: 10.1097/00024382-199903000-00011.
80. Liu H, Gala PM, Anderson SE. Ethylisopropylamiloride diminishes changes in intracellular Na, Ca and pH in ischemic newborn myocardium. *J Mol Cell*. 1997;29(8):2077-86. doi: 10.1006/jmcc.1997.0442.
81. Lucchesi BR. Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(3):420-432. doi: 10.1016/0022-2828(92)90127-l.
82. Luo P, Wong YF, Ge L, et al. Anti-inflammatory and Analgesic Effect of Plumbagin through Inhibition of Nuclear Factor- $\kappa\text{B}$  Activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;335(3):735-742. doi: 10.1124/jpet.110.170852.
83. Mizushima Y, Nishiumi S, Nishida M, et al. Inhibition of repair-related DNA polymerase by vitamin K, their related quinine derivatives and associated inflammatory activity. *Int J Oncol*. 2013;42(3):793-802. doi: 10.3892/ijo.2013.1771.

84. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension — reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):288-295. doi: 10.1016/j.cjca.2012.01.017.
85. Moskaug J, Carlsen H, Myhrstad MC, Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(1):277-283. PMID: 15640491.
86. Myers ML, Farhangkhoei P, Karmazyn M. Hydrogen peroxide induced impairment of post-ischemic ventricular function is prevented by sodium-hydrogen exchanger inhibitor HOE642 (cariporide). *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):290-6. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00183-7.
87. Oldham KT, Guice KS, Ward PA, Johnson KJ. The role of oxygen radicals in immune complex injury. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(6):387-397. doi: 10.1016/0891-5849(88)90090-1.
88. Parks DA, Shah AK, Granger DN. Oxygen radicals: effects on intestinal vascular permeability. *Am J of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1984;247:167-170. PMID: 6087676.
89. Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Preventive Medicine*. 2012;54(1):20-28. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014.
90. Rodrigo R, Vinay J, Castillo R, et al. Use of vitamins C and E as a prophylactic therapy to prevent post-operative atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2010;138(3):221-228. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.043.
91. Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clin Sci*. 2013;124(1):1-15. doi: 10.1042/cs20110663.
92. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1457-1465. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.014.
93. Rubanyi GM. Vascular effects of oxygen-derived free radicals. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(2):107-120. doi: 10.1016/0891-5849(88)90071-8.
94. Rutov VB, Goldman R, Stoyanovsky DA, et al. Antioxidant paradoxes of phenolic compounds: peroxyl radical scavenger and lipid antioxidant, etoposide (VP-16), inhibits sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase via thiol oxidation by its phenoxyl radical. *Arch Biochem Biophys*. 1995;321(1):140-152. doi: 10.1006/abbi.1995.1379.
95. Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (part II). *Therapie*. 1998;53(4):315-339. PMID: 9806002.
96. Shang Y, Chen C, Li Y, et al. Hydroxyl radical generation mechanism during the redox cycling process of 1,4-naphthoquinone. *Environ Sci Technol*. 2012;46(5):2935-2942. doi: 10.1021/es203032v.
97. Son TG, Kawamoto EM, Yu OS, et al. Naphthazarin protects against glutamate-induced neuronal death via activation of the Nrf2/ARE pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;433(4):602-606. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.041.
98. Spanier G, Xu H, Xia N, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(4):111-116. PMID: 20083859.
99. Subramaniya BR, Srinivasan G, Sadullah SSM, et al. Apoptosis inducing effect of plumbagin on colonic cancer cells depend on expression of COX-2. *PLoS ONE*. 2011;6(4):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0018695.
100. Ward PA, Warren JS, Johnson KJ. Oxygen radicals, inflammation, and tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1988;5(5-6):403-408. doi: 10.1016/0891-5849(88)90114-1.
101. Wright JS, Johnson ER, DiLabio GA. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J Am Chem*. 2001;123(6):1173-1183. doi: 10.1021/ja002455u.
102. Yao H, Rahman I. Perspectives on translational and therapeutic aspects of SIRT1 in inflammaging and senescence. *Biochemical Pharmacology*. 2012;84(10):1332-1339. doi: 10.1016/j.bcp.2012.06.031.
103. Yoshizumi M, Kitagawa T, Masuda Y, et al. Effect of amiloride on ischemia and reperfusion injury in isolated, perfused rat hearts. *Scan Cardiovasc J*. 1998;32(3):167-172. doi: 10.1080/14017439850140148.

## ◆ Информация об авторах

Ольга Сергеевна Талалаева — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. E-mail: talalaeva\_olga@mail.ru.

Яков Федорович Зверев — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. E-mail: zver@asmu.ru.

Валерий Михайлович Брюханов — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. E-mail: bvm@agmu.ru.

## ◆ Information about the authors

Olga S. Talalaeva — PhD, assistant of pharmacology's faculty. Federal State Budgetary Altay State Medical University. Barnaul, Russia. E-mail: talalaeva\_olga@mail.ru.

Yakov F. Zverev — Dr Med Sci, professor of pharmacology. Federal State Budgetary Altay State Medical University. Barnaul, Russia. E-mail: zver@asmu.ru.

Valeriy M. Bryukhanov — Dr Med Sci, professor of pharmacology. Federal State Budgetary Altay State Medical University. Barnaul, Russia. E-mail: bvm@agmu.ru.