

© Колесников А.В., 2012
УДК 616-053.31-089:615.38

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ АНТИОКСИДАНТ ИОНОЛ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ АНТИКАТАРАКТАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

А.В. Колесников

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

Консервативная терапия катаракты, являющейся наиболее частой причиной снижения зрения, направлена на коррекцию отдельных метаболических нарушений хрусталика и является малоэффективной. В настоящее время основной теорией патогенеза катаракты признается свободнорадикальная, однако, в арсенале средств консервативной терапии отсутствуют препараты с доказанной прямой антиоксидантной активностью. Ионол – классический синтетический фенольный антиоксидант, который применяется в качестве лекарственного средства в различных областях медицины при заболеваниях, связанных с развитием окислительного стресса, но в офтальмологии ионол ранее не применялся. Учитывая вышеизложенное, обоснованным и актуальным является изучение ионола в качестве перспективного антикатарактального средства.

Ключевые слова: ионол, катаракта, антиоксиданты.

Катаракта является наиболее частой причиной снижения зрения у лиц пожилого возраста. Существующие в настоящее время средства консервативного лечения катаракты были разработаны с целью коррекции отдельных метаболических нарушений в хрусталике и эффективность их не достаточно высока. Были предложены многочисленные теории патогенеза катаракты, но наиболее обоснованной в настоящее время признается свободнорадикальная, в основу которой заложен тезис о первичности нарушений структуры и функции мембран вследствие патологической активации свободнорадикального окисления биополимеров хрусталика, т.е. роль пускового механизма в катарактогенезе отводится, прежде всего, перекисному окислению липидов [1, 11, 28]. При старческой катаракте в хрусталике обнаружено существенное снижение активности антиоксидантных ферментов и истощение уровня биоантиоксидантов [3, 9].

Таким образом, в соответствии со сказанным, наиболее перспективным представляется исследование в качестве антикатарактальных препаратов средств с высокой антиоксидантной активностью, к которым относится синтетический прямой антиоксидант ионол. Он используется в различных отраслях медицины для предотвращения нарушений, вызванных развитием окислительного стресса, однако, в офтальмологической практике ионол не применяется, в связи с чем, актуальным и перспективным является изучение ионола в качестве возможного антикатарактального средства

Физико-химическая характеристика ионола. 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ионол, дибунол) – синтетический пространственно затрудненный фенол, производное 2,6-ди-трет-бутифенола, как химическое вещество известен с 1921 г. и по основному биологическому эффекту относится к прямым антиоксидантам [6]. Особенности антиоксидантных свойств этого

соединения связаны с экранированием ароматической ОН-группы трет-бутильными заместителями в орто-положении. Природных соединений аналогичного строения нет, что связано с отсутствием в живых организмах трансфераз, способных перенести трет-бутильные группы на бензольное кольцо [15].

Ионол – классический синтетический фенольный жирорастворимый антиоксидант – обладает ярко выраженной антирадикальной активностью и в большинстве модельных систем превосходит по эффективности другие пространственно затрудненные фенолы.

По своей антирадикальной активности ионол существенно уступает α -токоферолу: константа k_I для трихлорметильного пероксирадикала ($CCl_3O\cdot$) составляет $2,9 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$, что на два порядка меньше, чем у токоферола. В биологических системах *in vitro* ионол способен ингибировать активность процессов ПОЛ в концентрации 35 мкг/мл [7]. В модельных системах (при повышенных температурах, в мицеллярных системах), ионол превосходит токоферол по противоокислительным свойствам. Основное преимущество ионола перед α -токоферолом и другими орто-метилзамещенными фенолами состоит в том, что ионол образует устойчивые радикалы, в то время как феноксилы метилированных фенолов менее стабильны и могут участвовать в реакциях продолжения цепей окисления.

Ионол эффективно ингибирует окисление липидов в гомогенатах мозга крыс, индуцированное ионами железа с аскорбатом ($IC_{50} = 3,5$ мкМ) или железо-аммонийными квасцами ($IC_{50} = 13$ мкМ), одновременно он снижает в гомогенатах окислительную модификацию белков, которая определялась по активности креатинкиназы. Вызванное пероксинитритом окисление миеллина также подавлялось ионолом, что проявлялось в снижении образования малонового диальдегида и изопростанов. В культуре тимоцитов крыс ионол угнетал апоптоз, индуцированный пероксинитритом. Одноэлектронный редокс-потенциал ионола составляет 600-

700 мВ, соответственно, он уступает по восстановительной активности аскорбату (300 мВ), тролоксу (480 мВ) и цистеину (650 мВ), но превосходит триптофан (990 мВ) [24]. Поэтому в биологических системах ионол может действовать синергично с другими антиоксидантами: аскорбатом, цистеином, токоферолами.

Биологическое действие. 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол относится к классу малотоксичных соединений, не обладает тератогенным и мутагенным свойствами, не влияет на размножение животных. После длительного приема ионола не обнаруживается нарушений гемопоза и морфологических изменений в органах животных [6].

Антиоксидантная и антирадикальная активность дибунола исследована на разных моделях в условиях *in vitro* и *in vivo*. В концентрации 10 мкМ ионол значительно увеличивал лаг-фазу (с 80 до 500 минут) окисления липопротеинов низкой плотности, индуцированного ионами Cu^{2+} или 2,2-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлоридом, в концентрации 100 мкМ – полностью ингибировал вызванное гипохлоритом окисление липидов в составе липопротеинов очень низкой плотности и липосом [22]. В концентрациях около 20 мкМ 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол не только угнетал окисление липопротеинов, но и предотвращал апоптоз эндотелиальных клеток аорты и эндокарда, а также вызванный окисленными липопротеинами апоптоз макрофагов [21], снижал синтез коллагена в гладкомышечных клетках свиньи при их инкубации с окисленными липопротеинами [26]. Cu -индуцированное окисление липопротеинов высокой плотности, приводящее к снижению вывода холестерина из клеток, также ингибируется ионолом.

Ионол обладает высокой растворимостью и подвижностью в липидной фазе, что определяет возможность инактивации радикала внутри липопротеиновой частицы и миграции на границу фаз, где возможно его восстановление аскорбатом, глутатионом или токоферолами. С высокой липофильностью связан мембрано-

тропный эффект ионола. В митохондриальных и эритроцитарных мембранах ионол индуцировал структурные изменения, что усиливало окисление полиненасыщенных жирных кислот 15-липноксигеназой [16].

Развитие процессов ПОЛ сопровождается образованием токсичных альдегидов, в частности 4-гидроксиноненаля, который *in vivo* может индуцировать различные повреждения, и в частности, развитие катаракты. В условиях эксперимента *in vitro* показано, что предварительное инкубирование хрусталиков крыс с ионолом (10 мкМ) в течение 24 часов снижало катарактогенное действие 4-гидроксиноненаля (промежуточный продукт ПОЛ), при этом в эпителиоцитах хрусталика наблюдалась индукция глутатион-S-трансферазы [17]. Добавление в рацион ионола повышает уровень глутатиона в хрусталике, сетчатке и роговице глаз крыс.

Как правило, канцерогенные или токсические свойства ионола и его анизонального аналога 2,6-ди трет-бутил-4-метокси-фенола проявляются при состояниях напряжения физиологических, в том числе антиоксидантных, механизмов защиты тканей и органов, что указывает на возможность неоднозначного эффекта применения антиоксидантной терапии при патологических процессах, сопровождающихся развитием окислительного стресса, в связи с чем, во многих экспериментальных системах ионол не только проявляет антиоксидантные свойства, но и может вызывать нежелательные последствия, особенно, при хроническом применении в относительно высоких дозах.

На модели ишемии/реперфузии изолированного сердца крыс показано, что введение ионола в составе однослойных липосом из яичных фосфолипидов в перфузат за 10 минут до начала ишемии в концентрациях 1,3 и 10 мкМ оказывает защитный эффект в постишемическом периоде; позитивный эффект ионола наблюдается также при введении его на стадии реперфузии, но в более в высоких концентрациях (3 и 10 мкМ) [10]. Будучи применен в больших количествах (3 и 10

мкМ), препарат оказывал токсическое действие, реализующееся, по видимому, путем нарушения функции расслабления кардиомиоцитов [10].

В экспериментальных исследованиях ионол снижал эффект многих токсинов и предотвращал развитие острых ишемических повреждений органов и постишемических расстройств. Введение крысам ионола (30 мг/кг массы) на 1-й, 3-й, 6-й и 9-й день после затравки окисленной олеиновой кислотой более чем в 5 раз уменьшало образование малонового диальдегида в печени и предотвращало гибель животных. На модели острой интоксикации крыс тетрахлорметаном внутрибрюшинное введение дибунола (25 мг/кг) за 12 часов до затравки CCl_4 и через 12 часов после затравки снижало площадь некроза в 3 раза, при этом удельная площадь, занятая гепатоцитами в состоянии паранекроза, снижалась с 40,5% до 14,3%. Внутрижелудочное введение крысам ионола (600 мг/кг массы в день) в течение 2 дней оказывало защитное действие при введении тиофенолов, при этом в клетках повышалось содержание глутатион-S-трансферазы и глутатионредуктазы, снижалась активность процессов ПОЛ в эритроцитарных мембранах и сыворотке крови, однако, значительно возрастал уровень ТБК-реактивных продуктов в микросомах печени. На модели острого отравления фосфорорганическим пестицидом у кошек, однократное внутрижелудочное введение ионола в дозе 50 мг/кг массы за 2 часа до индукции отравления на 75% увеличивало продолжительность жизни животных.

In vitro ионол ингибировал агрегацию тромбоцитов; индуцированный ADP процесс на 50% подавлялся при концентрации фенола $7,4 \times 10^{-4}$ М для тромбоцитов человека и $1,3 \times 10^{-3}$ М для тромбоцитов кролика [5]. Вместе с тем слипание выделенных из необработанной и обработанной ионолом сыворотки (500 мкмоль/л) тромбоцитов, вызванное 5'-дифосфатом, арахидоновой кислотой или форболмиристацетатом, не различалась. Введение внутрижелудочно крысам ионола (60

мкмоль/кг массы) в течение 3 дней снижало коагуляционный потенциал крови: время коагуляции удлинилось на 43,9%, максимальная агрегация тромбоцитов и скорость образования агрегатов снижались на 37,4% и 48%, соответственно (4). В эритроцитах человека ионол предотвращал снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы под действием гидропероксида и третбутилгидропероксида кумола.

При моделировании у крыс инфаркта миокарда предварительное введение ионола в течение 4 суток (per os по 60 мг/кг массы тела в день) оказывало антиаритмическое действие и устраняло нарушения электрической стабильности сердца [8]. На аналогичной модели инфаркта миокарда у собак внутривенное назначение дибунола (0,2 мг/кг массы в час) снижало повреждение миоцитов и предотвращало выход в кровь высокомолекулярных белков: миоглобина и креатинкиназы. По данным гистологических исследований ионол уменьшает зону некроза миокарда, при этом в крови отмечаются положительные сдвиги биохимических показателей, в частности, увеличивается уровень естественного антиоксиданта α -токоферола в мембранах эритроцитов и плазме.

Внутрибрюшинное применение ионола в течение 3 дней (20 мг/кг массы тела, ежедневно) оказывало положительный эффект на работу сердца крыс при интенсивной физической нагрузке (оценку сердечной деятельности проводили посредством измерения сократительной функции изолированного сердца и выхода в перфузат креатинкиназы). На модели атеросклеротического поражения сосудов у мышей линии C57BL/6, 15 недель содержащихся на гиперхолестериновой диете (1% холестерина и 0,5% холевой кислоты), добавление в корм животным ионола (1%) увеличивало размеры жировых отложений в стенках сосудов.

На различных моделях язвы желудка (внутрижелудочное введение гистамина, серотонина, 10% уксусной кислоты или перевязка привратника) показало, что препарат, вводимый в желудок в виде 10%

масляного раствора ионола, уменьшает частоту образования язв и сокращает сроки заживления язвенных поражений, при этом на первых двух моделях защитная эффективность дибунола была в среднем в 2 раза выше, чем α -токоферола. Беременность крыс с индуцированным диабетом сопровождается большим количеством врожденных пороков развития (выявляются у 19% родившихся), а содержание беременных самок на рационе, обогащенном ионолом (1% сухого веса корма), повышало вес плода и снижало частоту врожденных пороков до 2,3%. Совместное действие ионола и β -каротина повышало выживаемость мышей при острой алкогольной интоксикации (внутрибрюшинное введение 10-процентного раствора CaCl_2).

Ионол ингибировал рост в культуре клеток человека, полученных из челюстной опухоли ($\text{IC}_{50} = 74$ мкг/мл) или опухоли языка ($\text{IC}_{50} = 38$ мкг/мл) [23]. Антиканцерогенная эффективность препарата показана на моделях развития рака кожи у животных под действием коротковолнового УФ-излучения и химических канцерогенов [18]. На различных перевиваемых новообразованиях у мышей выявлен существенный противоопухолевый эффект применения ионола совместно с цитостатиками.

Токсический эффект высоких доз ионола (200 мг/кг, внутрибрюшинно) сопровождался быстрым (40 минут) снижением содержания в легких протеинкиназы С и кальцийзависимых протеаз, изменение содержания ферментов наблюдалось в течение 6 суток и коррелировало с развитием отека легких. В качестве одной из причин цитотоксического и проканцерогенного действия соединения может выступать образование при микросомальном окислении высокотоксичных метаболитов, которые обнаруживаются при инкубации ионола с микросомами из разных органов мышей и крыс, однако, гидроксиглирование трет-бутильной группы преимущественно наблюдается в микросомах легких. Предполагается, что ионол вызывает повреждение в легких, инициирующую

ще воспалительный процесс, который в свою очередь вызывает развитие опухолей [19]. Появлению росту опухолей способствует также то, что ионол ингибирует наработку фактора некроза опухолей резистентными и стимулированными липополисахаридом альвеолярными макрофагами и индуцирует апоптоз эпителиальных клеток легких, которые значительно более чувствительны к токсическому действию метаболитов препарата, чем опухолевые клетки [20].

Токсический эффект ионола проявляется также в отношении печени. Длительное содержание крыс (от 6 до 24 недель) на обогащенном препаратом рационе (0,2, 0,4 или 0,8% от сухого веса корма) приводит к увеличению веса печени и морфологическим изменениям гепатоцитов (дизинтеграция и вакуолизация цитоплазмы, агрегация хроматина вблизи ядерной мембраны, уменьшение размеров и аутолизис митохондрий, увеличение липидных включений и снижение содержания гликогена и др.), сходным с наблюдаемыми при действии канцерогенов, в частности, 7, 12-демитилбенз[α]антрацена.

После 30-дневного содержания крыс на диете с ионолом (0,2%) наблюдалось не только увеличение веса печени, но и усиление окисления микросомальных липидов при индукции ионами железа, в сыворотке повышалось содержание ТБК-реактивных продуктов. Гепатотоксический эффект ионола, по-видимому, также связан с образованием его метаболитов при микросомальном окислении. Как всякий антиоксидант, ионол может влиять на содержание в клетках естественных антиоксидантных ферментов, уровень которых регулируется продукцией $O_2^{\cdot-}$ или H_2O_2 . Одноразовое внутрибрюшинное введение мышам препарата (100 мг/кг) приводило к снижению активности Mn-SOD в митохондриях печени, в результате чего значительно (в 3-6 раз) возрастала концентрация супероксид-аниона в митохондриальной и ядерной фракциях. В исследовании на культуре человеческих клеток U 937 было показано, что в отличие от других антиоксидантов (тролокс, α -токоферол и

N,N'-дифенил-1,4-фенилендиамин) ионол индуцирует апоптоз, что не было связано с образованием его метаболитов при микросомальном окислении, однако, для развития запрограммированной гибели важное значение имела перекись водорода [27]. Анализ повреждающего действия метаболитов ионола на ДНК и процессы репарации, а также индукцию апоптоза в клеточных культурах выявил важную роль гидроперекиси ионола, что позволило предложить другую схему канцерогенного и апоптогенного действия.

По-видимому, и метаболиты микросомального окисления, и продукты взаимодействия ионола с АКМ могут быть вовлечены в канцерогенное и токсическое действие данного соединения в отношении клеток легких, печени и других тканей. На модели ишемии/реперфузии мозга у монгольских песчанок было показано, что ионол вводимый 3 раза внутрибрюшинно в дозе 30мг/кг за 12-14 часов до ишемии, а также через 2-3 и 6-8 часов после начала реперфузии, значительно снижает образование ТБК-реактивных продуктов при кратковременной (3 мин), но повышает при длительной (24 ч) ишемии, что может быть связано с действием продуктов его метаболизма, накапливающихся в ткани мозга при нарушении кровообращения [14]. Как правило, канцерогенные или токсические свойства ионола проявляются при состояниях напряжения физиологических, в том числе антиоксидантных, механизмов защиты тканей и органов, что указывает на возможность неоднозначного эффекта применения антиоксидантной терапии при патологических процессах, сопровождающихся развитием окислительного стресса. Таким образом, во многих экспериментальных системах ионол не только проявляет антиоксидантные свойства, но и может вызывать нежелательные последствия, особенно, при хроническом применении в относительно высоких дозах [5].

В связи с токсическими эффектами ионола, Европейский научный комитет по питанию (Scientific Committee on Food) ввел ограничения на суточное потребление

ние ионола - не более 0,05 мг на кг веса тела [25].

Рекомендованная суточная доза потребления ионола в 10 раз ниже таковой для бутилоксианизола (3(2)-*трет*-бутил-4-метоксифенола), пропилгаллата, октилгаллата или додецилгаллата (0,5мг/кг), при этом можно отметить, что ограничений на потребление разных изоформ витаминов Е и С нет.

Применение ионола в медицине. Ионол в качестве лекарственного препарата под названием дибунол используется в нашей стране с 50-х годов XX века для предотвращения нарушений, вызванных развитием окислительного стресса при различных патологических процессах.

Дибунол высокоэффективен при лечении онкологических заболеваний, он замедляет синтез нуклеиновых кислот и белка в злокачественных клетках и проявляет цитостатический эффект в отношении раковых клеток слизистой оболочки мочевого пузыря, а также повышает чувствительность опухолевых клеток к ионизирующему облучению, что позволяет уменьшить терапевтическую дозу облучения.

Ионол снижает интенсивность ПОЛ крови и развитие постишемических повреждений миокарда у больных ишемической болезнью сердца [2]. Прием большими дибунолом в дозах 10-30 мг/кг массы тела начиная с ранней фазы развития инфаркта миокарда (3-5 часов после начала болевого синдрома) в течение 20 дней нивелирует ишемическое повреждение и ограничивает область развития некроза в миокарде. Ионол улучшает микроциркуляцию коронарных сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов и устраняет повышенную гемокоагуляцию. Положительный эффект применения дибунолом отмечен при лечении дерматозов и пневмоний, осложненных гриппом [12].

Хороший терапевтический эффект применения дибунолом показан при гастродуоденальных язвах. Назначение больным язвенной болезнью наряду с традиционной терапией (Н₂-блокаторы, антибиотики, холинолитики, антациды) 800 мг дибунолом в день (в мягких желатиновых

капсулах 20% раствор препарата в подсолнечном масле) уменьшало сроки наступления клинической и морфологической ремиссии, наблюдалось увеличение суммарной антиокислительной активности сыворотки крови, отмечался большой процент рубцевания язв, чаще наступало заживление без формирования глубокого рубца, в течение года реже наблюдались рецидивы заболевания [13].

Ионол (дибунол) обладает выраженной защитной активностью при различных видах стресса: эмоциональных и эмоционально-болевого, вызванных оперативным вмешательством, травмами или инфекциями. Это обусловлено не столько антирадикальной активностью дибунолом, сколько активацией биосинтеза катехоламинов и сопряженным увеличением накопления дофамина, который может играть важную роль в лимитировании стресс-реакции и ограничении стрессорных повреждений.

Таким образом, ионол (6-ди-трет-бутил-4-метилфенол) является синтетическим прямым антиоксидантом и относится к малотоксичным соединениям. Учитывая патогенетическую обоснованность применения антиоксидантов при лечении катаракты, которая представляет собой классический пример свободнорадикальной патологии, и отсутствие в настоящее время в арсенале антикатарактальных средств препаратов с прямой доказанной антиоксидантной активностью, исследование ионола в качестве возможного антикатарактального средства является обоснованным и перспективным для клиники.

Литература

1. Багиров Н.А. Современные проблемы катарактогенеза / Н.А. Багиров // Офтальмол. журн. – 2000. – № 6. – С. 98-102.
2. Барсель В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца / В.А. Барсель, И.С. Щедрина, В.Д. Вахляев // Кардиология. – 1998. – № 5. – С. 18-20.
3. Бибижаев М.А. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в хрусталике при катаракте / М.А. Бибижаев

- // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1965. – № 9. – С. 299-301.
4. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов / А.А. Спасов [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1999. – Т. 62, №1. – С. 38-40.
 5. Дозозависимые эффекты комбинации антиоксидантов разных классов на примере дибунола и 3-каротина / У.А. Миненкова [и др.] // Изв. АН. Сер. Биология. – 1996. – №2. – С. 147-152.
 6. Зарудий Ф.С. 2,6-Ди-третбутил-4-метилфенол (дибунол, ионол, тонарол) классический антиоксидант / Ф.С. Зарудий // Хим.-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, № 3. – С. 42-48.
 7. Кузьменко И.В. Влияние токоферола, его аналогов и антиоксиданта ионола на перекисное окисление липидов *in vitro* / И.В. Кузьменко, Н.И. Куница, Г.В. Донченко // Укр. биохим. журн. – 1993. – Т. 65, №3. – С. 94-99.
 8. Меерсон Ф.З. Устранение нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью адаптации к коротким стрессовым воздействиям и антиоксиданта ионола / Ф.З. Меерсон, Л.М. Белкина, С.С. Дюсенов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1986. – № 11. – С. 536-539.
 9. Метаболический статус витаминов – антиоксидантов и субстратов НАД-зависимых дегидрогеназных систем у больных возрастной катарактой / И.П. Метелицына [и др.] // Журн. АМН Украины. – 1996. – № 2(4). – С. 696-703.
 10. Моргунов А.А. Влияние антиоксиданта ионола в составе липосом на функцию изолированного и ишемизированного сердца / А.А. Моргунов, В.Г. Булгков, М.В. Биленко // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1992. – Т. 55, №2. – С. 17-20.
 11. Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза): монография / В.Н. Шабалин [и др.]. – М.: Медицина, 2004. – 244 с.
 12. О лечении пневмоний при гриппе антиоксидантами / М.В. Нагибина [и др.] // Терапевт. арх. – 1996. – №11. – С. 33-35.
 13. Противоязвенное действие дибунола (тонарола) / Р.Ф. Зарудий [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61, №5. – С. 21-23.
 14. Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов при экспериментальной ишемии мозга / Т.Н. Федорова, А.А. Болдырев, И.В. Ганнушкина // Биохимия. – 1999. – Т. 64, вып. 1. – С. 94-98.
 15. Фенольные биоантиоксиданты / Н.К. Зенков [и др.]. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
 16. 3,5-Di-t-butyl-4-hydroxytoluene (BHT) and propylgallate stimulate selectively the reaction of mammalian 15-lipoxygenase with bio-membranes / K. Schnurr [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1995. – Vol. 1254. – P. 66-72.
 17. Attenuation of 4-hydroxynonenal-induced cataractogenesis in rat lens by butylated hydroxytoluene / S.K. Srivastata [et al.] // Curr. Eye Res. – 1996. – Vol. 15. – P. 749-754.
 18. Black H.S. Pro-oxidant and anti-oxidant mechanism (s) of BHT and β -carotene in photocarcinogenesis / H.S. Black // Frontiers Biosci. – 2002. – Vol. 7. – P. 1044-1055.
 19. Butylated hydroxytoluene (BHT) induction of pulmonary inflammation: a role in tumor promotion / A.K. Bauer [et al.] // Exp. Lung Res. – 2001. – Vol. 27. – P. 197-216.
 20. Butylated hydroxytoluene and N-acetylcysteine attenuates tumor necrosis factor- α (TNF- α) secretion and TNF- α mRNA expression in alveolar macrophages from human lung transplant recipients *in vitro* / L.M. Hulten [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 66. – P. 364-369.
 21. Guo Z.G. Oxidized low-density lipoproteins induce apoptosis in aortic and endocardial endothelial cells / Z.G. Guo, X.L. Niu, X. Guo // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1997. – Vol. 18. – P. 525-528.
 22. Hypochlorite induces lipid peroxidation in blood lipoproteins and phospholipids liposomes / O.M. Panasenko [et al.] // Free Radical Biol. Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 133-140.
 23. Inhibitory effects of selenium, vitamin A

- and butylated hydroxytoluene on in vitro growth of human tongue cancer cells / I. Inoue [et al.] // Eur. Arch Otorhinolaryngol. – 1995. – Vol. 252. – P. 509-512.
24. Lambert C.R. Reactivity of butylated hydroxytoluene / C.R. Lambert, H.S. Black, T.G. Truscott // Free Radical Biol. And Med. – 1996. – Vol. 21. – P. 395-400.
25. Leclercq C. Estimates of the theoretical maximum daily intake of erythorbic acid, gallates, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) in Italy: a stepwise approach / C. Leclercq, D. Arcella, A. Turrini // Food Chem. Toxicol. – 2000. – Vol. 38. – P. 1075-1084.
26. Oxidized low density lipoprotein stimulates collagen production in cultured arterial smooth muscle cells / S. Jimi [et al.] // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 116. – P. 15-26.
27. Palomba L. The antioxidant butylated hydroxytoluene induces apoptosis in human U937 cells: the role of hydrogen peroxide and altered redox state / L. Palomba, P. Sestili, O. Cantoni // Free Radical Res. – 1999. – Vol. 31. – P. 93-101.
28. Spector A. Oxidation and aspects of ocular pathology / A. Spector // CLOAO J. – 1990. – Vol. 16, №1 (Suppl.). – P. 8-10.

SYNTHETIC DIRECT ANTIOXIDANT IONOL AS A PROMISING MEANS OF ANTI-CATARACT TREATMENT

A.V. Kolesnikov

Conservative treatment of cataract, being the most common cause of reduced vision, is aimed at correcting certain metabolic disorders of crystalline lens and is of little efficiency. Currently, they recognize the free radical theory as the main theory of cataract pathogenesis, however, in the arsenal of conservative therapy there are no drugs with proven direct antioxidant activity. Ionol is a classic synthetic phenolic antioxidant, which is used as a drug in different fields of medicine for diseases associated with oxidative stress, but in ophthalmology ionol has not been previously used. Given the above, it is reasonable and relevant to study ionol as a promising means of anti-cataract treatment.

Key words: *ionol, cataract, antioxidants.*

Колесников Александр Вячеславович
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, д. 7, кв. 11.
Тел.: (4912)951362, (905)1864114.
E-mail: kolldoc@mail.ru.

*Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ МК-4993.2012.7
«Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза
и способы его коррекции»*