

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ КАК НАДЁЖНАЯ ПЛАТФОРМА ПОИСКА И РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВ НОВОГО ТИПА. ПОИСК ГАСТРОПРОТЕКТОРОВ СРЕДИ ЗАМЕЩЁННЫХ КУМАРИНОВ¹

УДК 615.24

© Э. А. Парфёнов¹, В. А. Трапков², П. Д. Шабанов³

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва;

²ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», Старая Кулава, Московская область;

³ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

гастропротекторы; кумарины; биометаллы; лиганды; комплексные соединения; редокс-регуляция.

Резюме

На примере дизайна и поиска эффективных гастропротекторов обоснован механизм редокс-регуляции биологических явлений как надёжной платформы направленной разработки новых лекарств на смену исчерпавших свой потенциал вариантов скрининга. На модели острой этанольной язвы желудка крыс показано, что предобработка всеми испытанными комплексными соединениями кумариновых лигандов меди и цинка в эквимольных дозах 0,15 ммоль/кг приводит к значительному уменьшению размера повреждения стенки желудка по сравнению с контролем и сукралфатом (на 72,5–87,9%, сукралфат — 52,3%).

ВВЕДЕНИЕ

Причиной разнообразных заболеваний пищеварительной системы служат стресс-факторы физической, химической или биологической природы [1–3], включая и психосоциальные факторы [4]. Обычным проявлением заболеваний желудочно-кишечного тракта служат нарушения слизистой оболочки, которые могут сопровождаться кровотечением, представляющим угрозу жизни (пептическая язва, варикозное кровоизлияние). Особенно опасно сочетание стресс-факторов, среди которых выделяют действие антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [5, 6] и *Helicobacter pylori* [7–9].

Для профилактики и лечения желудочно-кишечных патологий предложены разнообразные синтетические лекарства [10–13]. Действие этих лекарств направлено на определённые молекулярные мишени. Поэтому среди них выделяют ингибиторы протонных насосов [3], антагонисты гистами-

новых рецепторов H₂ [3], антагонисты ингибиторов циклооксигеназы COX-2 [14] или обволакивающие средства (сукралфат) [3]. Действие лекарств может быть направлено также на подавление активных частиц кислорода и азота [8, 9] или мутагенеза [7]. Несмотря на внедрение этих средств в медицинскую практику, все они не носят универсальный характер, отмечается, например, всё же недостаточный эффект этих средств для подавления побочных эффектов НПВС. Это может происходить как по причине недостаточного внимания к профилактике курсовых назначений НПВС, так и в силу неадекватного использования гастропротектора [15–20]. Последнее может происходить по причине того, что одно и то же НПВС может проявлять свой повреждающий эффект по различным механизмам [21] или его применения в группах риска [22].

Многочисленность молекулярных мишеней для лечения патологий желудочно-кишечного тракта свидетельствует о системном характере заболевания. Этот вывод подтверждает наличие связи между этими заболеваниями и сердечно-сосудистой системой [23–25] и центральной нервной системой [26–28]. Отсюда крупным недостатком лекарств, представленных чужеродными соединениями, можно видеть в конфликте между системным характером заболевания и нефизиологическим (таргетным) характером проявления фармакологической активности этих соединений.

Это свойство синтетических лекарств может объяснить повышенный интерес к лечению желудочно-кишечных заболеваний природными соединениями (пищевые факторы и активные начала лекарственных растений) [29, 30]. Гастропротекторная активность природных соединений обычно ниже, чем у синтетических, но они выгодно отличаются от синтетических лекарств отсутствием побочных эффектов. Знакомство с литературой обнаруживает удивительное разнообразие гастропротекторов среди природных соединений, многие из которых уже ранее находили применение в народной медицине. Характер настоящей публикации позволяет упомянуть лишь некоторые из природных гастропротекторов.

¹ Предварительное сообщение: First European Congress of Pharmacology, Milan, Italy, June 16–19, 1995 (Parfenov E. A., Trapkov V. A. & Smirnov L. D. Pharmacol. Res., 1996, 31 Suppl., 222).

Изучение с применением современных методов исследования позволили обнаружить гастропротекторы среди плодов *Anacardium occidentale* (орехи кешью) [31], приправ (корица [32], гвоздика [33], жгучий перец [34]), эфирных масел [35, 36], лекарственных растений [37–41]. Была подтверждена народная практика использования лишайника *Usnea longissima*, содержащего усниновую кислоту [37], и красного мангрового дерева *Rhizophora mangle* [40] для лечения язвы желудка. Во многих других случаях народная медицина применяла гастропротективные фитопрепараты намного шире: корневища *Simaba ferruginea* A. St.-Hil. (Simaroubaceae) бразильского лесного массива население широко использовало и по поводу диареи и лихорадки [38], кору *Zanthoxylum rhoifolium* Lam. (Rutaceae) («mamica de cadela») те же бразильцы применяли и при диспепсиях, как желудочное средство, в качестве тонизирующего средства, антипиретика, противоопухолевого лекарства и др. [39], *Symbolopogon citratus* тоже находит использование в Бразилии при разнообразных заболеваниях [35], древесная кора *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. (Lytracaeae) полезна также для заживления ран и при воспалительных состояниях [41], а растения *Mentha spec.* — для лечения разнообразных желудочно-кишечных заболеваний [36]. Такой широкий фармакологический спектр действия свидетельствует о системном характере проявления фармакологических эффектов природными соединениями.

К тому же выводу подводит анализ изучения механизма действия природных гастропротекторов. Выясняется, что направлений проявления их защитной активности довольно много. Они включают управление секрецией слизи и протонов, контроль активности АТФ-зависимых K^+ каналов, $\alpha 2$ адренергических и гистаминовых H_2 рецепторов, блуждающего и сенсорных нервов, специфических желудочнокишечных белков, пептидов и липидов, управление инфильтрацией нейтрофилов, активностью МРО, тучных клеток, защитных белков и уровнем гуморальных факторов, имеющих отношение к развитию защитной воспалительной реакции. Хорошо просматривается активация механизма редокс-регуляции. Существенно, что фитопрепараты в отличие от синтетических соединений активируют сразу несколько защитных механизмов, но комбинации их для каждого препарата имеют индивидуальные различия. Системный характер защитной реакции можно было бы приписать сложному составу фитопрепарата, но обычно лечебный эффект определяет какое-то одно соединение, входящее в его состав. Это легко выясняется при сравнении действия препарата и его главного составляющего (см., например [32, 33, 38]). Многие природные гастропротекторы испытаны в индивидуальном состоянии: некоторые дитерпены [42, 43], кислоты [31, 37]. Некоторые защитные агенты имеют очень простое строение: коричный альдегид [32], эвгенол [33], карвакрол [44], изопулегол [45], ментол [36].

Эффективная лекарственная защита от гастроинтестинальных геморрагий, существенной причины инвалидности и смерти пациентов, должна учитывать повреждающие свойства *Helicobacter pylori* и риски назначения больным антикоагулянтов, НПВС и ингибиторов активности циклооксигеназы. Разработка лекарств по таргетному принципу «одно лекарство — одна мишень» позволяет предложить для каждого фактора риска своё защитное средство (антибактериальные препараты, ингибиторы протонного насоса или H_2 рецептора гистамина [46–51]) или вообще ограничить использование НПВС [52, 53].

Можно видеть, что, несмотря на обилие лекарственных средств, предложенных для лечения гастроинтестинальных заболеваний, задача создания препарата, обладающего эффективностью синтетических лекарств, системным характером проявления активности и безопасностью природных соединений, но лишённого недостатков тех и других, выглядит по-прежнему актуальной.

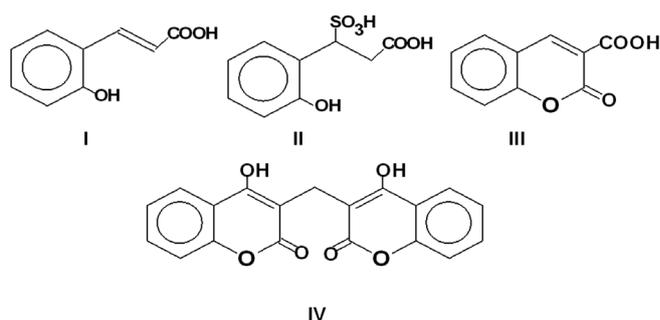
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые химические соединения. Для исследования выбраны комплексные соединения ионов $Cu(II)$ и $Zn(II)$ с лигандами ацидо-типа (I–IV), представляющие собой метаболиты кумарина или их модели (рис. 1). ТСХ контроль синтезированных комплексных соединений на содержание органических примесей проводился на стандартных пластинках Silufol UV₂₅₄, подвижная фаза — бензол, хлороформ, этилацетат, ацетон и их смеси, проявитель — УФ. Спектры ИК зарегистрированы на спектрометре Specord UR-20 (вазелиновое масло). Данные элементного анализа синтезированных соединений (C, H, N) соответствуют расчётным для приведённых брутто-формул этих соединений.

В параллельных определениях были использованы неорганические соли: $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (Merck, extra pure) и $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (Merck, extra pure).

Выбор животных. Опыты проведены на 81 крысе (нелинейные белые самцы, массой 160–200 г).

Проведение эксперимента. Определение противоязвенной активности синтезированных соединений (V–XII) и соединений, выбранных для сравне-



■ Рисунок 1. Химическая структура исследованных соединений (см. пояснения в тексте)

ния, проводили на модели язвы желудка, вызванной введением этанола [341]. Животные предварительно в течение 24 ч голодали. За 60 мин до индукции ulcerогенеза им интрагастрально вводили суспензию исследуемого соединения в эквимольной дозе 0,15 ммоль/кг в 0,1%-м растворе Твин-80 из расчёта 5 мл/кг. Повреждение слизистой оболочки желудка у крыс вызывали путём внутрижелудочного введения 96%-го этанола из расчёта 5 мл/кг. Через 60 мин после введения этанола животных усыпляли передозировкой медицинского эфира. В изолированный препарат желудка с наложенными на пищевод и привратник лигатурами через шприц вводили 8 мл 2%-го формалина, после чего препарат помещали на 10 мин в 2%-й раствор формалина для фиксации стенок желудка. Фиксированный препарат желудка раскрывали по большой кривизне. Длину геморрагического повреждения препарата желудка измеряли при восьмикратном увеличении с использованием микроскопа МБС-9. В качестве показателя повреждения использовали язвенный индекс, который равен суммарной длине геморрагических повреждений слизистой оболочки желудка.

В контрольной группе животным вводили 0,1%-й раствор Твин-80 из расчёта 5 мл/кг.

Показателем противоязвенного действия испытанного химического соединения является процент ингибирования ulcerогенеза. Он рассчитывается сравнением язвенных индексов группы животных, которым вводили исследуемое соединение и язвенных индексов контрольной группы животных.

Статистическая обработка полученных результатов. Выборка для каждой группы животных составила не менее 5 крыс. Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере с использованием t-критерия Стьюдента [54] и стандартных программ Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Химический эксперимент

Бис[3Е-(2-гидроксифенил)пропенилато]ди(акво)медь (II). (V). К горячему (50–60 °С) раствору 5,0 г (30,5 ммоль) кумаровой кислоты (I) в 50 мл дист. воды добавляют 1,7 г (15,25 ммоль) основной углекислой меди (II) и перемешивают 1,5 часа при той же температуре. Горячий раствор отделяют от нерастворимого осадка и упаривают, вначале в вакууме водоструйного насоса (около 2000 Па), затем на воздухе. Выход — 4,6 г (70,9%). Сине-зелёный порошок. $C_{18}H_{18}O_8Cu$. Т. пл. 191–193 °С разл. ИК спектр: 3448, 2932, 1709, 1632, 1585, 1485, 1460, 1430, 1339, 1312, 1295 cm^{-1} .

Таким же способом получены соединения (VI) и (VII).

Бис(кумарин-3-карбоксилато)ди(акво)медь (II). (VI). Выход — 98,3%. Бледнозелёный порошок. $C_{20}H_{14}O_{10}Cu$. Т. пл. 276–278 °С разл. ИК спектр: 3180 (2600–3650), 1690, 1616, 1576, 1553, 1456, 1396 cm^{-1} .

Дикумаринато(акво)медь(II). (VII). Выход — 93,6%. Голубой порошок. $C_{19}H_{14}O_8Cu$. Т. пл. 241–243 °С разл. ИК спектр: 3400, 1643, 1600, 1567, 1453, 1377, 1349, 1310 cm^{-1} .

Бис[3Е-(2-гидроксифенил)пропенилато]бис(имидазол)медь (II). (VIII). Суспензию 4,8 г (11,2 ммоль) соединения V в 50 мл дист. воды смешивают с 1,5 г (22,5 ммоль) имидазола, добавляют 10 мл метанола и выдерживают 15–20 минут при 50–60 °С, затем оставляют при 18–20 °С. Через 3 часа отделяют бурый осадок (1,8 г), а фильтрат упаривают в вакууме (около 2000 Па) при 50–60 °С. Полученный полужидкий синий остаток при хранении в эксикаторе над серной кислотой через 5 дней затвердевает. Выход — 3,9 г (66,0%). $C_{24}H_{22}N_4O_6Cu$. Т. пл. 176–177 °С разл. ИК спектр: 3130 (3100–3600), 1700, 1630, 1605, 1583, 1521, 1457, 1378 cm^{-1} .

Тем же способом получено соединение (IX).

Дикумаринатобис(имидазол)медь(II). (IX). Выход — 88,2%. Сероватозелёный порошок. $C_{25}H_{18}N_4O_6Cu$. Т. пл. 182–184 °С разл. ИК спектр: 3400, 3300, 1635, 1597, 1562, 1525, 1445, 1402, 1369, 1344, 1303 cm^{-1} .

3-(2-Гидроксифенил)-2-сульфопропионато(акво)цинк(II). (X). Смесь 5,0 г (34,2 ммоль) кумарина и 6,2 г (34,2 ммоль) дигидрата сульфата цинка (II) перемешивают в 100 мл дист. воды 12 ч при 50–60 °С, охлаждают до 18–20 °С, отделяют бесцветный осадок и промывают его ацетоном. Выход — 11,5 г (97,3%). $C_9H_{12}O_8SZn$. Т. пл. 135–137 °С разл. ИК спектр: 3100–3700, 1600 (шир.), 1456, 1376 cm^{-1} .

3-(2-Гидроксифенил)-2-сульфопропионатобис(имидазол)цинк (II). (XI). Смешивают 2,75 г (7,96 ммоль) соединения X и 1,08 г (15,92 ммоль) имидазола в 5 мл дист. воды и греют 2,5 часа при 90 °С. После упаривания на воздухе выход — 3,55 г (100%). Бесцветный кристаллический порошок. $C_{15}H_{16}N_4O_6SZn$. Т. пл. 146–147 °С разл. ИК спектр: 3125–3600, 1582 (шир.), 1494, 1402, 1369, 1344, 1302 cm^{-1} .

Дикалий бис[3-(2-гидроксифенил)-2-сульфопропионато]бис(имидазол)цинк(II)гидрат (XII). Смешивают 5,0 г (34,20 ммоль) кумарина, 3,80 (17,10 ммоль) метабисульфата калия, 3,14 г (17,10 ммоль) ацетата цинка (II) дигидрата и 2,33 (34,20 ммоль) имидазола в 40 мл дистиллированной воды и выдерживают при температуре 60–70 °С и перемешивании 5 ч. Затем удаляют воду в вакууме водоструйного насоса (около 2000 Па) и доводят до постоянного веса на воздухе. Выход — 13,26 г (98,7%). Бесцветный с фиолетовым оттенком порошок. $C_{24}H_{24}N_4O_{13}S_2K_2Zn \cdot H_2O$. Т. пл. 83–85 °С. ИК спектр: 3100–3650, 1700, 1580 (шир.), 1451, 1367 cm^{-1} .

Биологический эксперимент

Результаты изучения противоязвенной активности комплексных соединений V–XII кумариновых лигандов I–IV с ионами меди (II) и цинка (II) в сравнении с серноокислыми солями меди (II) и цинка (II), а также

■ Таблица 1. Противоязвенная активность медь- и цинксодержащих комплексных соединений V–XII, сульфата меди, сульфата цинка и сукралфата на модели этанольной язвы желудка у крыс

Соединение	Количество животных	Доза, мг/кг	Язвенный индекс	Процент ингибирования
Контроль	5	–	85,9±19,4	–
V	5	63,9	18,0±4,1 ^б	78,8
VI	5	71,7	14,7±1,7 ^б	82,7
CuSO ₄ ·5H ₂ O	5	37,4	16,0±5,8 ^б	81,2
Контроль	5	–	51,2±7,0	–
VII	5	65,1	6,2±1,3 ^а	87,9
VIII	5	78,9	14,1±3,2 ^б	72,5
IX	5	80,1	12,0±3,0 ^б	76,6
Контроль	5	–	59,3±13,4	–
X	5	51,8	7,5±2,2 ^с	87,4
XI	5	66,8	10,0±1,8 ^б	83,1
XII	5	117,9	10,0±1,3 ^б	83,2
Контроль	5	–	53,2±12,6	–
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	5	43,1	14,5±2,7 ^а	72,7
Контроль	5	–	70,8±9,6	–
Сукралфат	6	100,0	33,8±8,9 ^б	52,3

^{а, б, в} — достоверные ($p < 0,02$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно) различия показателей контрольной и опытной групп

с известным гастропротектором, препаратом сукралфат, на модели этанольной язвы желудка у крыс при интрагастральном введении исследуемых соединений в эквимолярной дозе 0,15 ммоль/кг, представлены в таблице 1. Из представленных данных видно, что все испытанные соединения, включая неорганические соли, проявили более высокую гастрозащитную активность (процент ингибирования ульцерогенеза 72,5–87,9%), чем сукралфат (процент ингибирования ульцерогенеза 52,3%). Это подтверждает наш выбор кумариновых лигандов и литературные данные [55–58] о перспективности препаратов меди и цинка в качестве гастропротекторов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение механизма защитного действия синтетических и природных гастропротекторов обнаруживает отсутствие единственной молекулярной мишени для приложения их активности. Системный характер ульцерогенеза предполагает и системный характер защиты от него. Действие желудочно-кишечного тракта находится под контролем центральных органов управления, нервной и эндокринной систем, которые также принимают участие и в механизмах защиты. Установлен вклад в защиту блуждающего и сенсорного нервов [59–63], а также широкого круга первичных посредников, принадлежащих к разным классам химических соединений.

Гистамин, метаболит гистидина, принадлежит к категории биогенных аминов и может проявлять свои гастрозащитные эффекты, центральные или периферические, по различным механизмам в зависимости от категории рецепторов (H₁-H₄), с которыми он взаимодействует [64, 65]. Защитное действие тучных клеток определяется именно их способностью служить донорами гистидина [66].

Следует обратить особое внимание на особенность природных соединений проявлять свою защитную активность в узком дозовом интервале. Так, гистамин и его минорный метаболит, N-α-метилгистамин, обнаруживают свою максимальную защитную активность при центральном применении в концентрации 0,01–5 мкг/кг i. s. v., тогда как более высокие дозы 10–100 мкг/кг значительно менее эффективны [65].

Глюкокортикоиды, обнаруживающие гастрозащитную активность [67, 68], принадлежат к категории стероидов, а тимогексин — синтетическая модель гормонов тимуса [69] и обширная группа гормонов пищеварительного тракта (холецистокинин, лептин [59], вазоактивный интестинальный пептид [70], продукт *vgf* гена — фактор TLQP-21 [71], зависимый от гена кальцитонина пептид CGRP [72], глюкагон-подобный пептид-1, GLP-1 и эксендин [73], соматостатин и гастрин [74], кальпаины [75]) составляют группу полипептидов и белков.

Любое повреждающее воздействие сопровождается окислительным стрессом. Полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов, — самые чувствительные к окислению природные соединения. Их окислительное превращение приводит к широкому набору первичных и вторичных посредников. Этот процесс находится под биологическим контролем. Центральное положение в наработке гастрозащитных липидов занимают циклооксигеназы-1 и -2. Производство липидных посредников этими ферментами реализуется в тесной кооперации с другими метаболическими ферментами, фосфолипазой С, протеинкиназой С, и АТФ-зависимыми K⁺ каналами [76]. Из продуктов циклооксигеназ наибольшее значение в гастропротекции имеют простагландины разных классов [77–79] и минорные представители эйкозаноидов, липоксины [80,81].

Биологическое управление гастрозащитной реакцией облегчается агентами, способными кон-

тролировать уровень вторичных посредников. Так, звенол регулирует уровень биологически активных частиц кислорода и азота [82], а витамин Е — активных частиц кислорода [83]. Обладает защитным эффектом донор оксида азота, нитроглицерин [84], другие доноры NO [85], а ацетоновая вытяжка *Polygala cyparissias* (Polygalaceae) реализует гастропротекцию NO-зависимым способом [86], тогда как ингибиторы NO-синтазы обнаруживают противоположный эффект [87]. Показан гастрозащитный эффект и других известных вторичных посредников — биологических микрогазов: сероводорода [88–90], оксида углерода [91] и акцепторов Михаэля [92]. Из других вторичных посредников отмечена значительная роль ионов кальция и участников метаболизма этого металла [50, 72, 75].

Активация нервной и эндокринной систем при патологиях пищеварительного тракта, которая обнаруживается при исследовании уровня первичных и вторичных посредников, является результатом необходимости перестройки процессов жизнедеятельности из режима нормальной физиологии в режим патологической физиологии. Возникает необходимость активировать наличный защитный ресурс и привлечь дополнительные средства защиты, зашифрованные в геноме. Сами же средства защиты животного организма представлены разнообразными ферментами и другими защитными белками, специфичными для данного типа патологии. Для гастрозащиты характерна активация шаперонов представленными белками теплового шока и другими белками [93–96].

По современным представлениям, синхронизация событий, происходящих внутри каждого из трёх потоков жизни: метаболического, энергетического и информационного, а также и взаимодействие этих потоков между собой осуществляется посредством составляющих редокс-активного метаболома [97, 98]. Из этого следует, что реализация защитных реакций нуждается в специфических редокс-активных метаболитах, которые можно назвать факторами самозащиты. Разумно предположить, что стресс-условия инициируют наработку этих факторов живым организмом. В таком случае более вероятно, что в качестве фактора самозащиты будет выступать не само редокс-активное природное соединение, а его метаболит, возникающий в условиях окислительного стресса, характерного для стресс-воздействия. Такое объяснение позволяет понять, почему фитопрепараты уступают по своей эффективности синтетическим соединениям.

Выбор природных соединений, способных тем или иным образом воздействовать на редокс-потенциал клетки, весьма широк. Уровень современных знаний не позволяет отдать каким-то из них предпочтение в качестве участников в механизмах защиты. Это хорошо видно на примере гастрозащиты. Поскольку практически все фитопрепараты содержат фенолы и полифенолы, то были основания

приписывать защитные свойства фитопрепарата его антиоксидантной активности [99, 100]. Такое отнесение подтверждается обнаружением гастрозащитной активности у флавоноидов [101–105] и других полифенолов (мангиферин [106], галловая кислота и её производные [107, 108]), у природного хелатора куркумина и его производных [109–112].

Функция незаменимых редокс-активных факторов пищи, витаминов, не ограничивается включением в энзиматические реакции. Гастрозащитная активность обнаружена у аскорбиновой кислоты [113–116], у витамина Е [117], у никотинамида [118] и его 1-метильного производного [119], у полиеновых факторов каротина [120] и кофермента Q₁₀ [121].

Среди низкомолекулярных факторов гастрозащиты самих животных организмов выявлены спермин и таурин [122], но центральное значение имеет гормон эпофиза мелатонин, регулирующий биологические циклы и представляющий собой метаболит нейромедиатора серотонина [123–131]. Он обнаруживает защитную активность как на центральном, так и на периферическом уровне [132].

Особого внимания заслуживают гастрозащитные свойства соединений серы и селена. В литературе можно обнаружить многочисленные данные о включении в механизм действия гастрозащитных фитопрепаратов сульфидрильных соединений клетки, чаще небелкового происхождения [34, 36, 39–41, 43, 44, 63, 70, 74, 133–135]. Среди защитных тиолов часто упоминается глутатион [31, 37, 45, 70, 136–140], называют также и низкомолекулярный белок тиоредоксин [141]. Подтверждают эти наблюдения гастрозащитные свойства экзогенных препаратов серы (цистеин [142], метионин [142], N-ацетилцистеин [143], липоевая кислота [143–147], эрдостеин [143, 148]), сероводорода [149–151] и соединений селена [146, 148, 152–155].

Анализ приведенных фактов позволяет делать выводы и предположения, выходящие за узкие рамки обсуждаемой проблемы. Во многих из цитированных выше источников гастрозащитные свойства препарата приписывают его антиоксидантной активности. Поскольку любое стресс-воздействие сопровождается окислительным стрессом, естественно приписывать защитные свойства редокс-активных соединений их антиоксидантной активности. Однако внимательный анализ этой причинно-следственной связи наталкивает на вопросы. Например, α-липоевая кислота представлена окисленной, дисульфидной формой, тем не менее она обладает высокой гастрозащитной активностью [143–147]. Это соединение редокс-активно, т.е. существует в двух формах, окисленной и восстановленной, способных к взаимопревращению. Некоторые авторы считают, что в биологических средах α-липоевая кислота быстро превращается в свою восстановленную форму, дигидролипоевую кислоту, ответственную за антиоксидантную активность [156].

Но исследование позволило обнаружить, что обе формы липоевой кислоты, дисульфид и дитиол, обладают как антиоксидантной, так и прооксидантной активностью [156–159], причём цитотоксичность дигидролипоевой кислоты даже заметно выше, чем у её окисленной формы, α -липоевой кислоты [160]. Системный характер проявления биологических эффектов липоевой кислотой [161] позволяет понять, почему некоторые из них не могут иметь причиной антиоксидантную активность [162, 163]. Аналогичным образом, благодаря системному характеру проявления биологической активности природными соединениями, антиоксидантную активность обнаруживают у гастропротекторов, не способных к обратимому окислительно-восстановительному превращению, а именно у таурина [122] и карнитина [164–169]. Уже из этого сравнения следует, что редокс-активность не сводится к антиоксидантной активности, поэтому эти два вида активности надо различать. Редокс-активность означает возможность существования соединения в двух формах, восстановленной и окисленной, между которыми может быть реализован обратимый обмен электронами (редокс-цикл). Органическое соединение в ходе ингибирования цепи свободнорадикального окисления передаёт один электрон на частицу свободного радикала. В результате образуется интермедиат с нечётным числом связывающих электронов. В случае аскорбиновой кислоты и полифенолов он представлен семихиноновым анион-радикалом. Исследование поведения липоевой и дигидролипоевой кислоты по отношению к разного типа радикальным частицам [157, 170] показывает, что оба соединения обнаруживают антиоксидантную активность. Однако не только для случая липоевой кислоты, но и для других природных органических соединений серы и других халькогенидов в литературе отсутствуют сведения об интермедиатах их одноэлектронного обмена. Вероятно, не случайно, поскольку у тиолов в биологических системах ярко выражена склонность к реакциям двухэлектронного обмена [171].

Редокс-потенциал биологической системы определяется состоянием её сульфгидрильных групп. Анализ редокс-протеома позволил обнаружить 214 000 цистеиновых остатков [172, 173]. Структурная и функциональная роль цистеиновых остатков в белках зависит от их размещения — поодиночке, вицинальной парой, ансамблем (как в металлопротеинах и цинковых пальцах), и местоположения — на поверхности или внутри белковой глобулы. Функциональное разнообразие тиольных белков определяется повышенной реактивностью их сульфгидрильных групп, склонных к окислительным превращениям и присоединению электрофильных реагентов [174–176]. Именно от реактивности сульфгидрильных групп зависят многие эпигенетические изменения белков, приводящие к патологическим нарушениям [177]. Окислительные и ге-

теролитические превращения тиольных белков разнообразны и делятся на две категории — обратимые и необратимые [98]. К обратимым относятся такие превращения, как образование дисульфидов, S-глутатионирование и S-нитрозирование, образование сульфеновых кислот и др. Такое разнообразие редокс-пар для тиольной группы белков позволяет тиольным белкам гибко участвовать в процессах редокс-регуляции. Обратимость присоединения электрофильных агентов к сульфгидрильным группам белков служит дополнительным резервом редокс-регуляции [178–180].

По современным представлениям, следует различать два способа участия сульфгидрильных групп редоксома в редокс-регуляции как животных, так и растительных организмов. Один из них заключается в обеспечении редокс-сигнальной трансдукции, в нём задействована меньшая часть тиолов, а большая часть тиольных групп нужна для редокс-регуляции биологической функции белков в норме и патологии [172, 173, 181–186]. Тиол-дисульфидная редокс-пара — главный элемент восприятия белками изменений в редокс-окружении. Другая уникальная особенность этой пары заключается в способности сопрягать свой редокс-цикл с процессами как одно-, так и двухэлектронного переноса и трансформации одноэлектронного переноса в двухэлектронный, что позволяет синхронизировать окислительно-восстановительные и гетеролитические реакции. Вопреки концепции окислительного стресса тиолы и дисульфиды редоксома вовсе не находятся в равновесии согласно балансу прооксидантов и антиоксидантов, а подчиняются законам неравновесной термодинамики, благодаря чему происходит компартиментализация редокс-систем внутри редоксома и на первый план выходят кинетические закономерности [171, 187–190].

Важнейшую роль в поддержании внутриклеточной автономии биологических систем играют низкомолекулярные тиолы. Среди них на первом плане выделяется глутатион [191–196]. Из наиболее важных функций глутатиона, связанных с реактивностью его сульфгидрильной группы, отмечают сигнальную [197–199], антиоксидантную [200], способность связывать электрофильные агенты [201] и ионы металлов [202], способность образовывать смешанные дисульфиды с тиольными белками [203]. Все эти проявления биологической активности глутатиона прекрасно сочетаются с редокс-регулирующей его функцией [204], дифференцированной по отношению к отдельным биологическим системам [187, 205, 206]. Отсюда воздействие на метаболизм глутатиона открывает новые интересные медицинские возможности [207, 208].

Представление о том, что отношение восстановленного к окисленному глутатиону (GSH/GSSG) отражает баланс антиоксидантов и прооксидантов в клетке и плазме крови и определяет их редокс-потенциал [209, 210], несостоятельно ещё и по той

причине, что в компартиментализации редокс-регуляции, принимают участие и другие природные тиольные редокс-пары [211]. Сравнение состояния глутатиона в тканях и клеточных культурах с его состоянием в плазме и межклеточной жидкости показывает, что вне клетки глутатион более окислен [212]. В определение редокс-потенциала биологической системы вносят вклад и цистеин-содержащие метаболиты глутатиона [213]. Наряду с глутатионом в определении редокс-потенциала плазмы вносит вклад и редокс-пара цистеина [214]. Вклад последней является определяющим [215] и не зависит от потенциала редокс-пары GSH/GSSG [216]. При этом редокс-состояния и глутатиона, и цистеина испытывают суточные колебания [217], причём редокс-состояние цистеина зависит от поступления этой аминокислоты с диетой [218]. Свой вклад в редокс-регуляцию вносят и другие низкомолекулярные тиолы: α -липоевая кислота [219, 220], цистеамин, коэнзим А и другие производные цистеамина [221–224]. Наличие глутатиона в системе клеточной редокс-регуляции не является обязательным. В некоторых одноклеточных организмах его место занимают бацитилтиол или микотиол [224–227]. Из низкомолекулярных тиольных соединений особого внимания фармакологов заслуживает метаболит цистеина, N-ацетил-L-цистеин, который активно участвует в процессах редокс-регуляции [228–230]. Сфера медицинского применения N-ацетилцистеина, известного ранее в качестве муколитика и антидота по отношению к ацетаминофену, в последнее время стремительно расширяется. Его защитные свойства показаны и для других чужеродных соединений [231], из которых особо следует выделить наркотики [232]. Показана перспективность использования N-ацетилцистеина по отношению к разнообразным патологиям ЦНС и в психиатрической практике [233], в клинике сердечно-сосудистых заболеваний [234, 235] и в онкологической клинике [236], подтверждая широкий спектр его фармакологической активности [237]. На примере диметилового эфира дисульфидной формы N-ацетилцистеина показано, что химическая модификация молекулы может привести к повышению эффективности лекарства [238]. Характерно, что многие низкомолекулярные тиолы способны участвовать подобно глутатиону в редокс-регуляции и по этой причине заслуживают внимания фармакологов [239].

Помимо низкомолекулярных тиолов столь же активно, как и глутатион, в установлении тиол-дисульфидного гомеостаза принимает участие низкомолекулярный белок тиоредоксин [240, 241]. Принадлежность установления тиол-дисульфидного гомеостаза к ключевым физиологическим событиям подтверждает ферментативный контроль этого явления [184, 242–246]. Одни ферменты (редуктазы глутатиона и тиоредоксина, глутаредоксины, дисульфидизомеразы) катализируют установление равновесия между тиолами и дисульфидами, дру-

гие (пероксиредоксины [247–250], стресс-белки сестрины [251]) контролируют окисление сульфгидрильных групп и других соединений двухвалентной серы активными частицами кислорода, поскольку последние активно влияют на установление тиол-дисульфидного гомеостаза [252], особенно в экстремальных и патологических условиях. Существенный признак редокс-регуляции с участием тиол-дисульфидных редокс-пар — компартиментализация этого процесса [253], другая существенная особенность тиол-дисульфидных редокс-пар — их способность сопрягать окислительно-восстановительные и гетеролитические реакции [256].

Приведенные сведения позволяют понять, почему тиол-дисульфидные редокс-пары занимают центральное положение в редокс-регуляции. Из их разнообразных функций следует выделить способность служить редокс-сенсорами для организации биологических процессов [172, 184]. Исследование состояния окисления пептидных остатков в клетке позволило обнаружить, что в среднем состояние окисления цитоплазматических, ядерных и митохондриальных белков не зависит от их распределения по органеллам, а тяготеет к функциональным путям [257]. Это наблюдение позволяет считать, что в экстремальных и патологических ситуациях характерные для них окислительные изменения направлены не столько на отдельные белки или субклеточные компартменты, сколько на функциональные пути (системы сигнальной трансдукции, метаболизма или генной транскрипции). В системе редокс-регуляции тиол-дисульфидные редокс-пары служат переключателями одно- и двухэлектронных потоков [188, 189, 258]. Ценность этой пары повышает способность дисульфидов трансформироваться в различные формы, что предоставляет дополнительные возможности переключения [186, 259]. Активная роль в механизмах переключения принадлежит низкомолекулярным тиолам (глутатион, цистеин, N-ацетилцистеин, липоевая кислота) и тиоредоксину, благодаря чему становится возможным редокс-компартиментализация в клетках эукариотов и переключение функциональных путей [229, 260–263]. Редокс-потенциалы клетки в норме и патологии различаются, благодаря чему возможно селективное воздействие редокс-активного лекарства [264, 265].

Совершенно очевидно, что всё изложенное имеет непосредственное отношение и к разработке редокс-активных гастропротекторов [266, 267]. Согласно Альберту Сент-Дьёрдьи, жизнь на Земле основана на движении возбуждённого Солнцем электрона [268]. Источником электронов для всех живых организмов служит их универсальное депо, молекулы NADH и NADPH. Главный акцептор электронов у эукариотов — молекулярный кислород и его метаболиты, супероксид (одноэлектронный) и пероксид водорода (двухэлектронный). Движение электронов от донора к акцепторам трансфор-

мируется в движение трёх потоков жизни, метаболического, энергетического и информационного, которое характеризуется показателями гомеостаза. Показатели гомеостаза — величины не абсолютные. Они испытывают колебания относительно некой средней величины. В норме колебания гомеостаза происходят в границах, верхняя из которых находится под контролем симпатического отдела вегетативной нервной системы, нижняя контролируется парасимпатическим отделом. В экстремальных и патологических условиях происходит нарушение верхней или нижней границ гомеостаза, поэтому лечение сводится к восстановлению нарушенных границ. Таким действием должны обладать симпатомиметики или парасимпатомиметики или, в других терминах, эрготропные или трофотропные агенты, которые мобилизуют защитные факторы внутренней среды организма [269].

Стресс-воздействие факторов внешней среды вызывает наблюдаемый в экстремальных и патологических условиях окислительный стресс, т.е. наработку избыточного количества биологически активных частиц, которые служат конечными акцепторами электронов. Одновременно окислители и электрофильные частицы, возникающие в ходе окислительного стресса, атакуют низкомолекулярные редокс-активные соединения биологической среды с образованием новых их химических модификаций. Таким образом, оба фактора окислительного стресса приводят к накоплению новых редокс-активных метаболитов, способных выступать в качестве существенно новых переключателей потоков электронов, которые можно назвать факторами самозащиты. Если прежде редокс-активный агент работал на путях поддержания процессов нормальной физиологии, то после химической модификации он приобрёл новое качество, качество индуктора защитных ресурсов организма. Ясно, что в качестве такого пролекарства может выступать не любой низкомолекулярный редокс-активный агент (по устаревшей терминологии антиоксидант), а только физиологически совместимый. Важнейшее его свойство — способность сопрягать свой редокс-цикл с редокс-циклами других молекул биологической среды, прежде всего соединений двухвалентной серы и селена.

Наше внимание для поиска новых гастропротекторов привлекли два класса природных соединений: кумарины и переходные биометаллы, которых фармакологи своим вниманием не больно жалуют.

Кумарины — структурные родственники другой обширной группы природных полифенолов, флавоноидов. В отличие от последних их структура проще, а это значит, что их синтез более доступен и менее затратен. По своему фармакологическому потенциалу кумарины не уступают флавоноидам, а лекарства на базе кумаринов давно введены в медицинскую практику, но лечебный потенциал этой группы природных соединений далеко не исчерпан [270–272].

Замечательная особенность родоначальника этого класса природных соединений, самого незамечённого кумарина, заключается в том, что он может служить превосходным синтоном для разработки практически любого ряда редокс-активных агентов [273, 274]. Ранее это было нами показано на примерах получения редутонов алифатического ряда [275], каптодативных олефинов [276] и моделей супероксиддисмутазы [277].

Есть сведения, что некоторые природные кумарины обладают гастрозащитным действием [278, 279]. Самозащита живого организма от воздействия на него стресс-факторов обнаруживается по развитию трёхстадийной защитной воспалительной реакции или адаптации к изменившимся факторам внешней среды [280]. Разумно считать гастрозащитную активность кумаринов одним из проявлений их участия в формировании противовоспалительной реакции. Эта точка зрения находит подтверждение в широко известном противовоспалительном действии кумаринов [281–287] и прямом сравнении гастрозащитной активности кумаринов и противовоспалительных лекарств: преднизолона, сульфасалазина и кромогликата натрия [288, 289]. Известно также, что одним из недостатков нестероидных противовоспалительных средств является их повреждающее действие на пищеварительный тракт [290–295]. С этих позиций полученные нами результаты можно рассматривать и как вклад в обоснование конкурентоспособности кумаринов по отношению к нестероидным противовоспалительным средствам.

Уже давно было сделано предположение, что гастрозащитное действие неорганических солей переходных металлов следует объяснять их способностью связывать сульфгидрильные группы или окислять их [296]. Другой подход объясняет гастрозащитный эффект комплексных соединений переходных биометаллов их способностью имитировать активность супероксиддисмутаза [297], что вполне приложимо для объяснения механизма защитного действия соединений меди [55, 57, 298–302]. Подобно кумаринам комплексные соединения переходных биометаллов в ходе защитной реакции активируют синтез стресс-белков [303, 304]. Соединения двухвалентного цинка в биологических средах своей валентности не меняют. По этой причине они не могут моделировать супероксиддисмутазу. Но цинк как всякий металл — прекрасный проводник электронов, поэтому в своих соединениях — убедительный пример — нагруженный цинком металлотионеин или белки, содержащие цинковый палец, — поддерживает циклы редокс-активных лигандов и не уступает меди в качестве гастропротектора [56, 58, 305–307].

Образование комплексных соединений иона меди (II) с нестероидными противовоспалительными средствами в качестве лиганда не только снимает их ulcerогенное действие, но и приводит к образованию агентов с гастрозащитным действием при со-

хранении противовоспалительной активности [302, 308]. Такое поведение этих соединений нельзя назвать случайным, поскольку противовоспалительная активность присуща любым комплексным соединениям меди как редокс-регулирующим факторам защитной воспалительной реакции [309]. Точно так же противовоспалительная активность присуща и комплексным соединениям цинка (II) [310–314]. Выбор НПВС в этом случае в качестве лиганда [315–319] вполне оправдан, поскольку комплексообразование повышает фармакологическую активность лиганда, как, например, в случае ингибитора гистаминовых H₂ рецепторов циметидина [320]. Что касается кумариновых лигандов, то некоторые из них были нами использованы ранее для синтеза комплексных соединений биометаллов с противовоспалительной активностью [321, 322].

С точки зрения дизайнера эффективных агентов редокс-регуляции биологических процессов наиболее выгодно сочетать в одной молекуле лекарства ион переходного металла с редокс-активным лигандом. В этом случае молекула комплексного соединения приобретёт новое качество, редокс-потенциал, отличный от редокс-потенциала как металла-комплексообразователя, так и лиганда. Во-вторых, в силу способности комплексных соединений к диссоциации в растворе в биологической среде свою биологическую активность они должны обнаруживать системно как суммарный эффект продуктов своего распада. Впервые это преимущество комплексных соединений металлов для разработки фармакологически активных агентов продемонстрировал проф. Я. Д. Фридман (Фрунзе) на путях поиска количественных критериев теории ЖМКО, в частности редокс-потенциалов, применительно для разработки новых лекарств [323]. К сожалению, его идеи до сих пор не получили развития. Если же обратиться к анализу литературы, то выясняется, что отдельные примеры фармакологически активных соединений представленных комбинацией переходного биометалла и редокс-активного лиганда носят случайный характер. Среди гастропротекторных производных меди можно назвать его комплексные соединения с никотиновой кислотой [324, 325], а среди цинк-содержащих гастропротекторов — соединения с карнозином (препарат полапрецинк [326–328]) и куркумином [329–332].

В настоящем исследовании мы использовали 4 простейших кумариновых лиганда. Два из них представлены ациклической формой кумарина, а именно, кумаровой кислотой (I) и её сульфатом (II). Циклические формы представлены карбоновой кислотой (III) и артефактом 4-гидроксикумарина, дикумарином (IV), токсические свойства которого определяются главным образом его ярко выраженным антикоагулянтным эффектом. Перечисленные ацидолиганды введены в состав пяти комплексных соединений меди (II) (V–IX) и трёх комплексных соединений цинка (II) (X–XII), в которых в качестве

вспомогательных основных лигандов использованы либо молекулы растворителя, воды, либо имидазола. Характерная особенность ИК-спектров полученных соединений V, VI, VIII, X–XII — наличие двух полос поглощения аниона карбоксильной группы, участвующей в координации, которые наблюдаются в диапазоне 1562–1600 см⁻¹ и 1295–1396 см⁻¹.

Результаты определения противоязвенной активности полученных соединений V–XII в сравнении с серноокислыми солями меди и цинка, а также с известным гастропротектором, препаратом сукралфат, на модели острой этанольной язвы желудка у крыс при интрагастральном введении в эквимолярной дозе 0,15 ммоль/кг, показаны в таблице 1. Из представленных данных видно, что все синтезированные соединения без исключения обнаружили заслужившую внимание гастропротекторную активность. Все испытанные соединения, включая неорганические соли, проявили более высокую гастрозащитную активность (процент ингибирования ульцерогенеза 72,5–87,9%), чем сукралфат (процент ингибирования ульцерогенеза 52,3%), что подтверждает литературные данные о перспективности соединений меди и цинка в качестве гастропротекторов, а также и наше обращение к редокс-активным кумариновым лигандам для поиска эффективных гастропротекторов. Использование известного антикоагулянта, дикумарина, в качестве лиганда и с медью, и с цинком приводит к обнаружению новой активности, гастропротекторной, у его комплексных соединений. Ранее, Я. Д. Фридман с сотр. показали, что введение редокс-активного лиганда, аскорбиновой кислоты, в состав комплексных соединений с ионами железа и кобальта, приводит к изменению редокс-потенциала и появлению новой активности, антигипоксической, которой сам лиганд, аскорбиновая кислота, почти не обладает. Та же группа исследователей обнаружила, что аскорбиновую кислоту предпочтительно вводить в смешаннолигандные комплексные соединения. В этом случае усиливается приобретённая биологическая активность, как у аскорбиновой кислоты, так и второго лиганда на примере нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты [333–335].

Приводимые нами близкие значения величин ингибирования ульцерации сульфатами меди и цинка и комплексными соединениями этих металлов с кумаринами (табл. 1), по-видимому, следует отнести на счёт высоких доз испытываемых соединений, которые были нами использованы, и к близкой эффективности разных типов кумариновых лигандов. Известно, что при снижении величины дозы на 1–2 порядка различие в гастропротекторной активности между ацетатом меди (II) и комплексными соединениями меди с НПВС и другими лигандами тоже достигает 1–2 порядков [308, 336].

Мы выбрали для поиска гастропротекторов редокс-активные кумариновые лиганды. Результаты испытания не обнаружили между ними сколько-нибудь заметного различия. С таким же

успехом для синтеза гастропротекторов, представленными комплексными соединениями меди и цинка, были использованы салициловая кислота и аспирин (см. выше), а данные фитотерапии показывают, что для этой цели можно было бы использовать большое количество редокс-активных природных соединений (см. выше). С другой стороны, нельзя считать, что медь и цинк занимают какое-то уникальное место среди переходных биометаллов в качестве гастропротекторов. Об этом говорит успешное применение соединений марганца [297, 337] и никеля [338]. Даже комплексные соединения висмута с редокс-активными лигандами обнаруживают гастропротекторную активность [339, 340].

Из этого рассмотрения напрашивается общий вывод: эффективные гастропротекторы следует изыскивать среди редокс-активных неорганических и органических природных соединений, их метаболитов или моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди успехов эпохи НТР достижения по разработке методов тонкого органического синтеза, разделения сложных смесей природных соединений и инструментальных методов идентификации структуры органических молекул любой сложности позволили за короткое время накопить сведения о структуре многих миллионов органических соединений. Это обстоятельство и обнаружение лекарственной активности у синтетических и природных соединений послужило основой представления о том, что любое новое соединение может оказаться лекарством. Поэтому были внедрены системы сплошного или ограниченного обследования (скрининга) новых соединений на предмет обнаружения у них лекарственной активности. Развитие же химических технологий позволило поставить на промышленную основу производство лекарств, которые демонстрирует современная аптека. Можно видеть, что такое направление развития средств фармакотерапии является частным выражением принципа: «Мы не можем ждать милостей от природы». В результате увлечения чужеродными соединениями фармакологи предали забвению основные принципы физиологии, на которых, казалось бы, должен быть основан дизайн и разработка новых лекарственных средств. К их числу относятся системный и динамический характер биологических процессов, их обратимость, биполярность и, как следствие, циклическое их проявление. Защитные системы живого организма на субмолекулярном, молекулярном и клеточном уровне известны, но лекарства — чужеродные соединения их не усиливают, а подменяют. В результате происходит ослабление собственного защитного потенциала человека, а при упорном их употреблении — его истощение вплоть до атрофии каких-то собственных защитных возможностей. Недостатки современных лекарств

очевидны. Они хороши в острых ситуациях, но для длительных курсов непригодны. Как всякое чужеродное соединение они индуцируют защитные системы собственной нейтрализации и отторжения. Их нефизиологический характер характеризуется отсутствием необходимой селективности, а отсюда вытекает обязательность побочных эффектов. Поэтому система их отбора в клинику весьма громоздка, а отсюда и затратна. В результате из многих десятков тысяч испытанных соединений до пациента доходят считанные единицы, на внедрение которых фирмам приходится затрачивать более миллиарда долларов на каждый из них, а само внедрение затягивается на долгие годы. В результате фармацевтические фирмы отказываются от любых форм скрининга в пользу современных технологий. Последние можно разделить на две категории.

Первая включает нанотехнологии и родственные разработки, которые состоят в заключении известного лекарства в липосомы или иные наноконтейнеры с целью повышения их эффективности. Повышение селективности при таком подходе сомнительно, но какая-то защита от систем распознавания чужеродных соединений достигается. В результате повышаются показатели фармакокинетики и фармакодинамики. Однако такое улучшение обходится пациенту в копейчку, а лекарство становится элитным, тогда как медик обязуется лечить любого пациента. Совершенно очевидно — если отказаться от чужеродных соединений и перейти на природные, всех этих нанотехнологий не потребуется. Для любого биологически активного низкомолекулярного природного соединения существуют транспортные белки, доставляющие их по адресу.

Второй подход включает биотехнологии, т. е. технологические процедуры изоляции или промышленного производства цитокинов и других белков — собственных лекарств организма. Биотехнологии предлагают для лечения природные молекулы, но их применение не учитывает законов физиологии. В формировании защитной воспалительной реакции на разных её стадиях принимает участие от 2–3 до 5–6 десятков одних цитокинов, не считая других гуморальных факторов внутренней среды. Ясно, что введение одного-двух противовоспалительных факторов не может подменить воспалительную реакцию, тем более что в её формировании важны не только противовоспалительные факторы, но и провоспалительные, а состав и количество тех и других должно закономерно изменяться по ходу развития защиты. Разумеется, следует усиливать собственные защитные возможности пациента. Но биотехнологии означают конкуренцию с природой, которую современный человек, да и человек будущего, обречен проигрывать. Ведь он сам — часть природы, а бросать вызов природе — значит уподобляться раковой клетке, которая пытается все ресурсы организма переправить на себя. Столь же проблематично и производство вакцин. Во-первых, микроорганизмы изменчивы и произво-

дитель вакцин всегда будет отставать. Во-вторых, скажем, возможно производить противоопухолевые вакцины. Но разных опухолей никак не меньше ста, универсальная вакцина невозможна, а строить сто заводов для производства ста вакцин, даже для сильного государства — задача неподъёмная. Возникает вопрос: зачем ломиться в открытые ворота, когда напрашивается поиск низкомолекулярных природных агентов, управляющих активацией защитных систем?

Заболевание возникает в результате повреждающего воздействия на живой организм разнообразных стресс-факторов окружающей среды, химической, физической и биологической природы. Органы чувств позволяют распознавать некоторые из этих угроз и под контролем ЦНС и эндокринной системы, которые включают поведенческие реакции, успешно их избегать. Если же опасности избежать не удаётся, происходит заболевание. Если человека не лечить (а многие избегают обращаться к врачу), то в результате активации средств самозащиты в ходе воспалительной реакции, происходит выздоровление (или летальный исход, если защитный ресурс неадекватен).

Физиологи различают два состояния организма: здоровое, которое характеризуется постоянством показателей гомеостаза, и патологическое, при котором показатели гомеостаза выходят за пределы нормы. Очень важно, что вследствие цикличности биологических процессов, показатели гомеостаза нельзя выразить абсолютными величинами. На самом деле они испытывают колебания в пределах границ, которые контролируются симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Графически эти колебания выражаются синусоидой, универсальной характеристикой биологических явлений. В патологических и экстремальных условиях ось синусоиды пересекает верхнюю или нижнюю границы гомеостаза. Отсюда задача лечения заключается в возвращении синусоиды в границы гомеостаза. Собственные средства самозащиты живого организма известны под названием симпатомиметиков или парасимпатомиметиков. По другой физиологической системе все биологические процессы делятся на эрготропные и трофотропные. Следовательно, необходимо создать лекарство, которое будет мобилизовать и активировать собственный защитный ресурс организма, но ни в коем случае не подавлять его.

Поток жизни при внимательном рассмотрении можно дифференцировать на три потока: метаболический, энергетический и информационный. При заболевании происходит их перестройка по принципу: «всё для фронта, всё для победы». Следовательно, обнаруживается ещё один признак средства самозащиты: он должен обладать способностью управлять этими потоками, синхронизировать их взаимодействия и координировать события, происходящие внутри каждого из этих потоков.

Из приведенного рассмотрения следует, что искомый природный низкомолекулярный фактор самозащиты вовсе не является лекарством в обычном понимании, а на самом деле представляет собой средство управления биологическими процессами в норме и патологии. Успехи протеомики позволяют утверждать, что биологическими процессами управляет редоксом. Стало быть, искомый фактор самозащиты следует искать внутри редоксома, естественно, такими же защитными свойствами должна обладать и адекватная химическая модель этого фактора.

Согласно утверждению выдающегося биохимика Альберта Сент-Дьёрдьи жизнь является проявлением движения электрона, возбуждённого солнечной энергией. Любой живой организм представляет собой уникальный химический реактор. Его уникальность заключается в том, что сами его стенки являются частью реакционной системы. Для химика совершенно непонятно, как в этом реакторе одновременно могут протекать тысячи реакций в удивительно мягких условиях давления, pH и температурного режима. Химику для успешного проведения реакции необходимо нагреть или, наоборот, охладить реакционный сосуд. Ничего подобного живому организму не требуется. Все реакции в нём происходят практически при постоянной температуре, характерной для данного вида. Достигается это в результате синхронизации эндоэргонических и экзоэргонических процессов. Инструментом синхронизации служит сопряжённый катализ. Известно два его вида: окислительно-восстановительный и катализ с переносом групп. Единственным носителем энергии в живых организмах служат электроны. Следовательно, в процессах сопряжения биохимических реакций фактически исчезает различие между окислительно-восстановительными и гетеролитическими химическими реакциями. Согласно последователям школы А. Сент-Дьёрдьи важнейшими химическими элементами жизни следует считать серу и фосфор (к которым теперь следует добавить и селен), поскольку они способны расширять свою валентную оболочку до децета и тем самым обеспечивать участие с сопряжённым катализе. Сам А. Сент-Дьёрдьи упорно искал пути транспорта возбуждённого электрона (электрический ток) и связывал это с полупроводниковыми свойствами белка или с сопряжением по цепи комплексов с переносом заряда. Современные данные по управлению биологическими процессами в норме и патологии посредством редоксома позволяют утверждать, что перенос возбуждённых электронов от своего депо (молекул NADH или NADPH) к конечному акцептору, молекулярному кислороду или его метаболитам происходит по цепи сопряжённых редокс-пар. Следовательно, для управления защитной воспалительной реакцией редокс-активное средство самозащиты или имитирующий его сопрягающий фактор должен перенаправить поток электронов

из обычного русла управления процессами нормальной физиологии в сторону активации защитных средств. Сигналом для этого служит окислительный стресс, возбуждённый повреждающим фактором. Одновременно окислительный стресс индуцирует наработку редокс-активных средств самозащиты в результате окислительно-восстановительной или электрофильной модификации низкомолекулярных редокс-активных природных соединений. В результате перенаправления потока электронов по защитному руслу происходит сдвиг редокс-потенциала в нужном направлении, и гомеостаз возвращается к нормальным границам.

На основании представления о механизме редокс-регуляции биологических процессов открывается принципиально новый способ дизайна и разработки новых лекарственных средств. Он основан на разумной химической модификации природных низкомолекулярных редокс-активных соединений, биометаллов и органических соединений как животного, так и растительного происхождения. Оптимальным выглядит вариант синтеза комплексных соединений переходных биометаллов с защитным метаболитом низкомолекулярного редокс-активного соединения или его адекватной химической моделью. В состав комплексного соединения полезно вводить вспомогательный лиганд, необязательно редокс-активный, дополнительно поляризующий металл-комплексобразователь и выбранный редокс-активный лиганд. Комбинацией этих трёх составляющих комплексного соединения можно добиться нужного показателя его редокс-потенциала для переключения потока электронов в нужном направлении. Отсюда следует, что главным показателем при разработке фармакологически активного соединения выступает его свойство — редокс-активность, тогда как его структурные элементы могут быть выбраны довольно случайным образом.

В настоящем сообщении показана плодотворность такого подхода на примере дизайна и синтеза гастропротекторов. Оказалось, что комплексные соединения меди и цинка на базе легко доступных четырёх кумариновых лигандов обнаружили близкую гастрозащитную активность, заметно превышающую активность известного гастрозащитного лекарственного препарата сукралфата. Следует особо подчеркнуть, что в отличие от методов скрининга все восемь запланированных и синтезированных соединений оказались перспективными для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatia V., Tandon R.K. Stress and the gastrointestinal tract // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20, N 3. — P.332–339.
2. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 62, N 6. — P.591–599.

3. Alhazzani W., Alshahrani M., Moayyedi P. e.a. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2012. — Vol.122, N 3. — P. 107–114.
4. Jones M. P. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs // *J. Psychosom. Res.*, 2006. — Vol. 60, N 4. — P. 407–412.
5. Hawkey C. J. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1996. — Vol. 220. — P. 124–127.
6. Fujimori S., Gudis K., Takahashi Y. e.a. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 40, N 6. — P. 504–510.
7. Izzotti A., Durando P., Ansaldi F. e.a. Interaction between *Helicobacter pylori*, diet, and genetic polymorphisms as related to non-cancer diseases // *Mutat. Res.* — 2009. — Vol. 667, N 1–2. — P. 142–157.
8. Calvino Fernández M., Parra Cid T.H. *Pylori* and mitochondrial changes in epithelial cells. The role of oxidative stress // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2010. — Vol. 102, N 1. — P. 41–50.
9. Handa O., Naito Y., Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: a ROS-inducing bacterial species in the stomach // *Inflamm. Res.* — 2010 — Vol. 59, N 12. — P. 997–1003.
10. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole // *Clin. Drug Investig.*, 2012. — Vol. 32, N 4. — P. 221–233.
11. Valkhoff V.E., van Soest E.M., Masclee G.M. e.a. Prescription of nonselective NSAIDs, coxibs and gastroprotective agents in the era of rofecoxib withdrawal — a 617,400-patient study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012 — Vol. 36, N 8. — P. 790–799.
12. Sugano K., Kinoshita Y., Miwa H. e.a. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMC Gastroenterol.* — 2013. Vol. 13. — P. 54.
13. Moore R.A., Derry S., Simon L. S. e.a. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit-Risk // *Pain Pract.* — 2013. — Aug 14. doi: 10.1111/papr.12100. [Epub ahead of print].
14. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. N 9264. — P. 1222–1223.
15. Van der Linden M.W., Gaugris S., Kuipers E. J. e.a. Gastroprotection among new chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a study of utilization and adherence in The Netherlands // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2009. — Vol. 25, N 1. — P. 195–204.
16. Helsper C.W., Smeets H.M., Numans M.E. e.a. Trends and determinants of adequate gastroprotection in patients chronically using NSAIDs // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2009. — Vol. 18, N 9 — P. 800–806.
17. Valkhoff V.E., van Soest E.M., Sturkenboom M.C. e.a. Time-trends in gastroprotection with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31, N 11. — Vol. 1218–1228.
18. Chan J.K., Sleat G., Sharma S. e.a. Gastroprotection in trauma patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Surgeon.* — 2010. — Vol. 8. N 4. — P. 206–210.
19. Thiéfin G., Schwalm M. S. Underutilization of gastroprotective drugs in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Dig. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 43, N 3. — P. 209–214.
20. Morini S., Zullo A., Olivetti D. e.a. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45, N9. — P.780–784.
21. Suleyman H., Albayrak A., Bilic M. e.a. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment // *Inflammation.* — 2010. — Vol. 33, N 4. — P. 224–234.

22. Medlock S., Eslami S., Askari M. e.a. Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11, N 1. — P.1259–1269.e10.
23. Meagher E. A. Balancing gastroprotection and cardioprotection with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors: clinical implications // *Drug Saf.* — 2003. — Vol. 26, N 13. — P. 913–924.
24. Shin J.S., Abah U. Is routine stress ulcer prophylaxis of benefit for patients undergoing cardiac surgery? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 14, N5. — P. 622–628.
25. Patel A.J., Som R. What is the optimum prophylaxis against gastrointestinal haemorrhage for patients undergoing adult cardiac surgery: histamine receptor antagonists, or proton-pump inhibitors? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2013. — Vol. 16, N 3. — P. 356–360.
26. Taché Y., Garrick T., Raybould H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function // *Gastroenter.* — 1990. — Vol. 98, N 2. — P. 517–528.
27. Filaretova I. P. [Stress and formation of ulci in the stomach: the gastroprotective role of glucocorticoid hormones] // *Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* — 2009. — Vol. 95, N 10. — P. 1160–1170.
28. Gyires K., Németh J., Zádori Z. S. Gastric mucosal protection and central nervous system // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19, N 1. — P. 34–39.
29. Gadekar R., Singour P.K., Chaurasiya P.K. e.a. A potential of some medicinal plants as an antiulcer agents // *Pharmacogn. Rev.* — 2010. — Vol. 4, N 8. — P. 136–146.
30. Rozza A. L., Pellizzon C. H. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 27, N 1. — P. 51–63.
31. Morais T. C., Pinto N. B., Carvalho K. M. e. a. Protective effect of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale*) on ethanol-induced gastric damage in mice // *Chem. Biol. Interact.* — 2010 — Vol. 183, N 1. — P. 264–269.
32. Tankam J. M., Sawada Y., Ito M. Regular ingestion of cinnamon cortex pulveratus offers gastroprotective activity in mice // *J. Nat. Med.* — 2013. — Vol. 67, N 2. — P. 289–295.
33. Santin J. R., Lemos M., Klein-Júnior L. C. e. a. Gastroprotective activity of essential oil of the *Syzygium aromaticum* and its major component eugenol in different animal models // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 383, N 2. — P. 149–158.
34. Matsuda H., Li Y., Yoshikawa M. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulfhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by momordin Ic, an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65, N 2. — P. PL27–PL32.
35. Fernandes C., De Souza H., De Oliveria G. e. a. Investigation of the mechanisms underlying the gastroprotective effect of cymbopogon citratus essential oil // *J. Young Pharm.* — 2012. — Vol. 4, N 1. — P. 28–32.
36. Rozza A. L., Hiruma-Lima C. A., Takahira R. K. e. a. Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection // *Chem. Biol. Interact.* — 2013. — Vol. 206, N 2. — P. 272–278.
37. Odabasoglu F., Cakir A., Suleyman H. e. a. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats // *J. Ethnopharmacol.* — 2006. — Vol. 103, N 1. — P. 59–65.
38. de Souza Almeida E. S., Filho V. C., Niero R. e. a. Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models // *J. Ethnopharmacol.* — 2011. — Vol. 134, N 3. — P. 630–636.
39. Freitas F. F., Fernandes H. B., Piauilino C. A. e. a. Gastroprotective activity of *Zanthoxylum rhoifolium* Lam. in animal models // *J. Ethnopharmacol.* — 2011. — Vol. 137, N 1. — P. 700–708.
40. de-Faria F. M., Almeida A. C., Luiz-Ferreira A. e. a. Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle* L. // *J. Ethnopharmacol.* — 2012. — Vol. 139, N 1. — P. 234–243.
41. Tamashiro Filho P., Sikiru Olaitan B., Tavares de Almeida D. A. e. a. Evaluation of antiulcer activity and mechanism of action of methanol stem bark extract of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. (Lytraceae) in experimental animals // *J. Ethnopharmacol.* — 2012. — Vol. 144, N 3. — P. 497–505.
42. Rodrigues P. de A., de Moraes S. M., de Souza C. M. Gastroprotective effect of barbatusin and 3-beta-hydroxy-3-deoxibarbatusin, quinonoid diterpenes isolated from *Plectranthus grandis*, in ethanol-induced gastric lesions in mice // *J. Ethnopharmacol.* — 2010 — Vol. 127, N 3. — P. 725–730.
43. Vera-Arzave C., Antonio L. C., Arrieta J. e. a. Gastroprotection of suaveolol, isolated from *Hyptis suaveolens*, against ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats: role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryls // *Molecules.* — 2012. — Vol. 17, N 8. — P. 8917–8927.
44. Oliveira I. S., da Silva F. V., Viana A. F. e. a. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 385, N 9. — P. 899–908.
45. Silva M. I., Moura B. A., Neto M. R. e. a. Gastroprotective activity of iso-pulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 380, N 3. — P. 233–245.
46. Brooks J., Warburton R., Beales I. L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther. Adv. Chronic Dis.* — 2013. — Vol. 4, N 5. — P. 206–222.
47. Leontiadis G. I., Sreedharan A., Dorward S. e. a. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding // *Health Technol. Assess.* — 2007. — Vol. 11, N 51. — P. iii-iv, 1–164.
48. Ament P. W., Dicola D. B., James M. E. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors // *Am. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 86, N 1. — P. 6–70.
49. Heidelbaugh J. J., Metz D. C., Yang Y. X. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? // *Int. J. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 66, N 6. — P. 582–591.
50. Fukushima K., Aoi Y., Kato S. e. a. Gastro-protective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 19. — P. 3031–3037.
51. Bello A. E. DUEXIS (®) (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* — 2012. — Vol. 4, N 5. — P. 327–339.
52. Villegas I., La Casa C., de la Lastra C. A. e. a. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 74, N 7. — P. 873–884.
53. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, N 18, — P. 2147–2160.
54. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медгиз. — 1963. — 146 с.
55. Frechilla D., Lasheras B., Ucelay M. e. a. Protection by copper (II) complexes in various models of ulceration in rat // *Arzneimittelforschung.* — 1991. — Vol. 41, N 1. — P. 40–42.
56. Rainsford K. D., Whitehouse M. W. Anti-ulcer activity of a slow-release zinc complex, zinc monoglycerolate (Gly-zinc) // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 44, N 6. — P. 476–482.

57. Hajrezaie M., Golbabapour S., Hassandarvish P. e.a. Acute toxicity and gastroprotection studies of a new Schiff base derived copper (II) complex against ethanol-induced acute gastric lesions in rats // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 12. — P. e51537.
58. Golbabapour S., Gwaram N.S., Hassandarvish P. e.a. Gastroprotection studies of Schiff base zinc (II) derivative complex against acute superficial hemorrhagic mucosal lesions in rats // PLoS One. — 2013. — Vol.8, N 9. — P. e75036.
59. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. e.a. Leptin in gastro-protection induced by cholecystokinin or by a meal. Role of vagal and sensory nerves and nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 374, N 2. — P. 263–276.
60. Mózsik G., Szolcsányi J., Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 33. — P. 5180–5184.
61. Mózsik G., Dömötör A., Abdel-Salam O.M. Molecular pharmacological approach to drug actions on the afferent and efferent fibres of the vagal nerve involved in gastric mucosal protection in rats // Inflammo-pharmacology. — 2006. — Vol. 14, N 5–6. — P. 243–249.
62. Evangelista S. Role of sensory neurons in restitution and healing of gastric ulcers // Curr. Pharm. Des. — 2006. — Vol. 12, N 23. — P. 2977–2984.
63. Castelo A.P., Arruda B.N., Coelho R.G. e.a. Gastroprotective effect of *Serjania erecta* Radlk (Sapindaceae): involvement of sensory neurons, endogenous nonprotein sulfhydryls, and nitric oxide // J. Med. Food — 2009. — Vol. 12, N 6. — P. 1411–1415.
64. Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P.C. e.a. Effect of central and peripheral actions of histamine and its metabolite N-alpha methyl histamine on gastric secretion and acute gastric lesions // J. Physiol. Pharmacol. — 2001. — Vol. 52, N 4, Pt 1. — P. 625–638.
65. Coruzzi G., Adami M., Pozzoli C. e.a. Selective histamine H₃ and H₄ receptor agonists exert opposite effects against the gastric lesions induced by HCl in the rat stomach // Eur. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 669, N 1–3. — P. 121–127.
66. Hampton D.D., Hale L.P. Mast cells are critical for protection against peptic ulcers induced by the NSAID piroxicam // PLoS One. — 2011. — Vol.6, N 8. — P. e23669.
67. Filaretova L. Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy // Curr. Pharm. Des. — 2013. — Vol. 19, N 1. — P. 29–33.
68. Lang F., Shumilina E. Regulation of ion channels by the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 // FASEB J. — 2013. — Vol. 27, N 1. — P. 3–12.
69. Nasadyuk C., Sklyarov A. Thymohexin exhibits cytoprotective effect in experimental gastric lesions in rats both through the inhibition of inducible nitric oxide synthase and reduction of oxidative mucosal damage // Regul. Pept. — 2013. — Vol. 180. — P. 50–57.
70. Rozza A.L., Moraes T. de M., Kushima H. e.a. Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E₂ // Chem. Biol. Interact. — 2011. — Vol. 189, N 1–2. — P. 82–89.
71. Sibilia V., Pagani F., Bulgarelli I. e.a. TLQP-21, a VGF-derived peptide, prevents ethanol-induced gastric lesions: insights into its mode of action // Neuroendocrinology — 2010. — Vol. 92, N 3. — P. 189–197.
72. Evangelista S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing // Curr. Pharm. Des. — 2009. — Vol. 15, N 30. — P. 3571–3576.
73. Isbil-Buyukcoskun N., Gulec G., Cam-Etoz B. e.a. Peripheral GLP-1 gastroprotection against ethanol: the role of exendin, NO, CGRP, prostaglandins and blood flow // Regul. Pept. — 2009. — Vol. 152, N 1–3. — P. 22–27.
74. de Almeida A.B., Luiz-Ferreira A., Cola M. e.a. Anti-ulcerogenic mechanisms of the sesquiterpene lactone onopordopicrin-enriched fraction from *Arctium lappa* L. (Asteraceae): role of somatostatin, gastrin, and endogenous sulfhydryls and nitric oxide. J. Med. Food. — 2012. — Vol. 15, N 4. — P. 378–383.
75. Hata S., Sorimachi H. [Physiological importance of calpains in gastric mucosal defense] // Nihon Rinsho. — 2011. — Vol. 69, N 6. — P. 1116–1122.
76. Peskar B.M., Sawka N., Ehrlich K. e.a. Role of cyclooxygenase-1 and -2, phospholipase C, and protein kinase C in prostaglandin-mediated gastroprotection // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 305, N 3. — P. 1233–1238.
77. Mahoney J.M., Waterbury L.D. The effect of orally administered prostaglandins on gastric mucus secretion in the rat // Prostaglandins Med. — 1981. — Vol. 7, N 2. — P. 101–107.
78. Peskar B.M., Maricic. Role of prostaglandins in gastroprotection // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, 9 Suppl. — P. 23S–29S.
79. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. e.a. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation // J. Physiol. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56, Suppl. 5. — P. 33–55.
80. Wallace J.L., de Lima O.M. Jr., Fiorucci S. Lipoxins in gastric mucosal health and disease // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2005. — Vol. 73, N 3–4. — P. 251–255.
81. Pajdo R., Brzozowski T., Szlachcic A. e.a. Lipoxins, the novel mediators of gastroprotection and gastric adaptation to ulcerogenic action of aspirin // Curr. Pharm. Des. — 2011. — Vol. 17, N 16. — P. 1541–1551.
82. Morsy M.A., Fouad A.A. Mechanisms of gastroprotective effect of eugenol in indomethacin-induced ulcer in rats // Phytother. Res. — 2008. — Vol. 22, N 10. — P. 1361–1366.
83. Fesharaki M., Nasimi A., Mokhtari S. e.a. Reactive oxygen metabolites and anti-oxidative defenses in aspirin-induced gastric damage in rats: Gastroprotection by Vitamin E // Pathophysiology. — 2006. — Vol. 13, N 4. — P. 237–243.
84. Calatayud S., Sanz M.J., Canet A. e.a. Mechanisms of gastroprotection by transdermal nitroglycerin in the rat // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 127, N 5. — P. 1111–1118.
85. Kwiecień S., Pawlik M.W., Brzozowski T. e.a. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin and (NO) donors in protection of gastric mucosa against stress // J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 2. — P. 103–115.
86. Klein-Júnior L.C., Santin J.R., Lemos M. e.a. Role of gastric mucus secretion, oxinitergic system and sulfhydryl groups on the gastroprotection elicited by Polygala cyparissias (Polygalaceae) in mice // J. Pharm. Pharmacol. — 2013. — Vol. 65, N 5. — P. 767–776.
87. Szlachcic A., Krzysiek-Maczka G., Pajdo R. e.a. The impact of asymmetric dimethylarginine (ADAMA), the endogenous nitric oxide (NO) synthase inhibitor, to the pathogenesis of gastric mucosal damage // Curr. Pharm. Des. — 2013. — Vol. 19, N 1. — P. 90–97.
88. Liu L., Cui J., Song C.J. e.a. H (2)S-releasing aspirin protects against aspirin-induced gastric injury via reducing oxidative stress // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 9. — P. e46301.
89. Magierowski M., Jasnos K., Kwiecień S. e.a. [Role of hydrogen sulfide in the physiology of gastrointestinal tract and in the mechanism of gastroprotection] // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). — 2013. — Vol. 67. — P. 150–156.
90. Aboubakr E.M., Taye A., El-Moselhy M.A. e.a. Protective effect of hydrogen sulfide against cold restraint stress-induced gastric mucosal injury in rats // Arch. Pharm. Res. — 2013. — Vol. 36, N 12. — P. 1507–1515.
91. Gomes A.S., Gadelha G.G., Lima S.J. e.a. Gastroprotective effect of heme-oxygenase 1/biliverdin/CO pathway in ethanol-induced gastric damage in mice // Eur. J. Pharmacol. — 2010. — Vol. 642, N 1–3. — P. 140–145.
92. Maria A.O., Donadel S., Wendel G.H. e.a. Gastric anti-ulcer activity of several alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds in rats // Biol. Pharm. Bull. — 2000. — Vol. 23, N 5. — P. 555–557.

93. Mizushima T. Various stress proteins protect gastric mucosal cells against non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Inflammopharmacology* — 2007. — Vol. 15, N 2. — P. 67–73.
94. Choi S. R., Lee S. A., Kim Y. J. e. a. Role of heat shock proteins in gastric inflammation and ulcer healing // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60, Suppl. 7. — P. 5–17.
95. Namba T., Hoshino T., Suemasu S. e. a. Suppression of expression of endoplasmic reticulum chaperones by *Helicobacter pylori* and its role in exacerbation of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric lesions // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, N 48. — P. 37302–37313.
96. Luiz-Ferreira A., Cola M., Barbastefano V. e. a. *Indigofera suffruticosa* Mill as new source of healing agent: involvement of prostaglandin and mucus and heat shock proteins // *J. Ethnopharmacol.* — 2011. — Vol. 137, N 1. — P. 192–198.
97. Buettner G. R., Wagner B. A., Rodgers V. G. Quantitative redox biology: an approach to understand the role of reactive species in defining the cellular redox environment // *Cell Biochem. Biophys.* — 2013. — Vol. 67, N 2. — P. 477–483.
98. Go Y. M., Jones D. P. The redox proteome // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, N 37. — P. 26512–26520.
99. Repetto M. G., Llesuy S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2002. — Vol. 35, N 5. — P. 523–534.
100. Shirwaikar A., Ram H. N., Mohapatra P. Antioxidant and antiulcer activity of aqueous extract of a polyherbal formulation // *Indian J. Exp. Biol.* — 2006. — Vol. 44, N 6. — P. 474–480.
101. Blank M. A., Ems B. L., O'Brien L. M. e. a. Flavonoid-induced gastroprotection in rats: role of blood flow and leukocyte adherence // *Digestion.* — 1997. — Vol. 58, N 2. — P. 147–154.
102. Zafra-Stone S., Yasmin T., Bagchi. e. a. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2007. — Vol. 51, N 6. — P. 675–683.
103. Campos D. A., de Lima A. F., Ribeiro S. R. e. a. Gastroprotective effect of a flavone from *Lonchocarpus araripensis* Benth. (Leguminosae) and the possible mechanism // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 60, N 3. — P. 391–397.
104. Abdel-Raheem I. T. Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* — 2010. — Vol. 107, N 3. — P. 742–750.
105. Huilgol S. V., Jamadar M. G. Silymarin, an antioxidant bioflavonoid, inhibits experimentally-induced peptic ulcers in rats by dual mechanisms // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 63–66.
106. Carvalho A. C., Guedes M. M., de Souza A. L. e. a. Gastroprotective effect of mangiferin, a xanthonoid from *Mangifera indica*, against gastric injury induced by ethanol and indomethacin in rodents // *Planta Med.* — 2007. — Vol. 73, N 13. — P. 1372–1376.
107. Abdelwahab S. Protective mechanism of gallic acid and its novel derivative against ethanol-induced gastric ulcerogenesis: Involvement of immunomodulation markers, Hsp70 and Bcl-2-associated X protein // *Int. Immunopharmacol.* — 2013. — Vol. 16, N 2. — P. 296–305.
108. Sen S., Asokkumar K., Umamaheswari M. e. a. Antiulcerogenic effect of gallic acid in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue // *Indian J. Pharm. Sci.* — 2013. — Vol. 75, N 2. — P. 149–155.
109. Mahattanadul S., Nakamura T., Panichayupakaranant P. e. a. Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system // *Phytomedicine.* — 2009. — Vol. 16, N 4. — P. 342–351.
110. Tuorkey M., Karolin K. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidant, IL-6 and enzyme activities // *Biomed Environ Sci.* — 2009. — Vol. 22, N 6 — P. 488–495.
111. Mei X., Xu D., Wang S. e. a. [Pharmacological researches of curcumin solid dispersions on experimental gastric ulcer] // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* — 2009. — Vol. 34, N 22. — P. 2920–2923.
112. Morsy M. A., El-Moselhy M. A. Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats // *Pharmacology.* — 2013. — Vol. 91, N 5–6. — P. 267–274.
113. Pohle T., Brzozowski T., Becker J. C. e. a. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, N 5. — P. 677–687.
114. Becker J. C., Gresser N., Boknik P. e. a. Gastroprotection by vitamin C — a heme oxygenase-1-dependent mechanism? // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 312, N 2. — P. 507–512.
115. Koc M., Imik H., Odabasoglu F. Gastroprotective and antioxidative properties of ascorbic acid on indomethacin-induced gastric injuries in rats // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2008. — Vol. 126, N 1–3. — P. 222–236.
116. Jainu M., Mohan K. V. Protective role of ascorbic acid isolated from *Cissus quadrangularis* on NSAID induced toxicity through immunomodulating response and growth factors expression // *Int. Immunopharmacol.* — 2008. — Vol. 8, N 13–14. — P. 1721–1727.
117. Huilgol S. V., Kumar V. H. Evaluation of antiulcerogenic potential of antioxidant α -tocopherol in pylorus-ligated albino rats // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* — 2013. — Oct 11:1–5.
118. Abdallah D. M. Nicotinamide alleviates indomethacin-induced gastric ulcers: a novel antiulcer agent // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 627, N 1–3. — P. 276–280.
119. Brzozowski T., Konturek P. C., Chlopicki S. e. a. Therapeutic potential of 1-methylnicotinamide against acute gastric lesions induced by stress: role of endogenous prostacyclin and sensory nerves // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2008. — Vol. 326, N 1. — P. 105–116.
120. Ligumsky M., Sestieri M., Okon E. e. a. Antioxidants inhibit ethanol-induced gastric injury in the rat. Role of manganese, glycine, and carotene // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30, N 9. — P. 854–860.
121. El-Abhar H. S. Coenzyme Q10: a novel gastroprotective effect via modulation of vascular permeability, prostaglandin E₂, nitric oxide and redox status in indomethacin-induced gastric ulcer model // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 649, N 1–3. — P. 314–319.
122. Motawi T. K., Abd Elgawad H. M., Shahin N. N. Modulation of indomethacin-induced gastric injury by spermine and taurine in rats // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* — 2007. — Vol. 21, N 5. — P. 280–288.
123. Bandyopadhyay D., Biswas K., Bandyopadhyay U. e. a. Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical // *J. Pineal Res.* — 2000. — Vol. 29, N 3. — P. 143–151.
124. Bandyopadhyay D., Biswas K., Bhattacharyya M. e. a. *Indian J. Exp. Biol.* — 2002. — Vol. 40, N 6. — P. 693–705.
125. Ganguly K., Kundu P., Banerjee A. e. a. Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 41, N 6. — P. 911–925.
126. Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin // *Curr. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 13, N 10. — P. 1187–1202.
127. Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 57, Suppl. 5. — P. 51–66.
128. Maity P., Bindu S., Dey S. Melatonin reduces indomethacin-induced gastric mucosal cell apoptosis by preventing mitochondrial oxidative stress and the activation of mitochondrial pathway of apoptosis // *J. Pineal Res.* — 2009. — Vol. 46, N 3. — P. 314–323.
129. Mohamadin A. M., Ashour O. M., El-Sherbeny N. A. e. a. Melatonin protects against hydrogen peroxide-induced

- gastric injury in rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2009. — Vol. 36, N 4. — P. 367–372.
130. Konturek P.C., Konturek S.J., Celinski K. e.a. Role of melatonin in mucosal gastroprotection against aspirin-induced gastric lesions in humans // *J. Pineal Res.* — 2010. — Vol. 48, N 4. — P. 318–323.
 131. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D. e.a. Mechanisms of Esophageal Protection, Gastroprotection and Ulcer Healing by Melatonin. Implications for the Therapeutic Use of Melatonin in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Peptic Ulcer Disease // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Nov 18. [Epub ahead of print].
 132. Brzozowska I., Ptak-Belowska A., Pawlik M. e.a. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60. — Suppl. 7. — P. 47–56.
 133. Natale G., Lazzeri G., Lubrano V., Colucci R. e.a. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 195, N 1. — P. 62–72.
 134. Guedes M.M., Carvalho A.C., Lima A.F. e.a. Gastroprotective mechanisms of centipedic acid, a natural diterpene from *Egletes viscosa* LESS // *Biol. Pharm. Bull.* — 2008. — Vol. 31, N 7. — P. 1351–1355.
 135. Klein-Júnior L.C., Santin J.R., Lemos M. e.a. Role of gastric mucus secretion, oxinitergic system and sulfhydryl groups on the gastroprotection elicited by *Polygala cyparissias* (Polygalaceae) in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 65, N 5. — P. 767–776.
 136. Szabo S., Nagy L., Plebani M. Glutathione, protein sulfhydryls and cysteine proteases in gastric mucosal injury and protection // *Clin. Chim. Acta.* — 1992. — Vol. 206, N 1–2. — P. 95–105.
 137. Pongpiriyadacha Y., Matsuda H., Morikawa T. e.a. Protective effects of polygodial on gastric mucosal lesions induced by necrotizing agents in rats and the possible mechanisms of action // *Biol. Pharm. Bull.* — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 651–657.
 138. Zhang X., Bi C., Fan Y. e.a. Protein and non-protein sulfhydryls and disulfides in gastric mucosa and liver after gastrotoxic chemicals and sucralfate: possible new targets of pharmacologic agents // *World J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 14. — P. 2053–2060.
 139. Moura Rocha N.F., Venâncio E.T., Moura B.A. e.a. Gastroprotection of (-)-alpha-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 63–71.
 140. Shin I.S., Jeon W.Y., Shin H.K. e.a. Banhabaekchulchunma-tang, a traditional herbal formula attenuates absolute ethanol-induced gastric injury by enhancing the antioxidant status // *BMC Complement. Altern. Med.* — 2013. — Vol. 13, N 1. — P. 170.
 141. Tan A., Nakamura H., Kondo N. e.a. Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice // *Free Radic. Res.* — 2007. — Vol. 41, N 8. — P. 861–869.
 142. Amanvermez R., Tunçel O.K., Demir S. e.a. Protective effects of cysteine, methionine and vitamin C on the stomach in chronically alcohol treated rats // *J. Appl. Toxicol.* — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 591–598.
 143. Tunc T., Oter S., Güven A. e.a. Protective effect of sulfhydryl-containing antioxidants against ischemia/reperfusion injury of prepubertal rat intestine // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24, N 4. — P. 681–687.
 144. Kolgazi M., Jahovic N., Yüksel M. e.a. Alpha-lipoic acid modulates gut inflammation induced by trinitrobenzene sulfonic acid in rats // *J Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 11. — P. 1859–1865.
 145. Sehirli O., Tatlıdede E., Yüksel M. e.a. Antioxidant effect of alpha-lipoic acid against ethanol-induced gastric mucosal erosion in rats // *Pharmacology.* — 2008. — Vol. 81, N 2. — P. 173–180.
 146. Guven A., Tunc T., Topal T. e.a. Alpha-lipoic acid and ebselen prevent ischemia/reperfusion injury in the rat intestine // *Surg Today.* — 2008. — Vol. 38, N 11. — P. 1029–1035.
 147. Karakoyun B., Yüksel M., Ercan F. e.a. Alpha-lipoic acid improves acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats // *Inflammation.* — 2009. — Vol. 32, N 1. — P. 37–46.
 148. Tunc T., Uysal B., Atabek C. e.a. Erdosteine and ebselen as useful agents in intestinal ischemia/reperfusion injury // *J. Surg. Res.* — 2009. — Vol. 155, N 2. — P. 210–216.
 149. Lou L.X., Geng B., Du J.B. e.a. Hydrogen sulphide-induced hypothermia attenuates stress-related ulceration in rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2008. — Vol. 35, N 2. — P. 223–228.
 150. Medeiros J.V., Bezerra V.H., Gomes A.S. e.a. Hydrogen sulfide prevents ethanol-induced gastric damage in mice: role of ATP-sensitive potassium channels and capsaicin-sensitive primary afferent neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2009. — Vol. 330. — N 3. — P. 764–770.
 151. Coruzzi G., Adami M., Pozzoli C. e.a. Functional and histologic assessment of rat gastric mucosa after chronic treatment with sulphurous thermal water // *Pharmacology.* — 2010. — Vol. 85, N 3. — P. 146–152.
 152. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Interaction of the anti-inflammatory seleno-organic compound ebselen with acid secretion in isolated parietal cells and gastric H⁺/K⁺ (+)-ATPase // *Biochem. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 40, N 9. — P. 1997–2003.
 153. Ineu R.P., Pereira M.E., Aschner M. e.a. Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: Involvement of oxidative stress // *Food Chem. Toxicol.* — 2008. — Vol. 46, N 9. — P. 3023–3029.
 154. Prigol M., Wilhelm E.A., Schneider C.C. e.a. Protective effect of unsymmetrical dichalcogenide, a novel antioxidant agent, in vitro and an in vivo model of brain oxidative damage // *Chem. Biol. Interact.* — 2008. — Vol. 176, N 2–3. — P. 129–136.
 155. Kim J.H., Park S.H., Nam S.W. e.a. Gastroprotective effect of selenium on ethanol-induced gastric damage in rats // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13, N 5. — P. 5740–5750.
 156. Atukeren P., Aydin S., Uslu E. e.a. Redox homeostasis of albumin in relation to alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2010. — Vol. 3, N 3. — P. 206–213.
 157. Scott B.C., Aruoma O.I., Evans P.J. e.a. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation // *Free Radic. Res.* — 1994. — Vol. 20, N 2. — P. 119–133.
 158. Moini H., Packer L., Saris N.E. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 182, N 1. — P. 84–90.
 159. Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid // *Med. Hypotheses* — 2006. — Vol. 66, N 1. — P. 110–117.
 160. Yamasaki M., Kawabe A., Nishimoto K. e.a. Dihydro-alpha-lipoic acid has more potent cytotoxicity than alpha-lipoic acid // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* — 2009. — Vol. 45, N 5–6. — P. 275–280.
 161. Wang X., Yu Y., Ji L. e.a. Alpha-lipoic acid protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple target effects // *Food Chem. Toxicol.* — 2011. — Vol. 49, N 11. — P. 2750–2757.
 162. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. e.a. Evidence that α -lipoic acid inhibits NF- κ B activation independent of its antioxidant function // *Inflamm. Res.* — 2011. — Vol. 60, N 3. — P. 219–225.
 163. Ong S.L., Vohra H., Zhang Y. e.a. The effect of alpha-lipoic acid on mitochondrial superoxide and glucocorticoid-induced hypertension // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 517045.
 164. Izgüt-Uysal V.N., Ağaç A., Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa // *J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36, N 4. — P. 231–236.
 165. Arafa H.M., Sayed-Ahmed M.M. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in

- rats // *Pharmacol. Res.* — 2003. — Vol. 48, N 3. — P. 285–290.
166. Derin N., Izzut-Uysal V.N., Agac A. e. a. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 55, N 3. — P. 595–606.
 167. Dokmeci D., Akpolat M., Aydogdu N. e. a. L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats // *Pharmacol. Rep.* — 2005. — Vol. 57, N 4. — P. 481–488.
 168. Erkin B., Dokmeci D., Altaner S. e. a. Gastroprotective effect of L-carnitine on indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats: a preliminary study // *Folia Med. (Plovdiv)*. — 2006, Vol. 48, N 3–4. — P. 86–89.
 169. Izzüt-Uysal V.N., Bülbül M., Tan R. e. a. Effect of chronic stress and L-carnitine on rat stomach // *J. Physiol. Sci.* — 2007. — Vol. 57, N 3. — P. 187–192.
 170. Zhao F., Liu Z. Q. Comparison of antioxidant effectiveness of lipoic acid and dihydrolipoic acid // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* — 2011. — Vol. 25, N 4. — P. 216–223.
 171. Jones D. P. Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2008. — Vol. 295, N 4. — P. C849–C868.
 172. Jones D. P. Redox sensing: orthogonal control in cell cycle and apoptosis signaling // *J. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 268, N 5. — P. 432–448.
 173. Jones D.P., Go Y. M. Mapping the cysteine proteome: analysis of redox-sensing thiols // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 103–112.
 174. Jacobs A. T., Marnett L. J. Systems analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress // *Acc. Chem. Res.* — 2010. — Vol. 43, N 5. — P. 673–683.
 175. Held J. M., Gibson B. W. Regulatory control or oxidative damage? Proteomic approaches to interrogate the role of cysteine oxidation status in biological processes // *Mol Cell Proteomics.* — 2012. — Vol. 11, N 4: R111.013037.
 176. Cai Z., Yan L. J. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health // *J. Biochem. Pharmacol. Res.* — 2013. — Vol. 1, N 1. — P. 15–26.
 177. Sundar I. K., Caito S., Yao H., Rahman I. Oxidative stress, thiol redox signaling methods in epigenetics // *Methods Enzymol.* — 2010. — Vol. 474. — P. 213–244.
 178. Satoh T., Lipton S. A. Redox regulation of neuronal survival mediated by electrophilic compounds // *Trends Neurosci.* — 2007. — Vol. 30, N 1. — P. 37–45.
 179. Forman H. J., Fukuto J. M., Miller T. The chemistry of cell signaling by reactive oxygen and nitrogen species and 4-hydroxynonenal // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2008. — Vol. 477, N 2. — P. 183–195.
 180. Groeger A. L., Freeman B. A. Signaling actions of electrophiles: anti-inflammatory therapeutic candidates // *Mol. Interv.* — 2010. — Vol. 10, N 1. — P. 39–50.
 181. Go Y.M., Jones D. P. Redox clamp model for study of extracellular thiols and disulfides in redox signaling // *Methods Enzymol.* — 2010. — Vol. 474. — P. 165–179.
 182. Banerjee R. Redox outside the box: linking extracellular redox remodeling with intracellular redox metabolism // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, N 7. — P. 4397–4402.
 183. Bykova N. V., Rampitsch C. Modulating protein function through reversible oxidation: Redox-mediated processes in plants revealed through proteomics // *Proteomics.* — 2013. — Vol. 13, N 3–4. — P. 579–596.
 184. Go Y.M., Jones D.P. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 48, N 2. — P. 173–181.
 185. Bindoli A., Rigobello M. P. Principles in redox signaling: from chemistry to functional significance // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1557–1593.
 186. Messens J., Collet J. F. Thiol-disulfide exchange in signaling: disulfide bonds as a switch // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1594–1596.
 187. Jones D. P. Redefining oxidative stress // *Antioxid. Redox Signal.* — 2006. — Vol. 8, N 9–10. — P. 1865–1879.
 188. Kemp M., Go Y. M., Jones D. P. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology // *Free Radic. Biol. Med.* — 2008. — Vol. 44, N 6. — P. 921–937.
 189. Jensen K. S., Hansen R. E., Winther J. R. Kinetic and thermodynamic aspects of cellular thiol-disulfide redox regulation // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 1047–1058.
 190. Nagy P. Kinetics and mechanisms of thiol-disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1623–1641.
 191. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 27, N 9–10. — P. 916–921.
 192. Dickinson D. A., Forman H. J. Cellular glutathione and thiols metabolism // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 64, N 5–6. — P. 1019–1026.
 193. Meyer A. J., Hell R. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups // *Photosynth. Res.* — 2005. — Vol. 86, N 3. — P. 435–457.
 194. Bukowska B. [Glutathione functions and factors decreasing its concentration] // *Med. Pr.* — 2005. — Vol. 56, N 1. — P. 69–80.
 195. Fujii J., Ito J. I., Zhang X. a. o. *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2011. — Vol. 49, N 2. — P. 70–78.
 196. Aon M. A., Stanley B. A., Sivakumaran V. a. o. Glutathione/thioredoxin systems modulate mitochondrial H₂O₂ emission: an experimental-computational study // *J. Gen. Physiol.* — 2012. — Vol. 139, N 6. — P. 479–491.
 197. Fratelli M., Goodwin L. O., Ørom U. A. a. o. Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, N 39. — P. 13998–14003.
 198. Biswas S., Chida A. S., Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling // *Biochem. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 71, N 5. — P. 551–564.
 199. Zhang H., Forman H. J. Glutathione synthesis and its role in redox signaling // *Semin. Cell Dev. Biol.* — 2012. — Vol. 23, N 7. — P. 722–728.
 200. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Саприн А. Н. и др. // *Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук.* — 2010, № 3. — С. 46–54.
 201. Tew K. D., Townsend D. M. Glutathione-S-transferases as determinants of cell survival and death // *Antioxid. Redox Signal.* — 2012. — Vol. 17, N 12. — P. 1728–1737.
 202. Sears M. E. Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification — a review // *Scientific World Journal.* — 2013. — Apr 18. — 2013: 219840.
 203. Grek C. L., Zhang J., Manevich Y. a. o. Causes and consequences of cysteine S-glutathionylation // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, N 37. — P. 26497–26504.
 204. Demasi M., Netto L. E., Silva G. M. a. o. Redox regulation of the proteasome via S-glutathionylation // *Redox Biol.* — 2013. — N 2. — P. 44–51.
 205. Jones D. P. Extracellular redox state: refining the definition of oxidative stress in aging // *Rejuvenation Res.* — 2006. — Vol. 9, N 2. — P. 169–181.
 206. Harris C., Shuster D. Z., Roman Gomez R. a. o. Inhibition of glutathione biosynthesis alters compartmental redox status and the thiol proteome in organogenesis-stage rat conceptuses // *Free Radic. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 63. — P. 325–337.
 207. Lushchak V. I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions // *J. Amino Acids.* — 2012: 736837.
 208. Satoh T., McKercher S. R., Lipton S. A. Nrf2/ARE-mediated antioxidant actions of pro-electrophilic drugs // *Free Radic. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 65. — P. 645–657.
 209. Schafer F. Q., Buettner G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 30, N 11. — P. 1191–1212.
 210. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R. a. o. Interference of plasmatic reduced glutathione and hemolysis on glutathione disulfide levels in human blood. *Free Radic. Res.* — 2004. — Vol. 38, N 10. — P. 1101–1106.

211. Deneke S.M. Thiol-based antioxidants // *Curr. Top. Cell Regul.* — 2000. — Vol. 36. — P. 151–180.
212. Jones D.P., Carlson J.L., Mody V.C.a.o. Redox state of glutathione in human plasma // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 28, N 4. — P. 625–635.
213. Birtić S., Colville L., Pritchard H.W.a.o. Mathematically combined half-cell reduction potentials of low-molecular-weight thiols as markers of seed ageing // *Free Radic. Res.* — 2011. — Vol. 45, N 9. — P. 1093–1102.
214. Roede J.R., Uppal K., Liang Y.a.o. Characterization of plasma thiol redox potential in a common marmoset model of aging // *Redox Biol.* — 2013. — Vol. 1, N 1. — P. 387–393.
215. Go Y.M., Jones D.P. Intracellular proatherogenic events and cell adhesion modulated by extracellular thiol/disulfide redox state // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, N 22. — P. 2973–2980.
216. Anderson C.L., Iyer S.S., Ziegler T.R.a.o. Control of extracellular cysteine/cystine redox state by HT-29 cells is independent of cellular glutathione // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 293, N 3. — P. R1069–R1075.
217. Blanco R.A., Ziegler T.R., Carlson B.A.a.o. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86, N 4. — P. 1016–1023.
218. Jones D.P., Park Y., Gletsu-Miller N.a.o. Dietary sulfur amino acid effects on fasting plasma cysteine/cystine redox potential in humans // *Nutrition.* — 2011. — Vol. 27, N 2. — P. 199–205.
219. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2011. — Vol. 48, N 1. — P. 26–32.
220. Jiang T., Yin F., Yao J.a.o. Lipoic acid restores age-associated impairment of brain energy metabolism through the modulation of Akt/JNK signaling and PGC1 α transcriptional pathway // *Aging Cell.* — 2013. — Vol. 12, N 6. — P. 1021–1031.
221. Ziegler D.M., Duffel M.W., Poulsen L.L. Studies on the nature and regulation of the cellular thio: disulphide potential // *Ciba Found. Symp.* — 1979. — Vol. 72. — P. 191–204.
222. O'Brian C.A., Chu F. Post-translational disulfide modifications in cell signaling — role of inter-protein, intra-protein, S-glutathionyl, and S-cys-teaminyl disulfide modifications in signal transmission // *Free Radic. Res.* — 2005. — Vol. 39, N 5. — P. 471–480.
223. Wood P.L., Khan M.A., Moskal J.R. Cellular thiol pools are responsible for sequestration of cytotoxic reactive aldehydes: central role of free cysteine and cysteamine // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1158. — P. 158–163.
224. Van Laer K., Hamilton C.J., Messens J. Low-molecular-weight thiols in thiol-disulfide exchange // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1642–1653.
225. Helmann J.D. Bacillithiol, a new player in bacterial redox homeostasis // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 123–133.
226. Sharma S.V., Arbach M., Roberts A.A.a.o. Biophysical Features of Bacillithiol, the Glutathione Surrogate of *Bacillus subtilis* and other Firmicutes // *Chembiochem.* — 2013. Oct 2. doi: 10.1002/cbic.201300404. [Epub ahead of print].
227. Hugo M., Van Laer K., Reyes A.M.a.o. Mycothiol/mycoredoxin 1-dependent reduction of the peroxiredoxin AhpE from *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Biol. Chem.* — 2013. Dec 30. [Epub ahead of print].
228. Kamata H., Manabe T., Kakuta J.a.o. Multiple redox regulation of the cellular signaling system linked to AP-1 and NF κ B: effects of N-acetylcysteine and H₂O₂ on the receptor tyrosine kinases, the MAP kinase cascade, and I κ B kinases // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 973. — P. 419–422.
229. Parasassi T., Brunelli R., Costa G.a.o. Thiol redox transitions in cell signaling: a lesson from N-acetylcysteine // *ScientificWorldJournal.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1192–1202.
230. Romagnoli C., Marcucci T., Picariello L.a.o. Role of N-acetylcysteine and GSH redox system on total and active MMP-2 in intestinal myofibroblasts of Crohn's disease patients // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2013. — Vol. 28, N 7. — P. 915–924.
231. Pisani A., Riccio E., Andreucci M.a.o. Role of Reactive Oxygen Species in Pathogenesis of Radiocontrast-Induced Nephropathy // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — 2013: 868321.
232. McClure E.A., Gipson C.D., Malcolm R.J.a.o. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders // *CNS Drugs.* — 2014. Jan 18. [Epub ahead of print].
233. Berk M., Malhi G.S., Gray L.J.a.o. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2013. — Vol. 34, N 3. — P. 167–177.
234. Coombes J.S., Fassett R.G. Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review // *Kidney Int.* — 2012. — Vol. 81, N 3. — P. 233–246.
235. Liu T, Korantzopoulos P, Li G. Antioxidant therapies for the management of atrial fibrillation // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* — 2012. — Vol. 2, N 4. — P. 298–307.
236. Mates J.M., Segura J.A., Alonso F.J.a.o. Sulphur-containing non enzymatic antioxidants: therapeutic tools against cancer // *Front Biosci (Schol Ed).* — 2012. — Vol. 4. — P. 722–748.
237. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M.a.o. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — Vol. 1830, N 8. — P. 4117–4129.
238. Kitazawa M., Nakano T., Chuujou H.a.o. Intracellular redox regulation by a cystine derivative suppresses UV-induced NF- κ B activation // *FEBS Lett.* — 2002. — Vol. 526, N 1–3. — P. 106–110.
239. Wadhwa S., Mumper R.J. D-penicillamine and other low molecular weight thiols: review of anticancer effects and related mechanisms // *Cancer Lett.* — 2013. — Vol. 337, N 1. — P. 8–21.
240. García-Santamarina S., Boronat S., Calvo I.A.a.o. Is oxidized thioredoxin a major trigger for cysteine oxidation? Clues from a redox proteomics approach // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1549–1556.
241. Go Y.M., Roede J.R., Walker D.I.a.o. Selective targeting of the cysteine proteome by thioredoxin and glutathione redox systems // *Mol. Cell. Proteomics.* — 2013. — Vol. 12, N 11. — P. 3285–3296.
242. Fomenko D.E., Marino S.M., Gladyshev V.N. Functional diversity of cysteine residues in proteins and unique features of catalytic redox-active cysteines in thiol oxidoreductases // *Mol. Cells.* — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 228–235.
243. Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Involvement of Thio-, Peroxi-, and Glutaredoxins in Cellular Redox-Dependent Processes // *Biochemistry (Mosc.)* — 2008. — Vol. 73, N 13. — P. 1493–1510.
244. Wang P., Wu Y., Li X.a.o. Thioredoxin and thioredoxin reductase control tissue factor activity by thiol redox-dependent mechanism // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, N 5. — P. 3346–3358.
245. Lillig CH, Berndt C. Glutaredoxins in thiol/disulfide exchange // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 18, N 13. — P. 1654–1665.
246. Hanschmann E.M., Godoy J.R., Berndt C. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins — molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — Vol. 19, N 13. — P. 1539–1605.
247. Rhee S.G., Woo H.A., Kil I.S.a.o. Peroxiredoxin functions as a peroxidase and a regulator and sensor of local peroxides // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, N 7. — P. 4403–4410.
248. Ishii T., Warabi E., Yanagawa T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity // *Journal Clin. Biochem. Nutr.* — 2012. — Vol. 50, N 2. — P. 91–105.

249. Chae H. Z., Oubrahim H., Park J. W. a. o. Protein glutathionylation in the regulation of peroxiredoxins: a family of thiol-specific peroxidases that function as antioxidants, molecular chaperones, and signal modulators // *Antioxid. Redox Signal.* — 2012. — Vol. 16, N 6. — P. 506–523.
250. Brinkmann C., Brixius K. Peroxiredoxins and sports: new insights on the antioxidative defense // *J. Physiol. Sci.* — 2013. — Vol. 63, N 1. — P. 1–5.
251. Sanchis-Gomar F. Sestrins: novel antioxidant and AMPK-modulating functions regulated by exercise? // *J. Cell Physiol.* — 2013. — Vol. 228, N 8. — P. 1647–1650.
252. Miki H, Funato Y. Regulation of intracellular signalling through cysteine oxidation by reactive oxygen species // *J. Biochem.* — 2012. — Vol. 151, N 3. — P. 255–261.
253. Murphy M. P. Mitochondrial thiols in antioxidant protection and redox signaling: distinct roles for glutathionylation and other thiol modifications // *Antioxid. Redox Signal.* — 2012. — Vol. 16, N 6. — P. 476–495.
254. Kakihana T., Nagata K., Sitia R. Peroxides and peroxidases in the endoplasmic reticulum: integrating redox homeostasis and oxidative folding // *Antioxid. Redox Signal.* — 2012. — Vol. 16, N 8. — P. 763–771.
255. Laurindo F.R., Pescatore L. A., Fernandes D. de C. Protein disulfide isomerase in redox cell signaling and homeostasis // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52, N 9. — P. 1954–1969.
256. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — Vol. 1830, N 5. — P. 3217–3266.
257. Go Y. M., Duong D. M., Peng J. a. o. Protein cysteines map to functional networks according to steady-state level of oxidation // *J. Proteomics Bioinform.* — 2011. — Vol. 4, N 10. — P. 196–209.
258. Ragsdale S. W., Yi L. Thiol/Disulfide redox switches in the regulation of heme binding to proteins // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 14, N 6. — P. 1039–1047.
259. Wouters M. A., Fan S. W., Haworth N. L. Disulfides as redox switches: from molecular mechanisms to functional significance // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 12, N 1. — P. 53–91.
260. Go Y. M., Jones D. P. Redox compartmentalization in eukaryotic cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2008. — Vol. 1780, N 11. — P. 1273–1290.
261. Imhoff B. R., Hansen J. M. Differential redox potential profiles during adipogenesis and osteogenesis // *Cell. Mol. Biol. Lett.* — 2011. — Vol. 16, N 1. — P. 149–161.
262. Zagorchev L., Seal C. E., Kranner I. a. o. Redox state of low-molecular-weight thiols and disulphides during somatic embryogenesis of salt-treated suspension cultures of *Dactylis glomerata* L. // *Free Radic. Res.* — 2012. — Vol. 46, N 5. — P. 656–664.
263. Serviddio G., Bellanti F., Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 65. — P. 952–968.
264. Nair S., Li W., Kong A. N. Natural dietary anti-cancer chemopreventive compounds: redox-mediated differential signaling mechanisms in cytoprotection of normal cells versus cytotoxicity in tumor cells // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2007. — Vol. 28, N 4. — P. 459–472.
265. Chung H. S., Wang S. B., Venkatraman V. a. o. Cysteine oxidative posttranslational modifications: emerging regulation in the cardiovascular system // *Circ. Res.* — 2013. — Vol. 112, N 2. — P. 382–392.
266. Tian J., Brown L. A., Jones D. P. a. o. Intestinal redox status of major intracellular thiols in a rat model of chronic alcohol consumption // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* — 2009. — Vol. 33, N 6. — P. 662–668.
267. Circu M. L., Aw T. Y. Redox biology of the intestine // *Free Radic. Res.* — 2011. — Vol. 45, N 11–12. — P. 1245–1266.
268. Сент-Дьердьи А. Введение в субмолекулярную биологию. [Introduction to a Submolecular Biology, 1960]. Перевод с английского Л. А. Тумермана. М.: Наука, 1964. — 139 с.
269. Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. М.: Наука, 1978. — 224 с.
270. Riveiro M. E., De Kimpe N., Moglioni A. a. o. Coumarins: old compounds with novel promising therapeutic perspectives // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, N 13. — P. 1325–1338.
271. Kontogiorgis C., Detsi A., Hadjipavlou-Litina D. Coumarin-based drugs: a patent review (2008 — present) // *Expert Opin Ther. Pat.* — 2012. — Vol. 22, N 4. — P. 437–454.
272. Venugopala K. N., Rashmi V., Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity // *Biomed. Res. Int.* — 2013: 963248.
273. Парфёнов Э. А., Смирнов Л. Д. Фармакологический потенциал антиоксидантов на основе кумарина // *Хим. фарм. ж.* — 1988. — Т. 22, № 12. — С. 1438–1448.
274. Parfenov E. A., Zaikov G. E. Biotic Type Antioxidants: The Prospective Search Area for Novel Chemical Drugs, Utrecht–Boston–Tokyo: VSP, 2000. — 559 p.
275. Владимиров Ю. А., Парфёнов Э. А., Епанчинцева О. М. и др. Антирадикальная активность кумариновых редуктонов // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 1991. — Т. 112, № 11. — С. 472–475.
276. Владимиров Ю. А., Парфёнов Э. А., Епанчинцева О. М. и др. Антирадикальная активность 3-замещённых кумаринов и их влияние на железозависимую хемилюминесценцию // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 1991. — Т. 112, № 10. — С. 358–360.
277. Владимиров Ю. А., Парфёнов Э. А., Епанчинцева О. М. и др. Антирадикальная активность комплексных соединений меди (II) на основе кумариновых лигандов // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 1992. — Т. 113, № 5 — С. 479–481.
278. Sood S., Muthuraman A., Gill N. S. a. o. Role of 7,8-dimethoxycoumarin in anti-secretory and anti-inflammatory action on pyloric ligation-induced gastritis in rats // *J. Asian Nat. Prod. Res.* — 2010. — Vol. 12, N 7. — P. 593–599.
279. Rios E. R., Rocha N. F., Venâncio E. T. a. o. Mechanisms involved in the gastroprotective activity of esculin on acute gastric lesions in mice // *Chem. Biol. Interact.* — 2010. — Vol. 188, N 1. — P. 246–254.
280. Шилов В. Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. — М.: Интерсигнал, 2006. — 286 с.
281. Trapani L., Segatto M., Simeoni V. a. o. Short- and long-term regulation of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase by a 4-methyl-coumarin // *Biochimie.* — 2011. — Vol. 93, N 7. — P. 1165–1171.
282. Li F., Gong Q., Wang L. a. o. Osthole attenuates focal inflammatory reaction following permanent middle cerebral artery occlusion in rats // *Biol. Pharm. Bull.* — 2012. — Vol. 35, N 10. — P. 1686–1690.
283. Li Z., Hu J., Sun M. a. o. Anti-inflammatory effect of IM-MLG5521, a coumarin derivative, on Sephadex-induced lung inflammation in rats // *Int. Immunopharmacol.* — 2012. — Vol. 14, N 2. — P. 145–149.
284. Niu X., Xing W., Li W. a. o. Isofraxidin exhibited anti-inflammatory effects in vivo and inhibited TNF- α production in LPS-induced mouse peritoneal macrophages in vitro via the MAPK pathway // *Int. Immunopharmacol.* — 2012. — Vol. 14, N 2. — P. 164–171.
285. Islam M. N., Choi R. J., Jin S. e. a. o. Mechanism of anti-inflammatory activity of umbelliferone 6-carboxylic acid isolated from *Angelica decursiva* // *J. Ethnopharmacol.* — 2012. — Vol. 144, N 1. — P. 175–181.
286. Okuyama S., Minami S., Shimada N. a. o. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of auraptene, a citrus coumarin, following cerebral global ischemia in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 699, N 1–3. — P. 118–123.
287. Hemshekhar M., Sunitha K., Thushara R. M. a. o. Antiarthritic and antiinflammatory propensity of 4-methylesculetin, a coumarin derivative // *Biochimie.* — 2013. — Vol. 95, N 6. — P. 1326–1335.
288. Witacenis A., Luchini A. C., Hiruma-Lima C. A. a. o. Suppression of TNBS-induced colitis in rats by 4-methylesculetin, a natural coumarin: comparison with prednisolone

- and sulphasalazine // *Chem. Biol. Interact.* — 2012. — Vol. 195, N1. — P.76–85.
289. Srivastava V., Viswanathaswamy A. H. M., Mohan G. Determination of the antiulcer properties of sodium cromoglycate in pylorus-ligated albino rats // *Indian J. Pharmacol.* — 2010. Vol. 42, N 3. — P. 185–188.
290. Hawkey C. J. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1996. — Vol. 220. — P. 124–127.
291. Limmer S., Ittel T. H., Wietholtz H. [Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios] // *Z. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 41, N 8. — P. 719–728.
292. Cipriani S., Mencarelli A., Bruno A. a. o. Activation of the bile acid receptor GPBAR1 protects against gastrointestinal injury caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin in mice // *Br. J. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 168, N 1. — P. 225–237.
293. Kuramoto T., Umegaki E., Nouda S. a. o. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study // *BMC Gastroenterol.* — 2013 — Vol. 13. — P. 85.
294. Inaba T., Ishikawa S., Miyoshi M. a. o. [Present status of gastrointestinal damage due to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)] // *Nihon Rinsho.* — 2013. — Vol. 71, N 6. — P. 1109–1115.
295. Lim J. H., Kim J. H., Kim N. a. o. Gastroprotective Effect of Cochinchina momordica Seed Extract in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Acute Gastric Damage in a Rat Model // *Gut Liver.* — 2014. — Vol. 8, N 1. — P. 49–57.
296. Dupuy D., Szabo S. Protection by metals against ethanol-induced gastric mucosal injury in the rat. Comparative biochemical and pharmacologic studies implicate protein sulfhydryls // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91, N 4. — P. 966–974.
297. El-Missiry M. A., El-Sayed I. H., Othman A. I. Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indomethacin and ethanol in rats // *Ann. Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 38, Pt 6. — P. 694–700.
298. Rainsford K. D., Whitehouse M. W. Gastric mucus effusion elicited by oral copper compounds: potential anti-ulcer activity // *Experientia.* — 1976. — Vol. 32, N 9. — P. 1172–1173.
299. Frechilla D., Lasheras B., Ucelay M. On the mechanism of the anti-inflammatory activity of some copper (II) complexes // *Arzneimittelforschung.* — 1990. — Vol. 40, N 9. — P. 1008–1010.
300. Frechilla D., Lasheras B., Ucelay M. a. o. Possible mechanism of the gastroprotective activity elicited by some copper (II) complexes // *Arzneimittelforschung.* — 1991. — Vol. 41, N 3. — P. 247–249.
301. Franco L., Velo G. P. Eicosanoid and gastroprotection by copper derivatives and NDGA // *Inflamm. Res.* — 1995. — Vol. 44, N 3. — P. 139–142.
302. Jiménez-Hernández R. M., Frechilla D., Lasheras B. a. o. Inhibition of inflammation and gastric damage in rats by copper (II) complexes // *Arzneimittelforschung.* — 1995. — Vol. 45, N 3. — P. 277–281.
303. Cheng Y., Liu Y., Liang J. Zinc is a potent heat shock protein inducer during liver cold preservation in rats // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2002. — Vol. 115, N 12. — P. 1777–1779.
304. Golbabapour S., Gwaram N. S., Al-Obaidi M. M. a. o. Schiff base metal derivatives enhance the expression of HSP70 and suppress BAX proteins in prevention of acute gastric lesion // *Biomed. Res. Int.* — 2013: 703626.
305. Joseph R. M., Varela V., Kanji V. K. a. o. Protective effects of zinc in indomethacin-induced gastric mucosal injury: evidence for a dual mechanism involving lipid peroxidation and nitric oxide // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13, N 2. — P. 203–208.
306. Opoka W., Adamek D., Plonka M. a. o. Importance of luminal and mucosal zinc in the mechanism of experimental gastric ulcer healing // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 61, N 5. — P. 581–591.
307. Salga M. S., Ali H. M., Abdulla M. A. a. o. Gastroprotective activity and mechanism of novel dichlorido-zinc (II)-4-(2-(5-methoxybenzylidene-amino)ethyl)piperazin-1-iumphenolate complex on ethanol-induced gastric ulceration // *Chem. Biol. Interact.* — 2012. — Vol. 195, N 2. — P. 144–153.
308. Sorenson J. R. Antiinflammatory, analgesic, and antiulcer activities of copper complexes suggest their use in a physiologic approach to treatment of arthritic diseases // *Basic Life Sci.* — 1988. — Vol. 49. — P. 591–594.
309. Frechilla D., Lasheras B., Ucelay M. a. o. Anti-inflammatory activity of some copper (II) complexes // *Arzneimittelforschung.* — 1990. — Vol. 40, N 8. — P. 914–917.
310. Lang C., Murgia C., Leong M. a. o. Anti-inflammatory effects of zinc and alterations in zinc transporter mRNA in mouse models of allergic inflammation // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — Vol. 292, N 2. — P. L577–L584.
311. Vasto S., Mocchegiani E., Malavolta M. a. o. Zinc and inflammatory/immune response in aging // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1100. — P. 111–122.
312. Prasad A. S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, N 5–6. — P. 353–357.
313. Prasad A. S., Bao B., Beck F. W. a. o. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- κ B // *Nutrition.* — 2011. — Vol. 27, N 7–8. — P. 816–823.
314. Foster M., Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease // *Nutrients.* — 2012. — Vol. 4, N 7. — P. 676–694.
315. Rainsford K. D., Whitehouse M. W. Concerning the merits of copper aspirin as a potential anti-inflammatory drug // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1976. — Vol. 28, N 1. — P. 83–86.
316. Auclair C., Gautero H., Boivin P. Effects of salicylate-copper complex on the metabolic activation in phagocytizing granulocytes // *Biochem. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 29, N 22. — P. 3105–3109.
317. Jacka T., Bernard C. C., Singer G. Copper salicylate as an anti-inflammatory and analgesic agent in arthritic rats // *Life Sci.* — 1983. — Vol. 32, N 9. — P. 1023–1030.
318. Okuyama S., Hashimoto S., Aihara H. a. o. Copper complexes of non-steroidal antiinflammatory agents: analgesic activity and possible opioid receptor activation // *Agents Actions.* — 1987. — Vol. 21, N 1–2. — P. 130–144.
319. Roch-Arveiller M., Huy D. P., Maman L. a. o. Non-steroidal anti-inflammatory drug-copper complex modulation of polymorphonuclear leukocyte migration // *Biochem. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 39, N 3. — P. 569–574.
320. Ozawa K., Nomura Y., Segawa T. Mechanism of Cu (2+)-induced elevation of [(3)H]cimetidine binding to membranes in rat brain // *Neurochem. Int.* — 1985. — Vol. 7, N 3. — P. 435–440.
321. Ковалёва В. Л. Поиск и изучение механизмов действия новых соединений с антиастматической активностью среди производных пиридина, пирролохинолина и кумаринов: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Купавна, 1997. — 42 с.
322. Крылов И. А. Перспективы поиска новых веществ с антиастматической и противовоспалительной активностью в рядах производных 2-аминотиазола, комплексов переходных металлов и их фармакологическое изучение: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Купавна, 2005. — 56 с.
323. Фридман Я. Д., отв. ред. Координационные соединения металлов с биолигандами. Сб. ст. — Фрунзе: Илим, 1987. — 185 с.
324. El-Saadani M. A., Nassar A. Y., Abou el-Ela S. H. a. o. The protective effect of copper complexes against gastric mucosal ulcer in rats // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 46, N 6. — P. 1011–1018.

325. Tuorkey M. J., Abdul-Aziz K. K. A pioneer study on the anti-ulcer activities of copper nicotinate complex [CuCl(HNA)₂] in experimental gastric ulcer induced by aspirin-pylorus [corrected] ligation model (Shay model) // *Biomed. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 63, N 3. — P. 194–201.
326. Ueda K., Ueyama T., Oka M. a. o. Polaprezinc (Zinc L-carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, heme oxygenase (HO)-1 — a new mechanism of gastric mucosal protection // *J. Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 110, N3. — P.285–294.
327. Omatsu T., Naito Y., Handa O. a. o. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45, N 7. — P. 692–702.
328. Choi H. S., Lim J. Y., Chun H. J. a. o. The effect of polaprezinc on gastric mucosal protection in rats with ethanol-induced gastric mucosal damage: comparison study with rebamipide // *Life Sci.* — 2013. Vol. 93, N 2–3. — P. 69–77.
329. Mei X., Luo X., Xu S. a. o. Gastroprotective effects of a new zinc (II)-curcumin complex against pylorus-ligature-induced gastric ulcer in rats // *Chem. Biol. Interact.* — 2009. — Vol. 181. — N 3. — P. 316–321.
330. Mei X., Xu D., Xu S. a. o. Gastroprotective and antidepressant effects of a new zinc (II)-curcumin complex in rodent models of gastric ulcer and depression induced by stressors // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2011. — Vol. 99, N 1. — P. 66–74.
331. Mei X., Xu D., Xu S. a. o. Novel role of Zn (II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers // *Chem. Biol. Interact.* — 2012. — Vol. 197, N 1. — P. 31–39.
332. Leung M. H., Harada T., Kee T. W. Delivery of curcumin and medicinal effects of the copper (II)-curcumin complexes // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19, N 11. — P. 2070–2083.
333. Фридман Я. Д., Аликеева С. В., Долгашова Н. В. и др. Влияние комплексообразования на антиоксидантную и противогипоксическую активность аскорбиновой кислоты // *Хим.-фарм. ж.* — 1988. — Т. 22, № 4. С. 425–428.
334. Фридман Я. Д., Кебец Н. М., Нанаева М. Т. Взаимное влияние аскорбиновой и γ -аминомасляной кислот при комплексообразовании на их биологические свойства // *Хим.-фарм. ж.* — 1989. — Т. 23, № 11. С. 1310–1313.
335. Атарская Л. И., Фридман Я. Д., Немальцева Т. Г. и др. Противогипоксическая и нейротропная активность смешаннолигандных соединений кобальта с аскорбиновой кислотой и аминокислотами // *Хим.-фарм. ж.* — 1990. — Т. 24, № 8. — С. 34–36.
336. Jackson G. E., May P. M., Williams D. R. Metal-ligand complexes involved in rheumatoid arthritis — VI: Computer models simulating the low molecular weight complexes present in blood plasma for normal and arthritic individuals // *J. Inorg. Nucl. Chem.* — 1978. — Vol. 40, N 6 — P. 1227–1234.
337. Bansal A. K., Kaur A. R. Cooperative functions of manganese and thiol redox system against oxidative stress in human spermatozoa // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2009. — Vol. 2, N 2. — P. 76–80.
338. Ibrahim M. M., Ali H. M., Abdullah M. A. a. o. Acute toxicity and gastroprotective effect of the Schiff base ligand 'H-indole-3-ethylene-5-nitroso-lycylaldimine and its nickel (II) complex on ethanol induced gastric lesions in rats // *Molecules.* — 2012. — Vol. 17, N 10. — P. 12449–12459.
339. Tanaka S., Guth P. H., Carryl O. R. a. o. // Cytoprotective effect of bismuth subsalicylate in indomethacin-treated rats is associated with enhanced mucus bismuth concentration // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, N 3. — P. 605–612.
340. Bagchi D., McGinn T. R., Ye X. a. o. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44, N 12. — P. 2419–2428.
341. Robert A., Nezamis J. E., Lancaster C. a. o. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 77, N 3. — P. 433–443.
342. Rochette L., Ghibu S., Richard C. *Mol. Nutr. Food Res.* — 2013. — Vol. 57, N 1. — P. 114–125.
343. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. 2001, М., Наука, 2-е изд., 2008, Новосибирск, АРТА.

REDOX REGULATION AS A PLATFORM FOR SEARCH AND DESIGN OF NEW TYPE DRUGS. SEARCH OF GASTROPROTECTORS AMONG SUNSTITUTED COUMARINS

E. A. Parfenov, V. A. Trapkov, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** Redox homeostasis controls most or all processes of normal and pathological physiology. Important position in the defence mechanisms are redox active metabolites As a robust platform for the development of new effective drugs is not screened, but directed the design and search for low molecular weight metabolites natural redox active compounds. This statement confirms the synthesis and study of new gastroprotektors of complex compounds of copper and zinc with coumarin ligands. On the model of acute ethanol rat gastric ulcer shown that preprocessing all tested complex compounds in equimolar doses of 0.15 mmol/kg leads to a considerable reduction in the size of the damage to the wall of the stomach, compared to control, and sucralfat (for 72,5–87,9%, sucralfat — 52,3%).

◆ **Key words:** redox regulation; redox active metabolites; gastroprotectors; coumarins; biometals; ligands; complex compounds.

◆ Информация об авторах

Парфёнов Эдгар Андреевич — д. х. н., ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН. 117279, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 51. E-mail: phcao@yandex.ru.

Трапков Владимир Александрович — к. б. н., научный сотрудник. ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ». 142450 Старая Купавна, Моск. обл., ул. Кирова, 23. E-mail: vnc@pc-club.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Parfenov Edgar Andreevich — PhD (Bioorganic Chemistry), Leading Researcher. Russian Cancer Research Center RAMS. 117279, Moscow, Mikluho-Maklaj St., 51, Russia. E-mail: phcao@yandex.ru.

Trapkov Vladimir Alexandrovich — PhD, Scientific Researcher. All-Russian Scientific Center on Safety of Biologically Active Compounds. 142450, Moscow Region, Staraya Kupavna, Kirova street, 23. E-mail: vnc@pc-club.ru

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru