

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

УДК 616.12-008.331.1

© И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. Г. Доркина, Г. Л. Снигур

Волгоградский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

оксидативный стресс; эндотелиальная дисфункция; оксид азота; антиоксиданты.

Резюме

В обзоре представлены данные о широком участии свободно-радикальных процессов в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при эндотелиальной дисфункции, что диктует необходимость профилактики и коррекции такого рода нарушений. В этих условиях патогенетически обоснованным является применение в клинической практике антиоксидантов из различных фармакологических групп, поскольку влияя на оксидативный стресс, они потенциально способны улучшать функцию эндотелия, выступая в качестве эндотелиопротекторов.

ВВЕДЕНИЕ

Окисление — важный для жизнедеятельности процесс, пероксид водорода (H_2O_2), а также свободные радикалы, такие, как супероксид ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал (OH^{\cdot}) и оксид азота (NO), постоянно образуются в организме. Процессы свободно-радикального окисления (СРО) необходимо рассматривать с нескольких позиций. Во-первых, как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе биологически-активных эндогенных соединений, иммунных реакциях, при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот в результате регуляции физических свойств биологических мембран [18].

С другой стороны, когда происходит избыточное образование высокореактивных, токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих, а также при нарушении антиоксидантной защиты, СРО становится универсальным патофизиологическим феноменом. В результате происходит атака активными формами кислорода белков, нуклеиновых кислот и липидов, что ведет к нарушению функции различных тканей и органов, развитию патологических процессов, в том числе и к эндотелиальной дисфункции.

Действительно, большое значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) и последующих сосудистых осложнений имеют процессы СРО. Активация СРО ускоряет распад оксида азота, подавляет экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, активирует процессы гиперкоагуляции, апоптоз эн-

дотелиальных клеток. В клинических и экспериментальных исследованиях отмечено, что существует прямая корреляционная связь между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [44, 45].

Широкое участие свободно-радикальных процессов в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при ЭД, диктует необходимость профилактики и коррекции такого рода нарушений. В этих условиях патогенетически обоснованным является применение лекарственных препаратов, способных предотвращать избыточный синтез активных форм кислорода (АФК), снижать чрезмерную интенсивность реакций перекисного окисления, повышать содержание или активность эндогенных антиоксидантных систем, восстанавливать энергетический потенциал и нормализовать метаболические процессы в клетках [3, 27, 47].

Все антиоксиданты (АО) могут быть разделены на АО прямого (направленного) и косвенного (опосредованного) действия, природного происхождения и синтетического [1, 17].

Большую часть широко используемых лекарственных препаратов — антиоксидантов составляют АО прямого действия [4, 17, 18]. АО прямого действия обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. АО косвенного действия способны снижать интенсивность СРО только в биологических объектах (от клеток до целого организма), но, как правило, мало эффективны *in vitro* [30, 84].

В настоящее время синтетические и естественные препараты со свойствами антиоксидантов широко применяются в клинической практике. Однако известно, что антиокислительная активность некоторых веществ — лишь часть их действия, таковы, например, никотинамид, а-липоевая кислота, флавоноидные соединения, некоторые современные синтетические препараты (производные 3-оксипиридина и др.). Многие антиоксиданты обладают дополнительными фармакологическими эффектами, в частности, влиянием на иммунную и сердечно-сосудистую системы, обладают стрессо-протективными, противовоспалительными, сосудорасширяющими, противоопухолевыми, бактерицидными и другими свойствами.

Но данные по влиянию на функцию эндотелия препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, достаточно противоречивы.

Рассмотрим потенциальные эндотелиопротективные эффекты наиболее часто применяемых естественных (эндогенных) АО — аскорбиновой кислоты (витамин С), α -токоферола (витамин Е), ретинола (витамин А), β -каротина (провитамин А), убихинона (убинон). Данные АО относятся к общей группе антирадикальных средств («скэвинджеры» — от англ. «scavengers» — мусорщики).

Согласно ряду исследователей, прием аскорбиновой кислоты способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии. Так, с целью снижения деградации NO применение витамина С в качестве антиоксиданта улучшает функцию эндотелия и потенцирует активность NO у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, артериальной гипертонией, ИБС [29, 49, 78]. Дополнительное эндотелиопротективное действие аскорбиновой кислоты может реализовываться за счет высокой антиоксидантной активности. Аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора ионов водорода благодаря наличию в структуре двух фенольных групп, ее антиоксидантные свойства характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы. Аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты плазмы крови в защите липидов от перекисного окисления [28]. Аскорбиновая кислота в результате уменьшения оксидативного стресса за счёт торможения процессов перекисного окисления липопротеидов низкой плотности и повышения экспрессии eNOS улучшает, таким образом, показатели функции эндотелия [94].

Большинство авторов считают, что антиоксиданты обладают дозозависимым эффектом и начинают положительно влиять на функцию эндотелия только в очень высокой концентрации, которой практически возможно достичь только при парентеральном пути введения препарата [59]. Поэтому, интересно, что в исследованиях последних лет была продемонстрирована способность витамина С, вводимого парентерально, предотвращать остро возникающую дисфункцию эндотелия при физической нагрузке у больных перемежающейся хромотой [96]. Показано улучшение эндотелий-зависимой дилатации периферических сосудов у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов при внутриаартериальном введении аскорбиновой кислоты. Такой же эффект обнаружен при пероральном приеме витамина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [2]. Также одной из важных составляющих эндотелиопротективной активности аскорбиновой кислоты является нормализация проницаемости капилляров путем участия в синтезе коллагена и проколлагена, возможность проявлять противовоспалительные свойства, нормализовать содержание иммуноглобулина Е. Кроме того, при воздействии аскорбиновой кислоты происходит восстановление функционирующей

эндотелиальной системы интерферона [2]. Так же, по некоторым данным, препарат уменьшает вредное воздействие гипергликемии на организм при диабете второго типа, регулирует углеводный обмен, снижает уровень холестерина в крови. Таким образом, аскорбиновая кислота, признаваемая на сегодняшний день эффективным водорастворимым АО, обладает поливалентным механизмом действия и влияет на различные звенья патогенеза ЭД, в том числе за счет высоких антиоксидантных свойств.

Прием другого антиоксиданта, токоферола, согласно ряду авторов, также способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии [49]. Антиоксидантное действие токоферола реализуется за счет активной гидроксильной группы бензольного ядра, благодаря чему токоферол способствует сохранению активности мембрансвязанных ферментов, структурно-функциональной стабильности нейрональных мембран путем нейтрализации липофильных радикалов, образующихся при перекисном окислении липидных компонентов мембран [16], одновременно повышая уровень природных липидных антиоксидантов. Взаимодействуя с гидроксильным радикалом и оказывая «погашающее» действие на синглетный кислород, токоферол выполняет несколько функций, дающих в совокупности антиоксидантный эффект [38, 76].

Выполнен ряд экспериментальных работ, посвящённых изучению влияния токоферола на функциональное состояние эндотелия [71]. Было показано, что функция эндотелия у кроликов, находящихся на диете с повышенным содержанием холестерина, значительно хуже, чем в контрольной группе животных, находящихся на обычной диете, а добавление в пищу высоких количеств витамина Е (наряду с холестерином) приводит к улучшению и практически полной нормализации эндотелиальной функции [43]. T.G. Elliott et al. (1995) обнаружили, что приём в течение 3 месяцев витамина Е восстанавливает функцию эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда. Имеются данные, что к улучшению эндотелий-зависимой реактивности у больных сахарным диабетом типа 2 приводит двухмесячный курс лечения витамином Е [2, 58].

В патогенезе ЭД важная роль отводится развитию воспаления и пролиферации сосудистой стенки. Было показано, что альфа-токоферол блокирует многие ключевые механизмы развития воспаления: продукцию IL-1 активизированными моноцитами, адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, продукцию моноцитами хемотаксических белков и IL-8 артериальными эндотелиальными клетками, LDL-индуцированную пролиферацию клеток гладких мышц, агрегацию тромбоцитов, активацию NADPH оксидазы путем предотвращения мембранной транслокации и фосфорилирования, продукцию коллагена альфа-1 фибробластами человека и в пе-

чени C57BL/6 мышей и возрастное увеличение экспрессии коллагеназы фибробластами кожи человека [60, 90].

Согласно некоторым данным, токоферол способен улучшать утилизацию глюкозы, тем самым ослабляя повреждающее действие конечных продуктов гликозилирования, оказывающих деструктивное действие на мембраны различных клеток, в том числе на эндотелиоциты [98].

Токоферол также способен влиять на некоторые показатели гемореологии крови, улучшая, тем самым, функцию эндотелия. Оказывает антиагрегантный эффект, связанный с ингибированием образования тромбосана A2 и торможением перекисного окисления липидов [67].

Улучшение гемодинамики и функции эндотелия под действием витамина E может быть связано с его способностью снижать активность протеинкиназы C и ее β -изоформы. Протеинкиназа C стимулирует ряд митоген-активируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов базальной мембраны, молекул адгезии и цитокинов, гиперпродукции внеклеточного матрикса, нарушениям проницаемости сосудистой стенки [2]. Все эти данные свидетельствуют об эндотелиопротективном действии токоферола, связанным не только с воздействием на вазодилатирующую функцию эндотелия, но также и на другие ключевые звенья патогенеза развития ЭД.

Об эндотелиопротективном действии ретинола (витамин A) и β -каротина (провитамин A) имеется мало достоверных исследований. Известно, что они являются составной частью естественной антиоксидантной системы клетки и обладают определенным антиоксидантным действием, однако оно подтверждено преимущественно в экспериментальных исследованиях на животных. Согласно мембранной теории действия витамина A, ретинол способен проникать в гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий. β -Каротин выполняет антиоксидантные функции за счет наличия изопrenoидных участков в своей формуле. Применение ретинола повышает барьерную функцию слизистых оболочек, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и других факторов неспецифического иммунитета. При повреждении тканей ускоряет процессы заживления, стимулирует синтез коллагена, улучшает качество вновь образующейся ткани и снижает опасность инфекций. Бета-каротин — провитамин A, как и витамины C и E, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности и может рассматриваться как одно из средств профилактики атеросклероза. Ретинол тормозит синтез холестерина, ингибирует CPO, резко подавляет ферментативное и неферментативное ПОЛ

в микросомах и других органеллах [32]. Возможно, что совокупность всех перечисленных фармакологических эффектов ретинола может лежать в основе его эндотелиопротективного действия.

Существуют данные о том, что ретинол в составе антиоксидантных комплексов (кислота аскорбиновая, альфа-токоферола ацетат, ретинола ацетат) оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. В клиническом исследовании комплексного лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей комплекс вызывал снижение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, снижение количества свободных радикалов, обладал мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления), а также оказывал ингибирующее влияние на выраженность нитрозилирующего стресса, что, по-видимому, приводит к восстановлению функционального состояния эндотелия [32].

Таким образом, *in vitro* и в экспериментах на животных обнаружено, что различные по химической структуре эндогенные антиоксиданты уменьшают дисфункцию эндотелия, ингибируют гиперпродукцию растворимых молекул адгезии (ICAM) и улучшают образование и/или действие эндотелиального фактора релаксации (оксида азота — NO). Это способствует нормализации взаимодействий между эндотелием и клетками крови и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [60].

Однако, по данным D. M. Gilligan et al. (1994), применение в течение месяца относительно высоких доз витаминов C, E и каротина привело к выраженному снижению уровня окисленных липопротеидов низкой плотности, но показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) не улучшились [63]. В других исследованиях пероральное потребление очень высоких доз витамина C (около 2 г в сутки) приводило к восстановлению показателей ЭЗВД у больных ИБС [78]. В то же время W. L. Duvall (2005) в своей работе приводит данные об очень низкой терапевтической эффективности витаминов A, C и E, применяемых в лечении ИБС [57].

Неутешительными также являются ангиографические и клинические результаты исследований HPS (Heart Protection Study) и HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) о применении аналогичных антиоксидантных комплексов. Таким образом, важно учитывать, что антиоксиданты можно и нужно рассматривать как перспективные эндотелиопротекторы для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, но нерешенными остаются вопросы об адекватных дозах различных антиоксидантов, длительности их применения, критериях эффективности.

Таким образом, исследование активности данных препаратов в отношении эндотелия ещё только начинается и представляет несомненный научный и практический интерес [7, 31].

Следующей группой АО являются синтетические препараты: ионол (дibuнол), пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен), цитопротекторы (производные 3-оксипиридина (мексидол, мексикор, эмоксипин, проксипин), милдронат, триметазидин)).

В настоящее время большой практический интерес для изучения влияния на функцию эндотелия представляют цитопротекторы с антиоксидантным механизмом действия.

Учитывая, что в основе действия цитопротекторов лежит способность оптимизировать внутриклеточный митохондриальный энергетический обмен и уменьшать потребность клетки в кислороде путем переключения энергообмена с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы (более выгодный с точки зрения экономии кислорода вариант метаболизма) за счет стимуляции сукцинатдегидрогеназного пути метаболизма глюкозы и элементов цитохромной цепи (производные 3-оксипиридина), блокады поступления жирных кислот в митохондрии (милдронат), подавления окисления жирных кислот в самих митохондриях (триметазидин). При этом большинство цитопротекторов обладают антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие окислительного стресса на эндотелий сосудистой стенки [10].

Производные 3-оксипиридина (мексидол, мексикор, эмоксипин, проксипин) относятся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа [15], обладают широким спектром фармакологической активности, который обусловлен антиоксидантными, антирадикальными свойствами, характерными для ароматических фенолов, структурным сходством с соединениями витамина В6, а также наличием сукцината, проявляющего свойства антигипоксанта.

Перспективным направлением является изучение влияния производных 3-оксипиридина на функцию эндотелия посредством нормализации не только показателей NO-продуцирующей системы, но также за счет положительного влияния на гемореологию крови, провоспалительные факторы. В настоящее время данная группа препаратов изучается при различных патологических состояниях, связанных с развитием ЭД и СРО. Так, известно, что у этих соединений обнаружена способность восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия, улучшать эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию в клинике, например, у больных гипертонической болезнью при деремоделировании сердечно-сосудистой системы. Согласно исследованиям, на фоне гипотензивной и кардиопротективной терапии мексикор в сочетании с иАПФ оказывает выраженное позитивное влияние на функцию эндотелия сосудистой стенки [4, 39]. Эти эффекты производных 3-оксипиридинов и объясняют их эн-

дотелиопротективные свойства. Кроме того, хорошо известно, что ЭД всегда сопутствует метаболическим нарушениям организма [34], атеросклерозу, сосудистым осложнениям сахарного диабета. В результате оксидативного стресса окисленные липиды становятся атерогенными, хроническая гипергликемия приводит к повреждающему действию продуктов гликирования на эндотелий, наблюдается воспаление эндотелия. Рассматриваемая группа препаратов оказывает не только липидкорректирующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови, но и снижает уровень гликемии и гликолизированного гемоглобина. Эти свойства производных 3-оксипиридина способствуют снижению риска микро- и макроангиопатий при сахарном диабете. По некоторым данным, производные 3-оксипиридина оказывают противовоспалительное и антипролиферативное действие посредством ингибирования свободно-радикальных стадий синтеза простагландинов, лейкотриенов (ЛТ В4) [15], снижения в плазме крови провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что свидетельствует о позитивном влиянии на иммунологическую реактивность [11].

Кроме того, известны положительные эффекты производных 3-оксипиридина на показатели гемореологии крови, препараты обладают способностью уменьшать агрегацию тромбоцитов, стабилизировать мембранные структуры клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов, задерживать образование тромбина и фибрина [12, 20]. Гемореологические свойства производных 3-ОП обусловлены еще и тем, что они ингибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, тем самым увеличивая степень дезагрегации тромбоцитов и в целом улучшая реологические свойства крови. Доказана их способность ускорять процесс восстановления количества форменных элементов после острой кровопотери [20].

Препараты оказывают мощное антиоксидантное и мембранопротекторное действие, уменьшают вязкость мембраны, увеличивают ее текучесть, ингибируют процессы ПОЛ, реагируют с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышают активность антиоксидантных ферментов, соотношение липид/белок, снижают степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, активируют энергосинтезирующие функции митохондрий в результате увеличения доставки и потребления клетками сукцината [12].

Заслуживают рассмотрения фармакологические эффекты препарата Милдронат. Выявлено, что милдронат, сам не обладающий свойствами антиоксиданта, повышает в организме концентрацию ГББ (гамма-бутиробетаин, обладающего сродством к ацетилхолиновым рецепторам), так как под влиянием милдроната он медленнее окисляется до кар-

нитина. В свою очередь, ГББ способен индуцировать образование NO, что обуславливает такие эффекты милдроната, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия, и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса [21]. Таким образом, милдронат повышает концентрацию ГББ, защищает клетки от влияния свободных радикалов и усиливает биосинтез NO [8, 9, 25]. Однако нельзя исключить и иной механизм повышения биодоступности NO на фоне применения милдроната, а именно — уменьшения интенсивности свободно-радикального окисления [33, 34].

Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, что повысило эффективность проводимого лечения [8].

Многие авторы, учитывая способность милдроната уменьшать дисфункцию эндотелия, считают, что это открывает перспективы более широкого применения этого препарата в клинической практике [6, 33].

Действительно, установлено, что включение цитопротекторов (триметазидин, милдронат) в состав комплексной сердечно-сосудистой терапии увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа [39]. В этих же исследованиях выявлена большая способность милдроната улучшать морфо-функциональные параметры сосудистого эндотелия, чем у триметазидина.

Триметазидин (предуктал) стоит особняком в ряду антиоксидантов. Триметазидин практически не проявляет свойства антиоксиданта, хотя в ряде работ и было указано на опосредованные антиоксидантные свойства триметазидина, обусловленные усилением обмена фосфолипидов клеточной мембраны и повышением ее антирадикальной устойчивости. Применение предуктала основано на его способности уменьшать повреждение клеток, вызванное свободными радикалами. В настоящее время известно, что триметазидин существенно снижает продукцию малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, максимально препятствует дефициту внутриклеточного глутатиона (естественный внутриклеточный «захватчик» свободных радикалов) и увеличивает соотношение восстановленный/окисленный глутатион. Эти данные свидетельствуют о том, что на фоне триметазидина повышение окислительной активности клеток происходит в меньшей степени. Действие триметазидина также распространяется на агрегацию тромбоцитов. Этот эффект

обусловлен ингибированием каскада арахидоновой кислоты и снижением тем самым продукции тромбоксана A₂. Получены также данные, согласно которым триметазидин оказывает антипролиферативное действие, препятствуя активации нейтрофилов. Таким образом, триметазидин косвенно может способствовать нормализации функции эндотелия. Однако в некоторых клинических исследованиях было показано, что триметазидин только в комплексной терапии с иАПФ при лечении гипертонической болезни приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа эндотелиальной стенки [21].

Из синтетических антиоксидантных веществ хорошо изучен дибунол (ионол) — жирорастворимый препарат, относящийся к классу экранированных фенолов [13]. Известно, что ПОЛ приводит к изменению состава, микровязкости мембран, нарушению их проницаемости и к дисбалансу электролитов в клетке. От состояния процессов ПОЛ зависит физиологическое течение агрегации тромбоцитов, поскольку каскад реакций, финалом которого является образование агрегатов, представляет собой процесс липопероксидации арахидоновой кислоты [27]. Усиление интенсивности ПОЛ приводит к активации тромбоцитов, их агрегации и тромбообразованию. Все эти патологические процессы, в свою очередь, повреждают эндотелиальную стенку. Так, при исследовании влияния антиоксиданта ионола на функциональную активность тромбоцитов Спасовым А. А. и соавт. (1999) отмечалось эффективное снижение их агрегации в плазме, как экспериментальных животных (кроликов), так и человека; одновременно наблюдалось уменьшение плотности образовавшегося сгустка. Ионол изменял параметры тромбоэластограммы в сторону гипокоагуляции, что свидетельствует об уменьшении коагуляционного потенциала крови. Эффект ионола в значительной степени связан с его способностью поддерживать уровень антиокислительной активности липидов и ингибировать накопление продуктов ПОЛ [24].

Широко изучается антиоксидантное и антигипоксическое действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге ГАМК. В настоящее время получены данные о том, что увеличение уровня ГАМК способствует повышению центральных симпатингибирующих эффектов, также ГАМК обладает возможностью напрямую взаимодействовать с NO-системой и в совокупности способствовать улучшению функции эндотелия [29]. Универсальность лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений основывается на модифицирующем влиянии на процессы тканевого метаболизма — клеточное дыхание, систему ПОЛ/АОС, синтез белков [29]. Также получены дан-

ные о том, что производное янтарной кислоты (фен-сукцинал) при диабетической ретинопатии у крыс с относительной инсулиновой недостаточностью активирует белоксинтезирующую и транспортную функции эндотелиальных клеток и перицитов микроциркуляторного русла сетчатки, стимулируя развитие компенсаторно-восстановительных и адаптационных процессов [22, 89].

В последние годы активно изучается природный АО — тиоктовая (липоевая) кислота. Тиоктовая кислота необходима для регенерации и восстановления витамина Е, цикла витамина С и генерации Q-энзима (убихинона), являющихся самыми важными звеньями антиоксидантной защиты организма [40], о которых было уже сказано выше. Интересен тот факт, что в развитии дисфункции эндотелия при сахарном диабете важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF-κB) и других факторов транскрипции, чувствительных к оксидативному стрессу. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию ряда цитокинов, эндотелина-1. Так, A. Bierhaus и соавт. показали, что липоевая кислота блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, в клетках эндотелия в условиях окислительного стресса, проявляя эндотелиопротективный эффект [2]. Тиоктовая кислота в настоящее время применяется в виде ее триметамоловой соли (препарат тиоктацид). В ряде работ показана эффективность тиоктацида при лечении диабетической и алкогольной полинейропатии, острых ишемических и травматических повреждений мозга [38].

Следующую немногочисленную группу составляют антиоксидантные ферменты и их активаторы (супероксиддисмутаза, эрисод, оротеин, натрия селенит). Достоверных данных по влиянию на функцию эндотелия у данных препаратов не обнаружено. Однако эти вещества способны оказывать выраженное антиоксидантное действие, значительно снижать уровень супероксидных радикалов, продуцируемых фагоцитирующими клетками. Имеются некоторые данные о влиянии препаратов на воспаление (уменьшение деполимеризации гиалуроновой кислоты и коллагена, снижение дегградации протеингликанов и предотвращение повышения уровня простагландинов). Последний эффект также может быть связан с уменьшением активации фосфолипиды А2 [2].

Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником естественных антиоксидантов является система физиологически активных фенольных соединений. Число известных фенольных соединений превышает 20000. Антиоксидантные свойства фенолов связаны с наличием в их структуре слабых фенольных гидроксильных групп, которые легко отдают свой атом водорода при взаимодействии с свободными радикалами. В этом случае фенолы выступают в роли ловушек свобод-

ных радикалов, превращаясь сами в малоактивные феноксильные радикалы. К АО относятся также минеральные вещества (соединения селена, магния, меди), некоторые аминокислоты, растительные полифенолы (флавоноиды).

Флавоноиды — наиболее многочисленная группа как водорастворимых, так и липофильных природных фенольных соединений [66, 95].

В основе этих веществ лежит молекула флавана, имеющая два бензольных (А и В) и одно кислородосодержащее гетероциклическое пирановое кольцо (С-кольцо). К ним относятся катехины (флаван-3-олы), лейкоантоцианидины (флаван-3,4 диолы), халконы (изоликвиригенин, бутеин), дигидрохалконы (флоретин, оксифлоретин), антоцианидины (цианидин, дельфинидин, пеларгонидин), флавоны (апигенин, лютеолин, диосметин и его 7-О-гликозид диосмин), флавонолы (кемпферол, кверцетин, мирицетин), флаваноны (нарингенин, эриодиктиол, гесперетин и его 7-О-гликозид гесперидин), флаванолы или дигидрофлавонолы (аромадендрин, таксифолин или дигидрокверцетин), ауроны (сульфуретин, аурузидин) и изофлавоны (генистеин, даидзеин, формонетин) [19].

Помимо капилляроукрепляющего действия флавоноидов, установлено наличие у них противовоспалительной, противоинфекционной, антиаллергической, антигистаминной, антимуtagenной, спазмолитической, анаболической, ранозаживляющей, антитромбической, вентонизирующей, противоязвенной, гипохолестеринемической, антикарциногенной, антиатеросклеротической, кардиостимулирующей, противоопухолевой, противовирусной, гепатозащитной и радиозащитной активностей [57, 87].

Флавоноидные соединения в настоящее время рассматриваются как перспективные эндотелиопротекторы при различных состояниях, связанных с прогрессированием ЭД и оксидативного стресса. Так, имеется большое число данных о том, что флавоноиды способны улучшать прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией и снижают риск острых осложнений [46, 62, 66, 73, 101, 104]. Данные эффекты флавоноидов объясняются их влиянием на маркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, лежащие в основе данных патологических состояний.

Действительно, флавоноидные соединения выступают в качестве мощных антиоксидантов. Особенности их антиоксидантного действия состоят в том, что они могут инактивировать не только гидроперекисный (LO₂•) и алкоксильный (LO•) липидные радикалы, но и супероксидный анионрадикал (O₂•) [91, 101]. Благодаря своим антиоксидантным свойствам флавоноиды могут ингибировать процессы ПОЛ, снижая уровни окисленных атерогенных липидов, тем самым, положительно влияя на регрессию атеросклеротического повреждения сосудов. Важ-

ным является то, что флавоноиды способны тормозить процессы липопероксидации мембранных фосфолипидов и, таким образом, контролировать целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур — биомембран. Стабилизация мембран, по мнению многих авторов, имеет большое значение в механизме эндотелиопротективного действия флавоноидов [82, 86, 97]. Тесно взаимосвязаны с эндотелиальными нарушениями воспалительные явления в сосудистой стенке. Флавоноиды оказывают противовоспалительный эффект за счет нормализации уровней провоспалительных факторов — торможения экспрессии TNF- α , простагландина E₂, через ингибирование циклооксигеназы — 2 (ЦО-2), секреции цитокинов, снижают активность липоксигеназы [61, 80, 100].

В настоящее время установлены прямые эффекты флавоноидов на функцию эндотелия. Установлено, что флавоноиды: 1) могут выступать в качестве «ловушек» NO радикалов; 2) стимулировать синтез NO через экспрессию eNOS; 3) тормозить образование NO через подавление iNOS, гиперпродукция которого данным ферментом связана с окислительным стрессом через взаимодействие NO с O₂⁻ с образованием ONOO⁻, реактивного метаболита, опосредующего повреждение тканей, в том числе эндотелиоцитов, увеличивая их десквамацию; 4) стимулировать ЭЗВД [70, 77, 87].

Хорошо известны положительные эффекты флавоноидов на систему кровообращения. Флавоноиды не только ингибируют активацию и агрегацию тромбоцитов и снижают соотношение лейкотриенов-простаглицлина в плазме и эндотелиальных клетках аорты [92, 93], они также снижают интенсивность тромбообразования [48, 75]. Немаловажным является тот факт, что некоторые флавоноиды способны влиять на систему регуляции артериального давления. По некоторым данным, кверцетин обладает сосудорасширяющими свойствами на изолированной артерии и понижает кровяное давление у спонтанно гипертонических крыс. Кроме того, назначение кверцетина крысам препятствует развитию артериальной гипертензии и гипертрофии сердца. Авторы предполагают, что благотворное влияние кверцетина на артериальное давление и вазодилатацию можно отнести, по крайней мере, к способности этого флавоноида к снижению показателей окислительного стресса [54, 55, 56, 68].

Было показано снижение кровяного давления под влиянием флавоноидов, связанное с эндотелий-зависимой вазодилатацией и продукцией NO [68].

Полученные данные свидетельствуют также о выраженном антипролиферативном действии флавоноидов, реализуемом в результате подавления пролиферации, клеточного цикла деления, индукции апоптоза и защиты эндотелиальных клеток от апоптоза [42, 53, 69, 72, 83, 97, 102].

Применение ряда флавоноидных соединений при сахарном диабете возможно с целью предупреждения развития и прогрессирования сосудистых осложнений данного заболевания. Известно, что в патогенезе развития сосудистых осложнений сахарного диабета важная роль придается эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Флавоноиды, помимо высокого антиоксидантного действия, обладают способностью влиять на различные звенья развития ЭД: на систему синтеза NO, гемостаз, липидный и углеводный обмен, воспаление, пролиферацию [103].

На кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ были получены экспериментальные данные о высоких эндотелиопротективных свойствах ряда флавоноидов (кверцетин, флавицин, гесперидин и диосмин) в условиях эндотелиальной дисфункции, вызванной экспериментальным сахарным диабетом.

При анализе влияния ряда флавоноидов на вазодилатирующую и антитромботическую функции было установлено, что у крыс с экспериментальным стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом (ЭСД) значительно уменьшается эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на введение ацетилхолина и меньшее падение в ответ на введение блокатора e-NOS, чем у животных интактной группы. Флавоноиды: кверцетин, гесперидин, диосмин, в большей мере, флавицин, увеличивают эндотелий-зависимую вазодилатацию [35].

Другим показателем, свидетельствующим о наличии ЭД, являлся L-аргининовый парадокс [5, 50, 51, 85]. Установлено, что при самых разных сердечно-сосудистых заболеваниях отмечается повышенный уровень асимметричного N, N-диметил-L-аргинина (ADMA), который может быть патогенетическим фактором развития эндотелиальной дисфункции и одновременно ее маркером. Известно, что гуанидин-метилованные аналоги L-аргинина N-монометил-L-аргинин и ADMA, способны конкурентно ингибировать все изоформы NOS, нарушая образование NO и баланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими эндотелиальными факторами [52, 74, 79, 99]. В дополнение к этому в экспериментах на ооцитах лягушек показано, что ADMA конкурирует с L-аргинином за связывание его с транспортером, обеспечивающим входение через мембрану внутрь клетки [65, 81]. В этих условиях для насыщения NOS L-аргинином в присутствии ее эндогенных ингибиторов, несмотря на то, что концентрация L-аргинина в плазме крови может быть в десятки раз выше константы Михаэлиса-Ментена в реакции, катализируемой очищенной NOS [88], требуется гораздо более высокие концентрации субстрата. При дополнительном введении L-аргинина, мы наблюдаем его вазодилатирующее действие у животных с ЭСД, тогда как у интактных животных, а также у животных, получавших флавицин, квер-

■ Таблица 1. Результаты исследований, полученные по оценке полуколичественной шкалы иммуногистохимической реакции

	Эндотелин Clone RJT	Эндотелиальная-NOS Clone RN5
	Полуколичественная шкала оценки иммуногистохимической реакции	
Контроль интактные	+	+++
СД	+++	+
СД+Флавицин	++	++

Примечание: полуколичественная шкала оценки иммуногистохимической реакции: 0 — негативное окрашивание; + — слабое окрашивание; ++ — умеренное окрашивание; +++ — выраженное окрашивание. СД — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом; СД+ Флавицин — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом на фоне введения флавицина

цетин, диосмин, гесперидин, введение L-аргинина вызывает менее выраженную вазодилатацию. Таким образом, у животных с ЭСД, получавших флавицин, кверцетин, диосмин, гесперидин эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно выше, чем у животных с ЭСД, получавших физиологический раствор. Введение флавицина, кверцетина, диосмина, гесперидина животным с ЭСД достоверно снижало жесткость и сопротивление сосудов (индексы Госслинга и Пурселло) по сравнению с животными с ЭСД без фармакологической коррекции.

Введение животным с ЭСД флавицина, кверцетина, диосмина, гесперидина приводит к улучшению функционирования NO-синтазной системы, что проявляется в более выраженной реакции сосудов в ответ на введение ацетилхолина, в том числе при многократном его введении, по сравнению с контрольной группой крыс с ЭСД [36].

Возможно, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации у животных с ЭСД, получавших флавоноиды, связано с усилением экспрессии eNOS и/или торможением образования или ингибированием вазоконстрикторных эффектов эндотелина-1 (процанидины) [41]. Подтверждением данному предположению могут служить полученные нами результаты иммуногистохимического исследования образцов ткани головного мозга крыс, с ЭСД, получавших флавицин. Иммуногистохимический анализ проводили с использованием моноклональных антител к эндотелину (Endothelin-1 Receptor (ETA), Clone RJT 24, NCL-L-ETA P (HIER)) и моноклональных антител к эндотелиальной NOS (Nitric Oxid Synthase, Clone RN5, NCL-NOS-3 F P (HIER)) и непрямого иммунопероксидазного метода с высокотемпературной и ферментной демаскировкой антигенов, определяли экспрессию и оптическую плотность

эндотелина-1 и eNOS образцов ткани головного мозга крыс. В ходе исследования было отмечено, что в группе животных с ЭСД отмечалось значительное повышение образования эндотелина-1 и снижение экспрессии eNOS. Флавицин у животных с ЭСД выражено уменьшал выработку эндотелина-1 и повышал экспрессию eNOS (табл. 1, 2) [23].

У животных, получавших флавицин, уровень оптической плотности экспрессирующих Clone RN5 (эндотелиальная-NOS) был достоверно выше, чем у животных с ЭСД (рис. 1, табл. 2).

При изучении морфологического материала мозга животных с ЭСД, получавших флавицин, уровень оптической плотности Clone RJT был достоверно ниже, чем у группы животных с сахарным диабетом.

Таким образом, увеличение экспрессии эндотелиальной NOS и снижение экспрессии эндотелина, как специфических маркеров функции эндотелия, может лежать в основе улучшения вазодилатирующей функции эндотелия и эндотелиопротективном действии флавицина.

Комплексный анализ литературных данных и ряд собственных исследований свидетельствует также о выраженном антипролиферативном действии флавоноидов, реализуемом в результате подавления пролиферации и ангиогенеза, клеточного цикла деления, индукции апоптоза, антиокислительной активности, защиты эндотелиальных клеток от апоптоза [42, 53, 69, 72, 83, 97, 102]. Проведенное нами морфологическое исследование сосудов головного мозга крыс с сахарным диабетом, получавших флавицин, выявило, что у этих групп животных наблюдалось снижение количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови, снижение тромбогенного потенциала (уменьшение признаков тромбоза, стаза) и пролиферативных процессов, нормализация морфо-функциональной

■ Таблица 2. Морфометрическая оценка эндотелина и eNOS по оптической плотности у животных с сахарным диабетом и животных, получавших флавицин [23]

	Эндотелин 1 (Clone RJT)	Эндотелиальная-NOS (Clone RN5)
	Оптическая плотность (единицы яркости)*	
Контроль интактные	45,9±3,5	76,3±3,2
СД	64,2±3,6♦	43,4±2,7♦♦
СД+Флавицин	58,2±1,2♦♣	59,4±1,4♦♣

Примечание: СД — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом; СД+Флавицин — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом на фоне введения флавицина. * — оптическую плотность рассчитывали с помощью программы морфометрического анализа изображений ВидеоТест-Морфо 4.0 (Россия). ♦ — p<0,05; ♦♦ — p<0,01 — достоверно по отношению к группе интактных животных; ♣ — p<0,05 — достоверно по отношению к группе животных с сахарным диабетом (критерий Уайта-Вилкоксона)

структуры сосудистой стенки (уменьшение толщины стенок сосудов, снижение проницаемости, соотношения комплекса интима/медиа, отека, пазморрагий и т.д.), а также структуры эндотелиоцитов (увеличение размера ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение), по изменению которых можно судить о степени повреждения эндотелия и эндотелиотропном действии флавицина [35, 37].

Эти экспериментальные данные свидетельствуют о высокой эндотелиальной протекции флавоноидов, в большей степени флавицина, при экспериментальном сахарном диабете. Интересно отметить, что в наших исследованиях также выявлена значительная положительная корреляционная связь между антиоксидантным действием флавоноидов и степенью улучшения вазодилатирующей функции эндотелия. Флавоноиды, оказывающие наиболее выраженное эндотелиопротективное действие (флавицин и кверцетин) обладают и наиболее сильными антиоксидантными свойствами [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные демонстрируют, что большинство из рассмотренных антиоксидантов в большей или меньшей степени улучшают различные функции эндотелия, обладая поливалентным механизмом действия. Вместе с тем клинические данные не всегда подтверждают эндотелиопротективное действие отдельных антиоксидантов, что требует дальнейшего изучения их эндотелиотропных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова А. Е.* Антигипоксическая и антиоксидантная активности некоторых синтетических и природных препаратов. Универсальность их протекторного действия // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Фитофарм 2004. — СПб., 2004. — С. 34–44.
2. *Бондарь И. А., Климонтов В. В.* Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 47–53.
3. *Бувальцев В. И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 202–209.
4. *Воронина Т. А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — № 1. — С. 2–12.
5. *Воронков А. В., Робертус А. И., Тюренков И. Н.* Изучение «L-аргининового парадокса» для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии // Эксперим. и клин. фармакология. — 2008. — № 3. — С. 54–57.
6. *Воронков Л. Г., Шураат И. А., Луцак Е. А.* Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рац. фармакотер. в кардиологии. — 2008. — № 2. — С. 38–40.
7. *Галенко А. С., Шуленин С. Н.* Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиаль-

ной дисфункции // ФАРМиндекс-Практик. — 2006. — № 10. — С. 2–10.

8. *Гейченко В. П.* Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1. — С. 73–78.
9. *Гейченко В. П., Курята А. В., Мужчиц О. В.* Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 4. — С. 68–71.
10. *Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П.* Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии // Нижегородский мед. журн. — 2006. — № 5. — С. 143–147.
11. *Горетая М. О.* Клинико-экспериментальная эффективность использования мексикора в качестве иммунокорректора // Совр. наукоемкие технологии. — 2006. — № 6. — С. 56–57.
12. *Гусев Е. И., Скворцова В. И.* Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — С. 328.
13. *Дегтярев И. А., Заиков Г. Е.* Ионол. Распределение в организме и биологическое действие // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 10. — С. 1160–1168.
14. *Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А.* Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. — М.: РГМУ, 2000. — С. 48.
15. *Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1995. — С. 272.
16. *Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В.* Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, №10. — С. 343–348.
17. *Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 4. — С. 66–70.
18. *Зенков И. К., Меньщикова Е. Б., Шаргин С. М.* Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. — Новосибирск, 1993. — С. 181.
19. *Зенков Н. К., Кандалинцева Н. В., Ланкин В. З.* Фенольные биоантиоксиданты. — Новосибирск, СО РАМН, 2003. — С. 328.
20. *Казанцев Д. Н., Пролубицков В. А., Соколянский Н. В., Чернов С. А.* Влияние мексикора на агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, гемодинамику и клиническое течение ишемической болезни // Клин. медицина. — 2006. — Т. 84, № 10. — С. 59–62.
21. *Калвиньш И. Я.* Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Terra Medica nova. — 2002. — № 2. — С. 3–5.
22. *Кашинцева Л. Т., Мальцев Э. В., Гладких А. И.* и др. Изменения оболочек глаза при экспериментальном диабете и их фармакологическая коррекция // Офтальмол. журн. — 1997. — № 5. — С. 366–371.
23. *Коржевский Д. Э.* Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов. — СПб., 2005. — С. 48.
24. *Косолапов В. А., Островский О. В., Спасов А. А.* Влияние антиоксидантных средств на процессы хемилуминесценции // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Рос. нац. научно-практ. конф.: Сб. трудов. — Смоленск, 2001. — С. 40–41.
25. *Кочуев Г. И.* Милдронат: аспекты метаболической терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Аптека. — 2010. — № 8. — С. 729.
26. *Ланкин В. З.* Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. — М.: 2001. — С. 135.
27. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Юсис Ю. Г.* и др. Ферментативная регуляция перекисного окисления липидов в биомембранах: роль фосфолипазы А2 и глутатион-

- Странсферазы // ДАН СССР. — 1985. — Т. 281, № 1. — С. 204–207.
28. Лобарева Л. С., Денисов Л. Н., Якушева Е. О. Антиоксидантные витамины в лечении ревматических заболеваний // Клинический ревматологический журнал. — 1994. — № 3. — С. 7–8.
 29. Лебедева О. В., Черкасов Н. С., Чечухин В. М. Клиническое значение использования реамберина в профилактике церебральных и сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 2. — С. 19–29.
 30. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов // ФАР Миндекс-Практик. — 2003. — № 5. — С. 85–111.
 31. Подобед В. М. Современная антиоксидантная терапия // Новости экспертизы и регистрации. — 2007. — № 10. — С. 20.
 32. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — С. 272.
 33. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсорной нейропатией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2009. — № 1(29). — С. 39–42.
 34. Спасов А. А., Чепурнова М. В. Научные подходы к комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 37. — С. 9–13.
 35. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Слиецанс А. А. и др. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — Т. 73, № 10. — С. 14–17.
 36. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Робертус А. И. Использование многократного введения ацетилхолина для оценки эндотелиальной дисфункции и возможной стабильности системы синтеза оксида азота // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 50–52.
 37. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Снигур Г. Л. и др. Морфологические и функциональные критерии оценки эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга крыс при гормональных патологиях различного генеза // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — № 1. — С. 197–200.
 38. Федин А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Нервные болезни. — 2002. — № 1. — С. 15–18.
 39. Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П., Тюриков П. Ю. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 6. — С. 34–39.
 40. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 47–52.
 41. Actis-Goretta L., Ottaviani J. I., Fraga C. G. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods // J. Agric. Food. Chem. — 2006. — N 54. — P. 229–234.
 42. Agullo G., Gamet-Parastre L., Fernandez Y. et al. Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell line (HT29 cells) // Cancer Lett. — 1996. — N 105. — P. 61–70.
 43. Andersson T. L., Matz J., Ferns G. A. et al. Vitamin E reverses cholesterol-induced endothelial dysfunction in the rabbit coronary circulation // Atherosclerosis. — 1994. — Vol. 111, N 1. — P. 39–45.
 44. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — N 12. — P. 2747–2752.
 45. Arnal J. F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M. et al. Endothelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — N 55. — P. 1078–1097.
 46. Arts I. C. W., Jacobs D. R., Harnack L. J. et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women // Epidemiology. — 2001. — N 12. — P. 668–675.
 47. Aruoma O. I. Characterization of drugs as antioxidant prophylactics // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — N 20. — P. 675–705.
 48. Asgary S., Naderi G. H., Askari N. Protective effect of flavonoids against red blood cell hemolysis by free radicals // Exp. Clin. Cardiol. — 2005. — N 10(2). — P. 88–90.
 49. Azen S. P., Qian D., Mack W. J. et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering // Circulation. — 1996. — N 94. — P. 2369–2372.
 50. Bode-Boger S. M. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 478, N 1–2. — P. 1–3.
 51. Bode-Boger S. M. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 114, N 3. — P. 295–306.
 52. Brunini T. M. Nitric oxide, malnutrition and chronic renal failure // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. — 2007. — Vol. 5, N 2. — P. 155–161.
 53. Chung F. L., Schwartz J., Herzog C. R. Tea and cancer prevention: studies in animals and humans // J. Nutr. — 2003. — N 133. — P. 3268–3274.
 54. Duarte J., Jimenez R., O'Valle F. F. et al. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats // J. Hypertens. — 2002. — N 20. — P. 1843–54.
 55. Duarte J., Perez-Palencia R., Vargas F. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats // Br. J. Pharmacol. — 2001. — N 133. — P. 117–124.
 56. Duarte J., Perez-Vizcaino F., Zarzuelo A. et al. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle // Eur. J. Pharmacol. — 1993. — N 239. — P. 1–7.
 57. Duvall W. L. Endothelial dysfunction and antioxidants // Mt. Sinai J. Med. — 2005. — Vol. 72, N 2. — P. 71–80.
 58. Elliott T. G., Barth J. D., Mancini G. B. Effects of vitamin E on endothelial function in men after myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76, N 16. — P. 1188–1190.
 59. Erbs S., Gielen S., Linke A. et al. Improvement of peripheral endothelial function by acute vitamin C application: different effects in patients with coronary artery disease, and dilated cardiomyopathy // Am. Heart J. — 2003. — Vol. 146, N 2. — P. 280–285.
 60. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1999. — Vol. 222, N 3. — P. 196–204.
 61. Ganju L., Padwad Y., Singh R. et al. Anti-inflammatory activity of Seabuckthorn (Hippophae rhamnoides) leaves. // Int. Immunopharmacol. — 2005. — N 5. — P. 1675–1684.
 62. Geleijnse J. M., Launer L. J., Hofman A. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — N 75. — P. 880–886.
 63. Gilligan D. M., Sack M. N., Guetta V. et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with hypercholesterolemia // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 24, N 7. — P. 1611–1617.
 64. Graf B. A., Milbury P. E., Blumberg J. B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence // J. Med. Food. — 2005. — N 8. — P. 281–290.
 65. Heather L. Gornik. Arginine and endothelial and vascular health // The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 2880–2887.
 66. Hertog M. G., Kromhout D., Aravanis C. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and can-

- cer in the seven countries study // Arch. Intern. Med. — 1995. — N 155. — P. 381–386.
67. Jain S. K., Krueger K. S. et al. Relationship of blood thromboxane-B2 (TxB2) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 9. — P. 1511–1516.
 68. Jalili T., Carlstrom J., Kim S. et al. Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2006. — N 47. — P. 531–41.
 69. Kanadaswami C., Lee L. T., Lee P. P. H. et al. The antitumor activities of flavonoids // In Vivo. — 2005. — N 19. — P. 895–910.
 70. Karim M., McCormick K., Kappagoda C. T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2105–2108.
 71. Keaney J. F. Jr, Guo Y., Cunningham D. et al. Vascular incorporation of alfa-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibition protein kinase C stimulation // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, N 2. — P. 386–394.
 72. Kim J. D., Liu L., Guo W. et al. Chemical structure of flavonols in relation to modulation of angiogenesis and immune-endothelial cell adhesion // J. Nutr. Biochem. — 2006. — N 17. — P. 165–76.
 73. Knekt P., Kumpulainen J., Jarvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — N 76. — P. 560–568.
 74. Kopieczna-Grzebieniak E. The importance of regulation of endogenous methylarginine concentrations in clinical practice // Przegl Lek. — 2005. — Vol. 62, N 12. — P. 1494–501.
 75. Lale A., Herbert J. M., Augereau J. M. et al. Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes // J. Nat. Prod. — 1996. — N 59. — P. 273–276.
 76. Lampe J. W. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies // Am. J. Clin. Nutrition. — 1999. — N 70. — P. 475–490.
 77. Leikert F., Rathel T. R., Wohlfart P. et al. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells // Circulation. — 2002. — N 106. — P. 1614–1617.
 78. Levine G. V., Ereli B., Koulouris S. N. et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease // Circulation. — 1996. — N 93. — P. 1107–1113.
 79. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA) // Vasc. Med. — 2005. — Vol. 10, N 1. — P. 49–57.
 80. Mao T., Keen C. L., Schmitz H. H. et al. Cocoa procyanidins and human cytokine transcription and secretion // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2093–2099.
 81. Masao Kakoki. Amino acids as modulators of endothelium-derived nitric oxide // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 297–304.
 82. Mathur S., Devaraj S., Grundy S. M. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans // J. Nutr. — 2002. — N 132. — P. 3663–3667.
 83. Moon Y. J., Wang X., Morris M. E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism // Toxicol. In Vitro. — 2006. — N 20. — P. 187–210.
 84. Morel Y. Repression of gene expression by oxidative stress // Biochem. J. — 1999. — Vol. 342. — P. 481–496.
 85. Nakaki T. The arginine paradox // Nippon. Yakurigaku. Zasshi. — 2002. — Vol. 119, N 1. — P. 7–14.
 86. Osakabe N., Baba S., Yasuda A. et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers // Free Rad. Res. — 2001. — N 34. — P. 93–99.
 87. Perez-Viacaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols // Free Radic. Res. — 2006. — N 40. — P. 1054–1065.
 88. Peter B. Stathopoulos. Increased L-arginine uptake and inducible nitric oxide synthase activity in aortas of rat with heart failure // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 859–867.
 89. Poltorack V., Gorbenko N., Dumbrova N. et al. Early treatment with phensuccinal attenuates diabetic retinopathy development in rats // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 492.
 90. Brigelius-Flohe R., Kelly F. J., Salonen J. T. et al. Vitamin E: current data and future studies // Am. J. Clin. Nutrition. — 2002. — Vol. 76, N 4. — P. 703–716.
 91. Rein D., Lotito S., Holt R. R. et al. Epicatechin in human plasma: In vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2109–2114.
 92. Rein D., Paglieroni T. G., Pearson D. A. et al. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2120–2126.
 93. Rein D., Paglieroni T. G., Wun J. et al. Cocoa inhibits platelet activation and function // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — N 72. — P. 30–35.
 94. Rodriguez J. A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 165, N 1. — P. 33–40.
 95. Ross J. A., Kasum C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // Annu. Rev. Nutr. — 2002. — N 22. — P. 19–34.
 96. Silvestro A., Scopacasa F., Oliva G. et al. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 165, N 2. — P. 277–284.
 97. Sim G. S., Lee B. C., Cho H. S. et al. Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast // Arch. Pharm. Res. — 2007. — N 30. — P. 290–298.
 98. Skrha J., Sindelka G., Hilgertova J. The effect of fasting and vitamin E on insulin action in obese type 2 diabetes mellitus // J. Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 827. — P. 556–560.
 99. Vallance P. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 572–575.
 100. Wan Y., Vinson J., Etherton T. D. et al. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — N 74. — P. 596–602.
 101. Wang J. F., Schramm D. D., Holt R. R. et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2115–2119.
 102. Weisburger J. H., Chung F. L. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols // Food Chem. Toxicol. — 2002. — N 40. — P. 1145–54.
 103. Yamamoto M. Short-term effects of glucosyl hesperidin and blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 2008. — Vol. 54, N 1. — P. 95–98.
 104. Yochum L., Kushi L. H., Meyer K. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // Am. J. Epidemiol. — 1999. — N 149. — P. 943–949.

ANTIOXIDANT THERAPY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliyetsans A. A., Dorkina Ye. G., Snigur G. L.

◆ **Summary:** The survey provides data on the broad participation of free radical processes in the pathogenesis of various pathological conditions, including in endothelial dysfunction,

which necessitates the prevention and correction of such violations. Under these conditions pathogenetically justified is the use of antioxidants in clinical practice from various pharmacological groups as affecting oxidative stress, they have the potential to improve endothelial function, acting as endotelioprotektors.

◆ **Key words:** oxidative stress; endothelial dysfunction; nitric oxide; antioxidant.

◆ Информация об авторах

Тюренков Иван Николаевич — член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: prohor.77@mail.

Воронков Андрей Владиславович — д.м.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Слиецанс Анна Альбертовна — к.ф.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Доркина Елена Григорьевна — д.б.н., заведующая кафедрой биологической химии и микробиологии. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11. E-mail: elenadorkina@yandex.ru.

Снигур Григорий Леонидович — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Tyurenkov Ivan Nikolayevich — Corresponding Member of RAMS, MD, Professor, Head of the Pharmacology and Biopharmaceutics Department. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1. E-mail: prohor.77@mail.

Voronkov Andrey Vladislavovich — MD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.

Sliyetsans Anna Albertovna — PhD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.

Dorkina Yelena Grigoryevna — MD. Pyatigorsk state pharmaceutical academy. 357532, Stavropol Krai, Pyatigorsk-32, ave. of Kalinin, 11. E-mail: elenadorkina@yandex.ru.

Snigur Grigoriy Leonidovich — PhD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.